

Patología crónica del injerto renal

E. Vázquez Martul

Servicio Anatomía Patológica. Hospital Universitario Juan Canalejo. A Coruña.

Nefrología 2008; 28 (4) 373-380

INTRODUCCIÓN

La nefropatía crónica del injerto renal (NCI) conceptualmente ha sido definida por un deterioro progresivo de la función renal no relacionado con la interrupción del tratamiento inmunosupresor, recurrencia de la enfermedad, complicación vascular o urológica¹. La disminución actual de la incidencia de rechazo agudo es una de las razones que explican que la NCI es la segunda causa de pérdida del injerto después de la muerte del paciente² con un 50% de abolición de la función renal a los 5 años³. La búsqueda de los principales mecanismos etiopatogénicos, la detección de lesiones histopatológicas predictivas, y un mejor conocimiento de criterios pronósticos, son en la actualidad los principales factores de actualidad y discusión^{4,6}.

Desde la 8ª conferencia de Banff de Edmonton (Canadá) en 2005⁷, y tras consenso entre clínicos y patólogos, se consideró no utilizar el término de NCI como término diagnóstico ya que su utilización genérica oculta otras múltiples causas inmunológicas o no inmunológicas^{5,8} que impiden un diagnóstico más específico y por consiguiente un tratamiento apropiado. Debemos pues distinguir el concepto de patología crónica del injerto secundaria a mecanismo inmunológico de aquellas otras patologías crónicas no relacionadas con un proceso inmunológico y entre las que destacamos: hipertensión arterial, toxicidad crónica, obstrucción, reflujo y/o nefritis crónica intersticial bacteriana y por último nefritis intersticial de

causa vírica⁷. Esta multiplicidad de causas con mecanismos etiopatogénicos diferentes pero a la vez implicados o solapados, es una de las principales razones que dificultan el estudio histopatológico y una correlación clínica adecuada.

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

El concepto previo de NCI, modificado en Banff 2005⁷, consiste en un deterioro funcional lentamente progresivo del injerto cuyo sustrato histopatológico se caracteriza por: fibrosis intersticial, atrofia tubular, patología hialina arteriolar y glomeruloesclerosis. Debemos tener presente que este concepto es totalmente descriptivo e inespecífico ya que todas estas características histopatológicas que indican cronicidad son comunes a cualquier proceso crónico renal en el que el porcentaje de esclerosis glomerular, fibrosis y atrofia tubular también tienen relación con grado insuficiencia renal, irreversibilidad del proceso y por consiguiente peor pronóstico. Para establecer una correlación clínica e indicar pautas terapéuticas es necesario la búsqueda de los mecanismos etiopatogénicos implicados.

Una correlación entre daño histopatológico y pronóstico, ha obligado desde la década de los 90 a la búsqueda de unos

parámetros histopatológicos objetivos y reproducibles, destacando dos protocolos y o grupos de estudio: Banff⁷ y sistema CADI⁹ que persiguen un mismo objetivo que es la cuantificación de diferentes parámetros histopatológicos de cronicidad incluyendo patología glomerular, grado y extensión de fibrosis intersticial, atrofia tubular y lesión vascular. Basándose en esta metodología se clasifican en tres grados con una correlación clínica teniendo peor pronóstico los de grado III (tabla I).

Sin embargo y a pesar de estas guías diagnósticas, los intentos realizados para conocer grado de especificidad y reproducibilidad entre observadores, los índices Kappa en estas biopsias han resultado muy bajos e inferiores a 0,40¹⁰. Las razones que podrían explicar ese hecho son múltiples entre las que destacamos: experiencia no homogénea entre observadores, el papel negativo de una calidad y representatividad no homogénea de la biopsia, solapamiento de diferentes patologías sobre todo a nivel vascular y por último ausencia de estudios morfométricos que limiten una importante carga de subjetividad en el observador¹¹.

Debemos señalar que la fase crónica del injerto es el producto evolutivo de un hecho biológico dinámico en el que pueden coincidir y/o coexistir factores intercurrentes de tipo inmunológico y no

Tabla I. Patología crónica del injerto sin evidencia de etiología conocida (Banff, 2005 meeting report. *Am J Transplant* 2007; 7: 518-526)

Grados:

- I. Fibrosis intersticial y atrofia tubular leve (< 25% de área cortical).
- II. Fibrosis intersticial y atrofia tubular moderada (26-50% de área cortical).
- III. Fibrosis y atrofia tubular severa (> 50%).

Puede ser incluida lesión vascular no específica (tipo arterioesclerosis y/o vasculopatía hipertensiva) así como % de glomerulosclerosis).

Correspondencia: E. Vázquez Martul
Servicio Anatomía Patológica
Hospital Universitario Juan Canalejo
15006 As Xubias. A Coruña
evazmar@canalejo.org

revisiones cortas

inmunológico como: infecciosos, tóxicos, isquémicos que dificultan la valoración en cada paciente. Como ya ha comentado Furness¹², paradójicamente «...podemos tener abundantes datos pero un limitado grado de conocimiento de lo que está pasando en el paciente».

Sin embargo está confirmado que un grado severo de cronicidad (III de Banff) con extensa fibrosis intersticial, atrofia tubular, hialinosis arteriolar y alto porcentaje de glomeruloesclerosis, tiene influencia adversa en el pronóstico del injerto con una supervivencia muy baja a los 10 años. Solo el 57,9% de grado II la supervivencia del injerto es superior a 10 años con una P significativa ($P < 0,01$). Contrariamente índices bajos de cronicidad que conllevan atrofia y fibrosis intersticial leve con ausencia de vasculopatía, la supervivencia a los 10 años superaba el 80% de los injertos¹³.

Dentro de parámetros histopatológicos a cuantificar en la biopsia en estadios crónicos se ha aconsejado incluir el concepto de nefropatía crónica «activa» que engloba la coexistencia de: infiltrados inflamatorios intersticiales, focales o difusos, subcapsulares o perivasculares, y presencia de vasculopatía con lesión de la íntima (endotelitis)^{7,14}. A la hora de conocer el impacto pronóstico es importante diferenciar esta fase activa de la inactiva caracterizada exclusivamente por fibrosis intersticial, atrofia tubular, esclerosis vascular y esclerosis del glomérulo. Por consiguiente esta información debería quedar recogida en el informe del patólogo para mejor información clínica.

Pero esta información sería insuficiente si a la hora de valorar los criterios diagnósticos de la biopsia no se tuviese en cuenta otros factores a destacar en relación con el pronóstico del injerto en este periodo evolutivo y que son causa de discusión.

- Patología del riñón donante secundaria a edad avanzada, arteriosclerosis, diabetes o hipertensión.
- Rechazos subclínicos puestos de manifiesto por la biopsia de protocolo.
- Relación con rechazo humoral mediado por anticuerpos.
- Tipo celular de infiltrado inflamatorio y/o subpoblaciones celulares

- Nefrotoxicidad crónica por anticalcineurínicos.
- Relación entre glomerulopatía del trasplante, vasculopatía crónica y mecanismo inmunológico.

FACTORES DEL DONANTE IMPLICADO EN LA NEFROPATÍA CRÓNICA DEL INJERTO

La presión social que ejercen las extensas listas de espera de pacientes pendientes de un trasplante, viene obligando desde los últimos años a no ser tan estrictos en la selección del donante. Actualmente se vienen aceptando como donantes pacientes por encima de 60 años, con diabetes, hipertensión arterial, riñones de fallecidos por accidente cerebrovascular (ACV) y en asistolia con isquemia «caliente»^{15,16}. Sin embargo se ha confirmado que tanto la historia de hipertensión arterial previa, tabaquismo, muerte por ACV, creatinina sérica superior a 150 ml/dl, asistolia, vasculopatía arterioesclerosa junto con isquemia fría muy prolongada, tiene un impacto tanto en la mala función inicial como en la predisposición a crisis de rechazo agudo y fracaso crónico del injerto¹⁵⁻¹⁸.

Esta ampliación de criterios en la selección del donante aconseja la realización de una biopsia previa a la implantación para conocer la situación histológica del injerto¹⁹. Se ha demostrado la utilidad de esta biopsia y su implicación en un mejor pronóstico con respecto a grupos en los que no se realizó biopsia previa²⁰. En líneas generales se acepta que por encima de un 20% de glomeruloesclerosis, hialinosis arteriolar difusa y concéntrica, e importante fibrosis intersticial, marcarían el límite que implicaría la contraindicación de dichos injertos, debido no solo a la mala función inicial e incremento de la morbilidad, si no también a las grandes probabilidades de desarrollo de patología crónica del injerto²¹⁻²³. Otra razón importante en la indicación de una biopsia del riñón del donante es facilitar la valoración ulterior de la patología en la evolución del trasplante.

Por consiguiente el daño más inicial que puede observarse en la primera biopsia del injerto, y que se debe valorar histológicamente, es un daño «heredado» del donante ya sea vascular, túbulo intersticial o glomerular.

En un estudio realizado en nuestra casuística, con revisión de 66 casos de NCI, con valoración de biopsias después del sexto mes postrasplante, las lesiones que caracterizan a la patología crónica tales como fibrosis y atrofia tubular, estaban relacionadas con injerto inicialmente no funcionante y con un porcentaje de glomeruloesclerosis más elevado²⁴.

BÚSQUEDA DE LESIONES PREDECTIVAS: IMPORTANCIA DE BIOPSIA PROTOCOLO

La posibilidad de conocer las fases iniciales de la lesión y en períodos en los que el proceso patológico no haya alcanzado un nivel de irreversibilidad ha sido y sigue siendo el principal objetivo que ha impulsado la indicación de biopsias de protocolo que nos permitan detectar con antelación suficiente una determinada lesión histopatológica, seguir su evolución y la respuesta a un tratamiento. Está demostrado que las biopsias de protocolo realizadas en pacientes con función estable permiten detectar rechazos subclínicos que pueden ser tratados, así como presencia de «tubulitis», fibrosis y vasculopatía en biopsias de pacientes sin alteración de la función renal^{25,26}. Algunas series en las que se realizó biopsias de protocolo, han detectado criterios de rechazo hasta en un 30% de casos con función renal estable²⁷. La realización de este tipo de biopsias ha demostrado una relación entre varios parámetros histopatológicos tales como la fibrosis intersticial, glomerulosclerosis, infiltrado mononuclear con el progresivo deterioro de la función renal²⁸. La realización de biopsias protocolo también parece haber demostrado que reiteradas crisis de rechazo así como rechazo agudo después del 4º mes tenía una relación directa con el desarrollo de una nefropatía crónica²⁹.

Sin embargo en estas etapas iniciales puede existir una dificultad en la valoración histopatológica ya que con más frecuencia podremos observar lesiones de mínima intensidad y/o lesiones clasificadas como «borderline» generalmente de carácter focal, con escasa repercusión histopatológica, de significado incierto e incluso con diferente respuesta al tratamiento^{30,31}. Este hecho limita la validez

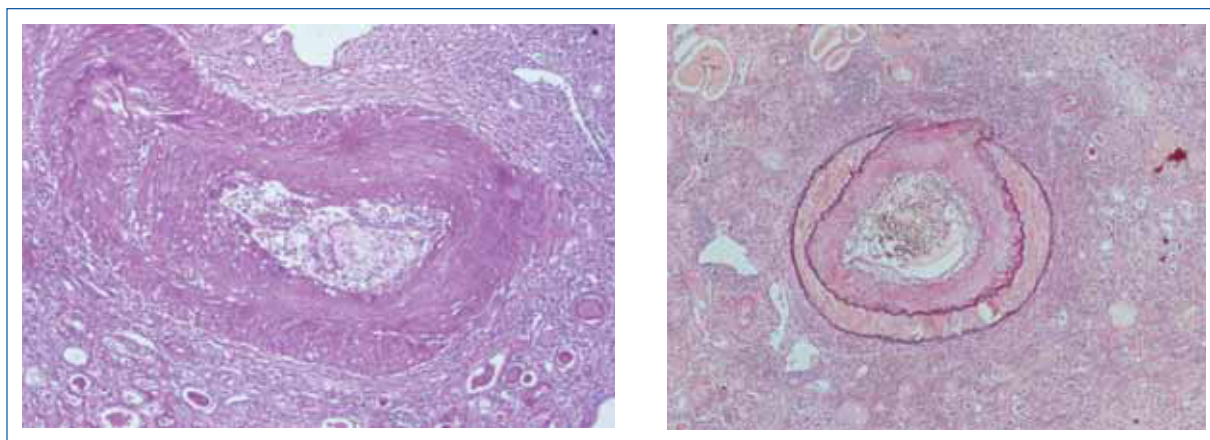


Figura 1. Vasculopatía crónica del injerto. Proliferación de la capa íntima arterial no acompañada de reduplicación concéntrica de la lámina elástica interna (Tinción de PAS y Verhoeff).

de los resultados que junto con el incremento de costo y problemas éticos, son factores en los que se basan algunos autores en contra de la realización de estas biopsias³².

VASCULOPATÍA CRÓNICA DEL INJERTO (VCI)

Junto con la hialinosis arteriolar, signo de cronicidad y de mala evolución del injerto¹³, la VCI del injerto sigue siendo un marcador histológico objetivo y específico de rechazo crónico mediado por un mecanismo inmunológico³³. Clásicamente la VCI es considerada como una lesión característica de la nefropatía y rechazo crónico del injerto junto con la Glomerulopatía del trasplante (GT)^{34,35}. Las características histopatológicas consisten en una reducción del calibre de la luz vascular a expensas de una proliferación mio-intimal concéntrica en la que se evidencia un componente celular liderado preferentemente por linfocitos CD3 positivos, macrófagos, histiocitos espumosos y células miofibroblásticas³⁶ (fig. 1). Esta lesión progresa y se hace más esclerosante, con tendencia a mayor grado de oclusión del calibre de la luz y con signos de esclerosis de la íntima. Es precisamente en esta fase más evolucionada donde se plantean diagnósticos diferenciales más difíciles con lesiones secundarias a vasculopatía hipertensiva y/o lesiones de arteriosclerosis avanzada. Existe una clave histológica útil para diferenciar ambas lesiones

que consiste en la existencia de una reduplicación concéntrica y segmentaria de la lámina elástica interna en casos de arteriosclerosis y/o vasculopatía hipertensiva, hecho que no se produce cuando la lesión vascular es consecuencia de una VCI en la que la elástica interna permanece intacta. Sin embargo es necesario tener siempre presente que la lesión vascular es un hecho dinámico y pueden solaparse lesiones de vasculopatía crónica, de origen inmunológico, con lesiones de arteriosclerosis y/o hipertensión.

Junto con la lesión de arterias musculares de medio calibre también se debe valorar la afectación de arteriolas. La esclerosis y la hialinosis arteriolar es un marcador histológico importante de nefropatía crónica^{13,37} pero, como ocurre con la patología arterial puede ser la consecuencia de múltiples etiopatogenias no solo de arteriosclerosis, hipertensión y diabetes si no también de toxicidad por anticalcineurínicos.

TOXICIDAD CRÓNICA POR ANTICALCINEURÍNICOS

La acción tóxica continuada de anticalcineurínicos es una de las principales causas de fracaso crónico del injerto³⁷. Desde la instauración de Ciclosporina A (CyA) como potente inmunodepresor, se han descrito múltiples alteraciones histológicas relacionadas con la toxicidad de esta familia de fármacos^{37,40}.

La toxicidad aguda se limita a daño tubular que consiste en presen-

cia de microvacuolizaciones de idéntico tamaño, de ahí su nombre de microvacuolización «isométrica» y a un leve daño vascular, no siempre evidente en esta primera fase³⁷. La necrosis de células de músculo liso arteriolar e hialinosis nodular ha sido considerado como lesión característica de la toxicidad por CyA⁴¹, pero debemos admitir que dicha hialinosis *per se* es un dato inespecífico.

Otra característica histológica descrita es la fibrosis intersticial y glomerulosclerosis³⁸⁻⁴¹, características comunes a la evolución crónica del injerto renal independientemente de la causa. Con el objeto de identificar signos específicos que permitan diferenciar la toxicidad de otras causas existen trabajos que parecen demostrar que la fibrosis producida por la CyA tiene menor proporción de colágeno III en comparación con biopsias de rechazo crónico⁴². Algunos autores consideran que la hialinosis arteriolar es una característica muy constante y que más impacto tiene en el pronóstico⁴³. Contrariamente existen otras conclusiones en las que no demuestran una clara relación entre grado de insuficiencia renal e intensidad de hialinosis arteriolar atribuida a la toxicidad⁴³.

A modo de resumen podemos concluir:

1. El diagnóstico histopatológico de toxicidad crónica por anticalcineurínicos es un diagnóstico de exclusión.

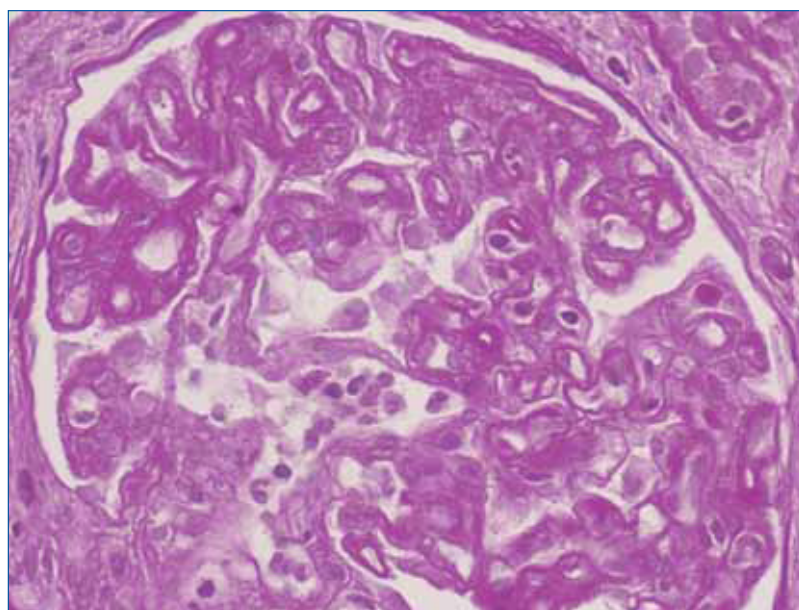


Figura 2. Patología crónica del injerto. Glomerulopatía del trasplante. Dobles contornos de la pared del capilar glomerular (tinción del PAS).

2. En pacientes con patología renal crónica es difícil delimitar las lesiones exclusivamente debidas a nefrototoxicidad de las causadas por arterioesclerosis, hipertensión o rechazo crónico.
3. La hialinosis arteriolar junto con glomerulosclerosis debe considerarse como criterios histopatológicos de mal pronóstico no siempre en relación con grado de afectación de la función renal.
4. La hialinosis arteriolar y la glomerulosclerosis son las lesiones histológicas más frecuentemente descritas.

GLOMERULOPATÍA DEL TRASPLANTE (GT)

La GT es una forma histológica de lesión glomerular no previamente descrita en el riñón nativo y que consiste en un engrosamiento difuso de la pared capilar glomerular con formación de dobles contornos, laminación de la membrana basa, área electrolúcida subendotelial con ausencia o mínimos depósitos electrondensos, incremento y ensanchamiento del espacio mesangial y por último «mesangiolisis»^{34,44,45} (fig. 2).

La incidencia de GT varía entre un 7% si se incluye toda la patología del

trasplante hasta más de un 25%, si se analiza exclusivamente la patología crónica del injerto o pacientes biopsiados después del tercer mes^{46,47}. En nuestra revisión de un total de 1.114 biopsias de pacientes trasplantados acumuladas desde 1985 hasta 2008, e incluyendo solamente la patología glomerular, la GT es la más frecuente y ocupa el primer lugar de todas las enfermedades glomerulares del injerto, incluidas glomerulonefritis de «novo y recurrentes» con una incidencia del 37,2%. En algunas revisiones de biopsias de protocolo en injertos sin afectación de función renal la incidencia puede alcanzar hasta un 49%⁴⁸. En otra revisión nuestra todas las biopsias en pacientes con deterioro crónico de la función renal después del 6º mes, hemos observado GT en un 11% (experiencia personal).

Uno de los principales problemas en el diagnóstico de la GT es su importante grado de heterogeneidad, dado que es frecuente en casos evolucionados que coexistan lesiones glomerulares isquémicas alternando con lesiones de esclerosis segmentaria o global en un contexto de patología crónica (experiencia personal).

Debido a la presencia de dobles contornos de la membrana basal glomerular (MBG) el diagnóstico diferencial

más importante se debe hacer con dos cuadros muy similares: Glomerulonefritis mesangiocapilar GMC (de novo o recidivante) y microangiopatía trombótica (MAT) en fase crónica. Estos diagnósticos diferenciales exigen el estudio con microscopia electrónica e inmunofluorescencia. La GMC se caracteriza por abundantes depósitos de C-3 localizados en mesangio y en paredes capilares sobre todo a nivel subendotelial, hecho que no debe existir en la GT ni en la MAT en las que los depósitos son generalmente focales o ausentes⁴⁹.

Tanto con microscopia óptica, como con microscopia electrónica e inmunofluorescencia, existe una gran similitud entre GT y MAT en fase crónica, como se describe en el Síndrome hemolítico urémico (SHU) tipo adulto^{49,50}, y ambos cuadros son totalmente superponibles desde el punto de vista de microscopio óptico, con inmunofluorescencia y ultraestructural. Este hecho obliga a establecer la hipótesis que puede existir un mecanismo etiopatogénico común en ambas entidades. Las diferencias más importantes son la multilaminación de la lámina densa en los estudios con microscopio electrónico en la GT⁵¹, y en el aspecto clínico, la ausencia de un Síndrome Hemolítico Urémico. Sin embargo no siempre un cuadro de MAT va siempre asociado a SHU en series de pacientes trasplantados⁵², ni la ausencia de multilaminación descarta el diagnóstico de GT.

Desde trabajos clásicos relacionados con la patogenia de la GMC⁵³, sabemos que la necrosis, despegamiento y lesión de la célula endotelial da lugar a un proceso regenerativo con formación de nueva MBG y reduplicación de la misma. Si aceptamos como hipótesis un fenómeno de «acomodación» del injerto a un mecanismo inmunológico de rechazo humoral crónico reiterado y subclínico también podríamos aceptar la posibilidad de un fenómeno de «acomodación» y lesión subclínica endotelial sin desencadenamiento de un SHU secundario al daño endotelial. Estos fenómenos de «acomodación» permitirían una evolución crónica del injerto impidiendo que la lisis masiva de células endoteliales pudiera desencadenar una activación del complemento y de la coagulación como ocurre en el SHU. A favor de esta hipótesis se ha descrito un

Tabla II. Rechazo agudo humoral (Banff, 2005 meeting report. *Am J Transplant* 2007; 7: 518-526)

Grados:

- I. Lesiones tipo necrosis tubular aguda, C4d+, inflamación mínima.
- II. Marginación capilar de leucocitos y/o trombosis, C4d+.
- III. Patología arterial. Endotelitis intensa (v3), C4d+.

Tabla III. Rechazo crónico activo humoral (Banff, 2005 meeting report. *Am J Transplant* 2007; 7: 521)

- a) Doble contorno de membrana basal glomerular y/o
- b) Multilaminación de membrana basal del capilar peritubular y/o
- c) Fibrosis intersticial/atrofia tubular C4d+ y/o
- d) Engrosamiento regular de la íntima arterial.

déficit de Factor H en la fase aguda de la GT en la que existe importante alteración endotelial muy superponible a lo que ocurre en la MAT. El daño endotelial promovido por los T-linfocitos en la fase aguda del la GT, predispondría a la agregación plaquetaria intraglomerular y desarrollo de la MAT⁵⁴.

RECHAZO HUMORAL Y RELACIÓN CON GLOMERULOPATÍA DEL TRASPLANTE Y CAPILOROPATÍA

Numerosas experiencias defienden que los factores relacionados con mal pronóstico del injerto renal están relacionados con la presencia y/o persistencia de anticuerpos específicos antidonante

junto con marcadores histológicos consistentes en glomerulitis, capilaritis del capilar peritubular (CPT), presencia de necrosis fibrinoide vascular y depósitos difusos de C4d en CPT (tabla II). Todos estos datos son constitutivos y necesarios para diagnóstico de rechazo Agudo mediado por anticuerpos o rechazo humoral^{17,14,55,56}. En estudios de revisión hasta en un 96% de pacientes que han tenido rechazo agudo se detectan anticuerpos antidonante encontrándose relación con el rechazo crónico⁵⁷.

La GT de etiopatogenia mal conocida, clásicamente se viene incluyendo como una forma glomerular del rechazo crónico⁷. Existían ya referencias que la relacionaban con un meca-

nismo humoral de rechazo. En un trabajo experimental en 1994, realizado en diferentes cepas de ratones para demostrar el tipo de lesión histológica relacionada con anticuerpos anti-donante, se describieron lesiones glomerulares superponibles a la GT⁵⁸. Existen datos recientes que apoyan como hipótesis la participación de un mecanismo inmunológico mediado por anticuerpos (rechazo humoral) en la patología crónica del injerto y en la GT⁵⁷⁻⁵⁹. Esta hipótesis se basa principalmente en que se ha demostrado depósitos de C4d en la membrana basal del capilar peritubular entre un 30% hasta un 74% de pacientes con anticuerpos específicos antidonante^{60,61}. En una revisión propia hemos observado depósitos de C4d muy positiva en CPT en 10 de 21 biopsias correspondientes a 17 pacientes con GT (comunicación personal pendiente de publicación) (fig. 3). Existen estudios que relacionan la multilaminación de la MBG, descrita como lesión ultraestructural típica de la GT, y del capilar peritubular (CPT)^{62,63} con los depósitos de C4d y que dichos depósitos precedían la GT⁶⁴ (fig. 4).

Por consiguiente existe un hilo conductor entre rechazo humoral con depósitos de C4d, GT y capilioropatía que avalan una misma etiopatogenia en la que una alteración primaria de la célula endotelial sería el desencadenante de las lesiones de la membrana basal del glomérulo y del CPT incluida la multilaminación. Sin embargo y a pesar de lo sugerente de esta teoría inmunológica es obligado comentar que se ha descrito alteración de la membrana basal del CPT consistente en engrosamiento y «rarefacción» en relación con un mecanismo isquémico⁶⁵.

En resumen consideramos, una vez revisada la bibliografía, y siguiendo los criterios de Banff para la identificación de un mecanismo inmunológico causante del fracaso crónico del injerto, la necesidad de los siguientes criterios (tabla III):

- Presencia de anticuerpos específicos antidonante y/o
- GT con presencia de dobles contornos y /o multilaminación de la MBG, y/o
- Multilaminación importante de la membrana basal del CPT y/o

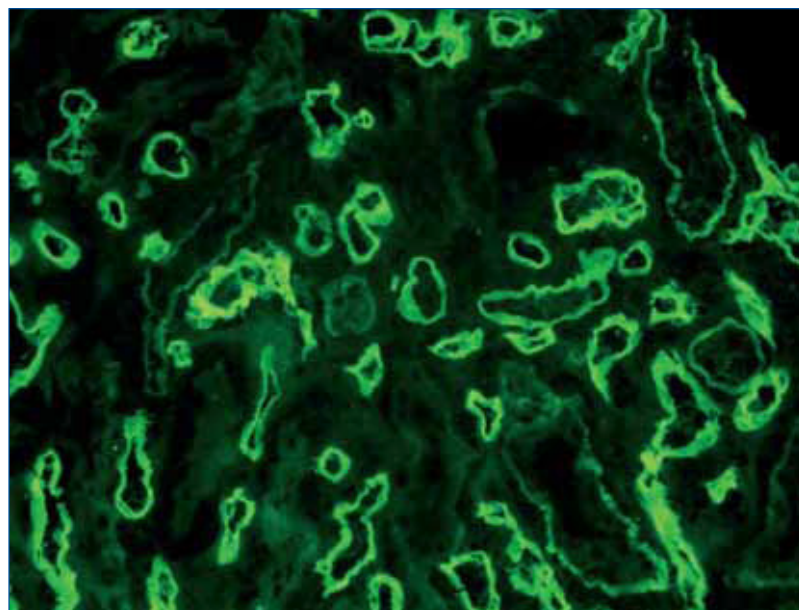


Figura 3. Depósitos difusos en pared de capilares peritubulares de C4d (técnica de inmunofluorescencia).

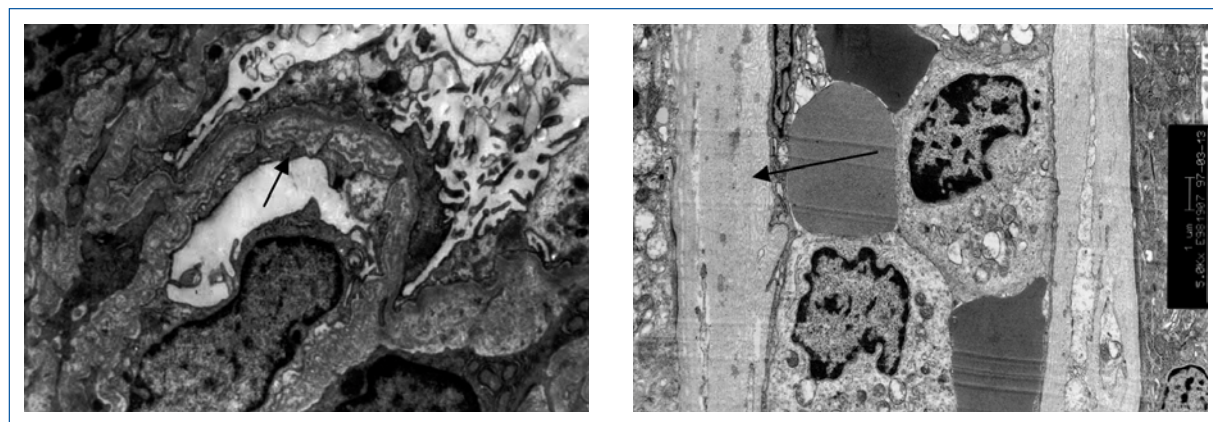


Figura 4. Estudio con microscopio electrónico de la membrana basal del capilar glomerular y de un capilar peritubular. Obsérvese el engrosamiento y la multilaminación (flecha).

- Vasculopatía crónica basada en la proliferación mio-intimal arterial, y/o
- Presencia de depósitos difusos de C4d en CPT.

SUBPOBLACIONES CELULARES EN EL CONTEXTO DE PATOLOGÍA CRÓNICA DEL INJERTO

Siempre desde los primeros estudios histopatológicos de las biopsias del injerto se ha intentado buscar una correlación entre intensidad y tipo de infiltrado inflamatorio con pronóstico. Existen trabajos ya clásicos que la intensidad de dichos infiltrado y la disminución del índice T4/T8 así como sus alteraciones en sangre periférica conllevaba un peor pronóstico^{66,67}. Si bien el componente linfoide T lidera y hegemoniza el cuadro histológico del rechazo agudo celular, no se puede olvidar la participación de población B, células plasmáticas y macrófagos muy relacionadas con pronóstico del injerto y evolución crónica. La presencia de células B se ha asociado a un peor pronóstico del injerto y corticorresistencia⁶⁸. Debido a la posibilidad de que este tipo de rechazo con predominio de linfocitos B pueda ser tratado con otro tipo de inmunosupresión (rituximab) podría ser aconsejable el estudio de subpoblaciones celulares utilizando técnicas de inmunohistoquímica, sobre todo en pacientes con infiltrados linfocitarios intersticiales resistentes al tratamiento con inmunosupresión habitual. La relación con un peor pronóstico de los macrófagos y células plasmáticas ha sido comentado en la literatura y su pre-

sencia debiera ser especificada en el diagnóstico o informe de la biopsia^{71,69-71}. Algunos autores encuentran en biopsias después del 6º mes de pacientes trasplantados, una relación entre depósitos de C4d en capilares peritubulares e infiltrado plasmocítico que se asocia hasta en un 52%, mientras que solo en un 13% en biopsias negativas para el C4d tenían población de células plasmáticas⁷². Comparando dos poblaciones de pacientes dependiendo de tratamiento inmunosupresor, ciclosporina A *versus* tacrolimus, se ha demostrado en biopsias de protocolo, diferencia en ambas poblaciones con menor proporción de CD45, CD3, y CD 68 en menor proporción en el grupo de tacrolimus⁷³.

Como resumen en relación con poblaciones de células inflamatorias podemos concluir que poblaciones ricas en células CD20 al margen de peor pronóstico su identificación puede tener relación con una actitud terapéutica. Los infiltrados inflamatorios con población de células plasmáticas y macrófagos, sobre todo después del 6º mes tienen connotaciones de peor pronóstico. Por último existe clara evidencia entre poblaciones de células plasmáticas, macrófagos y rechazo humoral así como relación con evolución crónica y mal pronóstico del injerto.

CONCLUSIONES

- El término de NCI no debe ser utilizado como término diagnóstico ya que engloba múltiples cuadros histopatológicos secundarios a diferentes etiopatogé-

nesis y mecanismos fisiopatológicos: inmunológicos y no inmunológicos.

- Debe sustituirse por una denominación descriptiva de fibrosis intersticial, atrofia tubular, y esclerosis glomerular cuando no se conoce una etiología ni se pueda establecer un mecanismo etiopatogénico.

- Dentro de los factores no inmunológicos la patología inherente al donante, sobre todo la lesión vascular y el daño tóxico continuado por anticalceurínicos ocupa un lugar preponderante.

- La glomerulopatía del trasplante (GT) así como la capilopatía del capilar peritubular, la vasculopatía crónica y los depósitos de C4d en los CPT, son indicadores de un mecanismo de rechazo humoral mediado por anticuerpos anti-donante.

- Es importante identificar tipo de población inflamatoria intersticial asociada a lesiones crónicas dadas las connotaciones de mal pronóstico de los macrófagos y células plasmáticas.

- La biopsia «protocolo» puede predecir la evolución del injerto y posibilitar un tratamiento precoz. Sin embargo es actual el debate entre «costos/beneficios» y problemas éticos.

- La respuesta del patólogo ante una biopsia de un paciente trasplantado con deterioro crónico de la función renal deberá responder a tres cuestiones fundamentales: intentar determinar el principal mecanismo etiopatogénico, para lo que debemos realizar estudio con C4d, utilización de microscopio electrónico, análisis de subpoblaciones celulares en caso de rechazos agudos tardíos o ante una mala respuesta al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Ponticelli C, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A. Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney Int* 2002; 62 (5): 1848-54.
- Matas AJ, Humar A, Gillingham KJ y cols. *Kidney Inter* 2002; 62: 704-714.
- Flechner SM, Modlin CS, Serrano DP, Goldfarb DA, Papajcik D, Mastroianni B, Goormastic M, Novick AC. Determinants of chronic renal allograft rejection in cyclosporine-treated recipients. *Transplantation* 1996; 62 (9): 1235-41.
- Kreis HA, Ponticelli C. Causes of late renal allograft loss: chronic allograft dysfunction, death, and other factors. *Transplantation* 2001; 71 (11 Supl.): S55-9.
- Paul L. Chronic allograft nephropathy: and update. *Kidney Int* 1999; 56: 783-793.
- Colvin RB. Chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 394 (24): 2288-90.
- Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, Campbell PM, Cascalho M, Collins AB, Demetris AJ, Drachenberg CB, Gibson IW, Grimm PC, Haas M, Lerut E, Liapis H, Mannon RB, Marcus PB, Mengel M, Mihatsch MJ, Nankivell BJ, Nickleleit V, Papadimitriou JC, Platt JL, Randhawa P, Roberts I, Salinas-Madruga L, Salomon DR, Seron D, Sheaff M, Weening JJ. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy («CAN»). *Am J Transplant* 2007; 7 (3): 518-26.
- Fellström B, Backman U, Larsson E, Zezina L. Immunologic and nonimmunologic risk factors of chronic rejection. *Transplantation* 2001; 71: S510-16.
- Isoniemi H, Taskinen E, Häyry P. Histological chronic allograft damage index accurately predicts chronic renal allograft rejection. *Transplantation* 1994; 58: 1195-1198.
- Furness P, Taub N, Assmann K y cols. International variation in histologic grading is large and persistent feedback does not improve reproducibility. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 805.
- Furness PN, Philpott CM, Chorbadian MT, Nicholson ML. Protocol biopsy of the stable renal transplant: a multicenter study of methods and complication rates. *Transplantation* 2003; 76 (6): 969-73.
- Furness PN. Predicting allograft survival: abundant data, but insufficient knowledge? *Transplantation* 2007; 83 (6): 68.
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL y cols. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Eng J Med* 2003; 349: 2326-33.
- Solez K, Colvin RB, Racusen LC y cols. Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: Updates and Future Directions. *Am J Transplant* 2008.
- Pratschke J, Wilhelm MJ, Lusaka M y cols. Brain death and its influence on donor organ quality and outcome after transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 343-348.
- Herrero JC, Andrés A, Praga M, Morales E, Domínguez-Gil B, Carreño A, Hernández E, Morales JM. *Transplant Proc* 1999; 31 (6): 2281-2.
- Terasaki PI, Gjerston DW, Cecka JM y cols. Significance of the donor age affect on Kidney transplant. *Clin Transplant* 1997; 11: 366.
- Pessione F, Cohen S, Durand D, Hourmant M, Kessler M, Legendre C, Mourad G, Noel C, Peraldi MN, Pouteil-Noble C, Tuppin P, Hiesse C. Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. *Transplantation* 2003; 75 (3): 361-7.
- Randhawa P. Role of donor kidney biopsies in renal transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 1361.
- Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, Rigotti P, Baldan N, Beatini M, Valente U, Scalapogna M, Ruggenenti P. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med* 2006; 354 (4): 343-52.
- Moreso F, Serón D, Gil-Vernet S y cols. Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (4): 930-5.
- Gaber LW, Moore LW, Alloway RR y cols. Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. *Transplantation* 1995; 60 (4): 334-9.
- Karpinski J, Lajoie G, Cattran D y cols. Outcome of kidney transplantation from high-risk donors is determined by both structure and function. *Transplantation* 1999; 67 (8): 1162-7.
- Vázquez-Martul E, Mosquera JM, Rivera CF, Hernández AA, Pertega S. Histological features with clinical impact in chronic allograft nephropathy: review of 66 cases. *Transplant Proc* 2004; 36 (3): 770-1.
- Seron D, Moreso F. Protocol biopsies in renal transplantation: prognostic value of structural monitoring. *Kidney Int* 2007.
- Mengel M, Gwinner W, Schwarz A, Bajeski R, Franz I, Brocker V, Becker T, Neipp M, Klempnauer J, Haller H, Kreipe H. Infiltrates in protocol biopsies from renal allografts. *Am J Transplant* 2007; 7 (2): 356-65.
- Rush DN, Henry SF, Jeffery JR. Histological findings in early routine biopsies of stable renal allograft recipients. *Transplantation* 1994; 57: 208-211.
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL y cols. Delta análisis of posttransplantation tubulointerstitial damage. *Transplantation* 2004; 78: 434-441.
- Shishido SA, Nakai HM, Nakai H. The impact of repeated subclinical acute rejection on the progression of chronic allograft nephropathy. *JASN* 2003; 14: 1046-1052.
- Saad R, Gritsch HA, Shapiro R y cols. Clinical significance of renal allograft biopsies with «borderline changes» as defined in the Banff Schema. *Transplantation* 1997; 64: 992-995.
- Schweitzer EJ, Drachenberg C, Anderson L y cols. Significance of the Banff borderline biopsy. *Am J Kid Dis* 1996; 28: 585-588.
- Ponticelli C, Banfi G. The case against protocol biopsies. *Transplantation Proc* 2002; 34: 1716-1718.
- Morris RE. Vascular and cellular mechanisms of chronic renal allograft dysfunction. *Transplantation* 2001; 71: S5 37-41.
- Habib R, Antingnac C, Hinglais N y cols. Glomerular lesions in the transplanted kidney in children *Am J Kidney Dis* 1987; 3: 198-207.
- Solez K. Internacional standardization of criteria for histologic diagnosis of chronic rejection in renal allografts. *Clin Transplant* 1994; 8: 345-350.
- Mihatsch MJ, Nickleleit V, Gudat F. Morphologic criteria of chronic renal allograft rejection. *Transplant Proc* 1999; 31: 1295.
- Nankivell JS, Borrows RS, Gund CL y cols. Calcineurin inhibitors nephrotoxicity: longitudinal assesment protocol histology. *Transplantation* 2004; 78: 557.
- Mihatsch MJ, Kyo M, Morozumi K y cols. The side-effects of ciclosporine A. and tacrolimus. *Clin Nephrol* 1998; 49: 356.
- Takeda A, Vchida K, Haban T y cols. Chronic cyclosporine nephropathy; long term effects of cyclosporine on renal allograft. *Clin Transplant* 2001; (Supl. 5): 22.
- Falkehain ME, Cosio FG, Sedmak DD. Progressive histologic injury in kidneys from heart and liver transplant recipients receiving cyclosporine. *Transplantation* 1966; 62: 364.
- Andoh TF, Bennet WM. Chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 265-270.
- Bakker RC, Koop K, Sijpkens YW. Early interstitial accumulation of collagen type I discriminates chronic rejection from chronic cyclosporine nephrotoxicity. *JASN* 2003; 14: 2142-2149.
- Kambham N, Nagarajan S, Shah S y cols. A novel, semiquantitative, clinically correlated calcineurin inhibitor toxicity score for renal allograft biopsies. *Clin Am Soc Nephrol* 2007; 2: 135-142.
- Maryniak RK, First MR, Weis MA. Transplant glomerulopathy: evolution of morphologically distinct changes. *Kidney Int* 1985; 27: 799.
- Habib R, Zurawska A, Hinglais N y cols. A specific glomerular lesion of the graft: allograft glomerulopathy. *Kidney Int* 1993; S5 104-111.
- Habib R, Broyer M. Clinical significance of allograft glomerulopathy. *Kidney Int* 1993; 43: S95-8.
- Gloor JM, Sethi S, Stegall MD y cols. Transplant glomerulopathy: subclinical incidence and association with alloantibody. *Am J Transplant* 2007; 7: 2124-2132.
- Andresdort MB, Assmann KJ, Koene RA y cols. Immunohistological and ultrastructural differences between recurrent type I membranoproliferative glomerulonephritis and chronic transplant glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 582-588.
- Morel-Maroger L. Adult hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1980; 18: 125-134.
- Vázquez Martul E, Valdés C, Alonso A y cols. Síndrome hemolítico urémico del adulto: características histopatológicas,

- ultraestructurales y de inmunofluorescencia. *Nefrología* 1984; 4: 271-280.
51. Ivanyi B. Transplant capillaropathy and transplant glomerulopathy: ultrastructural markers of chronic renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (4): 655-60.
 52. Baid S, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin N, Colvin RB, Williams WW, Pascual M. Renal disease associated with hepatitis C infection after kidney and liver transplantation. *Transplantation* 2000; 70 (2): 255-61.
 53. Zamurovic D, Churg J. Idiopathic and secondary mesangiocapillary glomerulonephritis. *Nephron* 1984; 38 (3): 145-53.
 54. Fortín MCH, Schürch W, Cardinal H, Hérbert MJ. Complement factor H deficiency in acute allograft glomerulopathy and post-transplant haemolytic uremic syndrome. *Am J Transpl* 2003; 4: 270-273.
 55. Racusen LC, Halloran PF, Solez K. Banff 2003 meeting report: new diagnostic insights and standards. *Am J Transplant* 2004; 4 (10): 1562-6.
 56. Racusen LC, Haas M. Antibody-mediated rejection in renal allografts: lessons from pathology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 (3): 415-20.
 57. Terasaki. Humoral Theory of Transplantation [Article]. *American Journal of Transplantation* 2003; 3 (6): 665-673.
 58. De Heer E, Davidoff A, Van der Wal A y cols. Chronic renal allograft rejection in the rat. *Transplantation* 1994; 70: 494-502.
 59. Poduval RJ, Kadambi PV, Josephson M, Cohn R y cols. Implications of immunohistochemical detection of C4d along peritubular capillaries in late allograft rejection. *Transplantation* 2005; 79 (2): 228-235.
 60. Sis B, Campbell PM, Mueller T, Hunter C, Cockfield SM, Cruz J, Meng C, Wishart D, Solez K, Halloran PF. Transplant glomerulopathy, late antibody-mediated rejection and the ABCD tetrad in kidney allograft biopsies for cause. *Am J Transplant* 2007; 7 (7): 1743-52.
 61. Regele H, Bohmig GA, Habicht A, Gollowitzer D, Schillinger M, Rockenschaub S, Watschinger B, Kerjaschki D, Exner M. Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (9): 2371-80.
 62. Monga G, Mazzucco G, Motta M y cols. Intertubular capillary changes in kidney allografts: a morphologic investigation on 61 renal specimens. *Mod Pathol* 1992; 5: 125-30.
 63. Ivanyi B. Transplant capillaropathy and transplant glomerulopathy: ultrastructural markers of chronic renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (4): 655-60.
 64. Aita K, Yamaguchi Y, Horita S, Ohno M. Thickening of the peritubular capillary basement membrane is a useful diagnostic marker of chronic rejection in renal allografts. *Am J Transplant* 2007; 7: 923-929.
 65. Basile DP. Rarefaction of peritubular capillaries following ischemic acute renal failure: a potential factor predisposing to progressive nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13 (1): 1-741.
 66. Sanfilippo F, Kolbeck PC, Vaughn WK, Bollinger RR. Renal allograft cell infiltrates associated with irreversible rejection. *Transplantation* 1985; 40: 679-684.
 67. Stelzer GT, McLeish KR, Lorden RE y cols. Alterations in T lymphocyte subpopulations associated with renal allograft rejection. *Transplantation* 1984; 37: 261-264.
 68. Kayler LK, Lakkis FG, Morgan C, Basu A y cols. Acute cellular rejection with CD20-positive lymphoid clusters in kidney transplant patients following lymphocyte depletion. *Am J Transplant* 2007; 7: 949-954.
 69. Charney DA, Nadasdy T, Lo AW, Racusen LC. Plasma cell-rich acute renal allograft rejection. *Transplantation* 1999; 68 (6): 791-7.
 70. Desvaux D, Le Gouvello S, Pastural M y cols. Acute renal allograft rejections with major interstitial oedema and plasma cell-rich infiltrates: high gamma interferon expression and poor outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 933-939.
 71. Colvin RB. Transplant Mac attack: humor the macrophages. *Kidney Int* 2003; 63 (5): 1953-4.
 72. Magil AB. Infiltrating cell types in transplant glomerulitis: relationship to peritubular capillary C4d deposition. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (6): 1084-9.
 73. Seron D, O'Valle F, Moreso F, Goma M, Hueso M, Grinyo JM, García del Moral R. Immunophenotype of infiltrating cells in protocol renal allograft biopsies from tacrolimus-versus cyclosporine-treated patients. *Transplantation* 2007; 83 (5): 649-52.