

Valor diagnóstico y pronóstico de la expresión del HLA-DR en las células tubulares del trasplante renal mediante citología aspirativa del injerto

J. M. González-Posada, M. C. García Castro*, M. Losada, A. Torres, V. Lorenzo, B. Maceira y E. Salido*
Servicio de Nefrología y *Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.

RESUMEN

Se estudió con anticuerpos monoclonales anti-HLA-DR la expresión del HLA-DR en las células tubulares del injerto en 123 citologías aspirativas del trasplante (CAT). Las CATs se obtuvieron de 58 pacientes trasplantados renales con terapia cuádruple secuencial GAL/cs A + prednisona + azatioprina. La expresión del HLA-DR se asoció en casos de rechazo agudo (RA), rechazo crónico (RC), infección por CMV, necrosis tubular aguda (NTA), y toxicidad por ciclosporina (TCsA). Seis de los nueve injertos con RA que expresaron el HLA-DR en las células tubulares perdieron el injerto, mientras que sólo uno de los ocho casos de RA con expresión negativa lo perdió. Todos los casos de RA que expresaron el HLA-DR fueron resistentes a los esteroides. Asimismo, los seis casos de RC que expresaron el HLA-DR tuvieron un deterioro progresivo de la función del injerto a pesar de tratamiento con bolus de esteroides, mientras que ocho de los 10 casos de RC y no expresión del HLA-DR tuvieron una función del injerto más estable. La expresión del HLA-DR en los casos con NTA (5/27) puede representar un RA subclínico controlado por la GAL. Los dos casos del TCsA (n = 6) que expresaron el HLA-DR sufrieron un RA al reducir la dosis de CsA. Igualmente, dos de los tres casos con expresión del HLA-DR e infección por CMV (n = 7), presentaron un RA al disminuir la inmunosupresión. Los casos con función normal del injerto (n = 31) y aquellos con problemas urológicos (n = 9) no expresaron el HLA-DR y se vieron libres de rechazo en los siguientes tres.

Concluimos que la expresión del HLA-DR en la células tubulares del injerto obtenidas por CAT en trasplantado, renales tratados con terapia cuádruple se asocia a un rechazo agudo y crónico con mal pronóstico. Dicha expresión nos puede afectar sobre la existencia de un RA latente en el contexto de una NTA, infección por CMV o TCsA. Un rechazo clínico puede aparecer en estas dos últimos casos tras reducir la inmunosupresión.

Palabras clave: **Citología aspirativa del trasplante. Análisis inmunocitoquímico. Trasplante renal.**

Recibido: 5-I-93.
En versión definitiva: 11-V-93.
Aceptado: 13-V-93.

Correspondencia: Dr. J. M. González-Posada.
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario de Canarias.
Tenerife.

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF HLA-DR EXPRESSION ON ALLOGRAFT TUBULAR CELLS TRANSPLANT ASPIRATION CYTOLOGIES

SUMMARY

Anti-HLA-DR monoclonal antibodies were used to evaluate the diagnostic and prognostic value of HLA-DR expression on allograft tubular cells from 123 transplant aspiration cytologies (TACs). TACs were obtained from 58 patients under quadruple sequential therapy (ALG/CsA + Pred + Aza). HLA-DR expression was associated with cases of acute rejection (AR) either at the time when TAC was performed (n = 9), or within the following two weeks (two cases of cyclosporine toxicity (CsAT), and two cases of CMV infection), chronic rejection (CR) and acute tubular necrosis (ATN). Six out of the nine patients whose grafts developed and HLA-DR expression, lost the graft, while only one AR case without DR expresion (n = 8) lost the graft. All AR cases expressing DR were resistant to steroids. Chronic rejection (CR) cases expressing HLA-DR (n = 6) showed a progressive loss of graft function despite methyl-prednisolone therapy, whereas eight out of 10 CR cases without HLA-DR expression had more stable renal function. HLA-DR expression in ATN cases (5/27) may represent sub-clinical AR controled with ALG. Cases with stable allograft function (n = 31) and those with urologic problems (n = 9), did not show HLA-DR immunoreactivity on the tubular cells and were free of AR episodes within the following three months. We concluded that the presence of immunoreactivity on the tubular cells of TACs from recipients immunosuppressed with quadruple therapy is strongly associated with both acute and chronic forms of rejection and it predicts a poor prognosis for the episode. HLA-DR expression may also alert one to a latent AR in the context of CMV infection or TC. Full-blown AR may develop after tapering the immunosuppression in these cases.

Key words: *Transplant aspiration cytology. Immunocytochemical analysis. Kidney transplant.*

Introducción

Los antígenos de clase II HLA-DR son glicoproteínas heterodiméricas de membrana que se expresan normalmente en las células endoteliales y mesangiales¹. En el riñón propio, la expresión del HLA-DR en las células proximales tubulares es controvertida, mientras que en las células tubulares distales no se expresa^{2,3}.

La expresión de los antígenos HLA-DR en las células tubulares del injerto renal ha sido considerada un marcador de la existencia y severidad del rechazo agudo^{4,5}. Estudios realizados *in vitro* han demostrado un incremento en la expresión de los antígenos HLA-DR tras la estimulación con gamma-interferón⁶. Este mismo hecho se ha observado *in vivo* en las situaciones de inmuoactivación, ya sea por rechazo^{4,5,7}, o en el seno de una infección por CMV⁸. Por contra, los agentes inmunosupresores, como la ciclosporina y en menor grado los corticoides, producen tanto *in vitro* como *in vivo* una disminución en la inducción de dichos antígenos^{7,9}, pudiendo su expresión advertir de una inmunosupresión subterapéutica en el paciente trasplantado.

En el presente estudio hemos analizado mediante citología aspirativa y con anticuerpos monoclonales la expresión del HLA-DR en las células tubulares del injerto en diferentes situaciones clínicas tras el trasplante

renal con el fin de conocer el valor clínico y pronóstico de la expresión de dichos antígenos.

Material y métodos

Pacientes

Se estudiaron 58 pacientes con trasplante renal de cadáver a los cuales se les realizó alguna CAT en los nueve primeros meses del trasplante. Todos los pacientes habían sido inmunosuprimidos con terapia cuádruple secuencial (GAL/Cs A + Pred + Aza) como ha sido descrito previamente¹⁰. Los episodios de rechazo fueron tratados con pulsos de metil-prednisolona. En caso de resistencia al tratamiento esteroideo se utilizó GAL 10 mg/kg/día durante catorce días (n = 8), o anticuerpos monoclonales (orthoclone OKT3) 5 mg durante diez días (n = 3).

A todos los pacientes se les realizó un seguimiento en los tres meses posteriores a la realización de la CAT. Valorándose si en este período desarrollaban un rechazo agudo o si éste respondía o no al tratamiento (buen y mal pronóstico respectivamente). Asimismo, los pacientes con rechazo crónico se reevaluaron después de seis meses para valorar la evolución de la función del injerto.

Diagnóstico final

En todos los casos se llegó a un diagnóstico final por otros métodos independientes del resultado de la CAT. Los casos control fueron obtenidos de pacientes con función renal normal en el momento del alta (trece-treinta y dos días postrasplante). Se consideró necrosis tubular aguda (NTA) como la necesidad de diálisis tras el trasplante y recuperación de la función del injerto sin incremento de la inmunosupresión basal. La toxicidad por ciclosporina (TCsA) se definió como el incremento de la creatinina plasmática que volvió a sus valores previos tras reducir la dosis de la misma. Un grupo de pacientes presentaron disfunción del injerto debida a problemas urológicos (fístula urinaria u obstrucción), que se resolvieron quirúrgicamente. Los casos de rechazo agudo (RA) o crónico (RC) fueron diagnosticados mediante biopsia percutánea del injerto. La infección por CMV se consideró cuando existía clínica y bioquímica concordante, además de confirmación serológica.

Se consideró como inmunoadactivación a aquellos grupos con rechazo del injerto (agudo o crónico) o infección por CMV.

Citología aspirativa del trasplante

Las CATs fueron realizadas siguiendo la técnica de Hayry y Von Willebrand¹¹. Brevemente, una aguja espinal de 25-G es insertada en el injerto, aspirándose alrededor de 50 µl de muestra en 3 ml de medio de cultivo celular. Una cantidad de sangre periférica se obtiene tras la punción del dedo del paciente. Sólo se consideraron válidos aquellos aspirados que presentaban más de siete células tubulares por cada 100 células inflamatorias¹¹. Unas muestras fueron utilizadas para tinción con May-Grunwald-Giemsa y otras para el análisis inmunocitoquímico.

Análisis inmunocitoquímico

Los citoaspirados se fijaron en acetona o paraformaldehído durante diez o cinco minutos, respectivamente. Tras lavar con fosfato-buffer salino, las células son incubadas durante la noche con un anticuerpo monoclonal de ratón contra el antígeno de superficie HLA-DR (fracción no polimórfica del DR) (Dako HLA-DR) diluido a 1:50. Tras lavar con PBS durante diez minutos los citoaspirados se incubaron con una inmunoglobulina de conejo antirratón durante una hora. Posteriormente las muestras se lavaron con PBS quince minutos y se incubaron con el complejo fosfatasa alcalina anti-fosfatasa alcalina durante una hora. Tras lavar con buffer tris-salino, las preparaciones son incubadas en una solución sustrato para la fosfatasa alcalina, que contiene naftol MX y Fast Red como cromógeno, durante

veinte minutos. Posteriormente, las muestras se sobretintieron con hematoxilina de Harris durante quince minutos.

Se consideró como expresión positiva del HLA-DR en las células tubulares del injerto, cuando al menos el 20 % de las células tubulares presentes en los aspirados presentaban tinción positiva con el anticuerpo monoclonal.

Resultados

Un total de 123 CATs realizadas a los 58 pacientes trasplantados fueron consideradas válidas al presentar en los aspirados al menos siete células tubulares por cada 100 células inflamatorias. De ellas, 32 pertenecían al grupo control (C) que presentaban función estable del injerto, 27 al grupo de NTA, 16 al de toxicidad por CsA (TCsA), 17 al de rechazo agudo (RA), 16 al de rechazo crónico (RC), siete al de infección por CMV (CMV), y nueve a los pacientes que presentaron disfunción del injerto de causa urológica (U). La expresión del HLA-DR en las células tubulares del injerto en los diferentes grupos de diagnóstico final queda reflejada en la tabla I. En los grupos sin inmunoadactivación el HLA-DR se expresó en sólo cinco casos de NTA y dos casos de TCsA, mientras que ningún caso del grupo con disfunción urológica (U) o confunción estable mostró inmunotinción positiva para el HLA-DR. En el otro extremo, la expresión del HLA-DR se observó frecuentemente en los grupos diagnósticos con inmunoadactivación: nueve casos de RA, seis casos de RC y tres casos de infección por CMV. Esto implica que la expresión del DR en las células tubulares del injerto tiene una sensibilidad y especificidad del 53 y 85 %, respectivamente, para el diagnóstico de rechazo agudo.

Analizándose conjuntamente, en los grupos de diagnóstico final sin inmunoadactivación (ya sea por rechazo o

Tabla I. Expresión del HLA-DR en las células tubulares del injerto, en los diferentes grupos de diagnóstico final

	Control	NTA	TCsA	U	RA	RC	CMV
DR (+)	0 (0 %)	5 (18,5 %)	2 (12,5 %)	0 (0 %)	9 (53 %)	6 (37,5 %)	3 (43 %)
DR (-)	31 (100 %)	22 (81,5 %)	14 (87,5 %)	9 (100 %)	8 (47 %)	10 (62,5 %)	4 (57 %)
Total	31	27	16	9	17	16	7

NTR: Necrosis tubular aguda; TCsA: Toxicidad por ciclosporina; U: Problemas urológicos; RR: Rechazo agudo; RC: Rechazo crónico; CMV: Infección por CMV.

La expresión del DR fue positiva en nueve casos de RR y en 16 casos sin rechazo agudo lo que implica una sensibilidad del 53 % y una especificidad del 85 %.

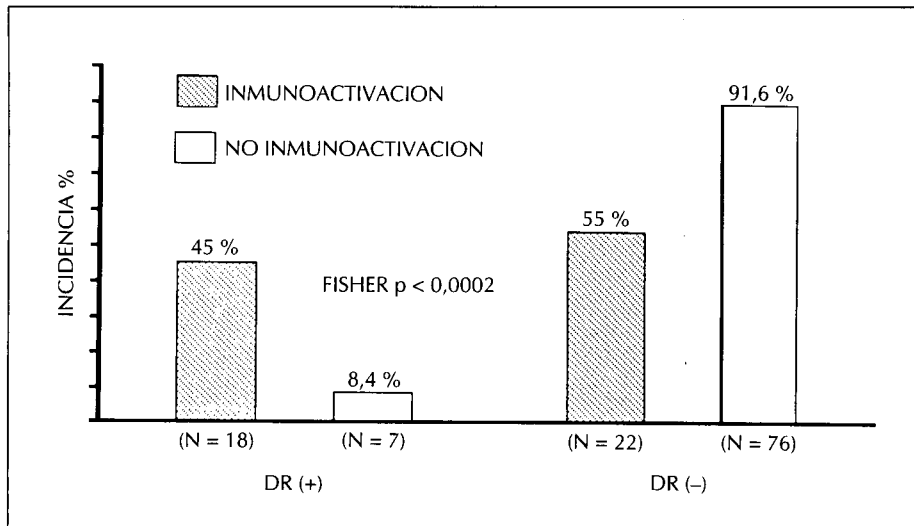


Fig. 1.—Expresión del HLA-DR en las células tubulares del injerto en casos con y sin inmunización.

Tabla II. Episodios de rechazo durante los tres meses de seguimiento de los pacientes sin inmunización

C (M = 31)	DR (-) (N = 31)	No rechazo (N = 31)
NTA (N = 27)	DR (+) (N = 5)	No rechazo (N = 4) Rechazo (N = 1)
	DR (-) (N = 22)	No rechazo (N = 21) Rechazo (N = 1)
TCsA (N = 16)	DR (+) (N = 2)	Rechazo (N = 2)
	DR (-) (N = 14)	No rechazo (N = 14)
U (N = 9)	DR (-) (N = 9)	No rechazo (N = 9)

C: Controles; HTA: Necrosis tubular aguda; TCsA: Nefrotoxicidad por CsA; U: Problemas urológicos.

viriasis) la expresión del DR en las células tubulares del injerto se apreció en siete de 83 casos (8,4 %), mientras que los grupos con inmunización se expresó en 18 de los 40 casos (45 %) (Fisher $p < 0,0002$) (fig. 1).

La evolución en los tres meses siguientes a la realización de la CAT en los pacientes sin inmunización queda reflejada en la tabla II. Ninguno de los que pertenecían al grupo control y en los que no se expresó el DR sufrieron un rechazo agudo. En el grupo de NTA, de los cinco casos que expresaron el DR, uno sufrió un rechazo agudo, mientras que de los 22 casos que no lo expresaron 21 se vieron libres de rechazo. En el grupo de TCsA, mientras que ninguno de los 14 casos que fueron DR negativo sufrieron un rechazo agudo, los dos que expresaron el DR sufrieron un rechazo agudo a las dos semanas de reducir la dosis de CsA. Ninguno de

los pacientes con disfunción del injerto de causa urológica sufrieron un rechazo.

En la tabla III y IV se muestra el seguimiento de los pacientes de los grupos con inmunización. Todos los casos de RA con expresión del DR fueron resistentes al tratamiento esteroideo. En ellos, y a pesar de tratamiento del rechazo con GAL ($n = 6$) u OKT3 ($n = 2$), seis de nueve injertos se perdieron por rechazo irreversible. En tres de los injertos perdidos se observaron lesiones histológicas de afectación vascular. En el otro extremo, siete de los ocho casos que no expresaron el DR mostraron una respuesta favorable al tratamiento anti-rechazo. El tratamiento esteroideo fue suficiente en la mayoría de ellos y sólo dos casos requirieron el uso de GAL u OKT3, con buena respuesta en un caso, mientras que el otro se perdió por rechazo irreversible.

En el grupo de RC, los seis casos que expresaron el DR sufrieron un deterioro rápido de la función del injerto, volviendo a diálisis en los seis meses siguientes de la realización de la CAT, aun a pesar de realizarse tratamiento antirrechazo ante el deterioro rápido de la función del injerto. En dos de estos casos, junto a las lesiones características de RC, se observaron en la biopsia signos histopatológicos de rechazo agudo. Por otro lado de los 10 casos de RC con DR negativo, dos volvieron a diálisis mientras que los otros ocho mantuvieron una función del injerto deteriorada pero estable. Dos casos de estos RC con HLA-DR negativos presentaban un rechazo agudo concomitante que respondió a esteroides (tablas III y IV).

De los tres pacientes con infección por CMV que expresaron el DR, dos sufrieron un rechazo en las dos semanas siguientes de realizar la CAT que respondió al tratamiento con bolus de esteroides. Ninguno de los cuatro casos con infección por CMV y DR negativo sufrieron un rechazo.

Tabla III. Histología, respuesta al tratamiento antirrechazo (pulsos de esteroides y tratamiento de rescate con GAL u OKT3) y pronóstico del injerto en el rechazo agudo y crónico

	Histología	Respuesta esteroides	Tto. rescate		
			GAL	OKT3	No pérdida injerto
RA	DR (-) (N = 8)	RAC N = 7 RAV N = 1	6/8 * 1/8	1/8	7/8
	DR (+) (N = 9)	RAC N = 6 RAV N = 3			
RC	DR (-) (N = 10)	RAC N = 2	2/2	—	8/10 *
	DR (+) (N = 6)	RAC N = 2	0/6	—	0/6

RAC: Rechazo agudo celular; RAV: Rechazo agudo vascular.
* Test de Fisher p < 0,05.

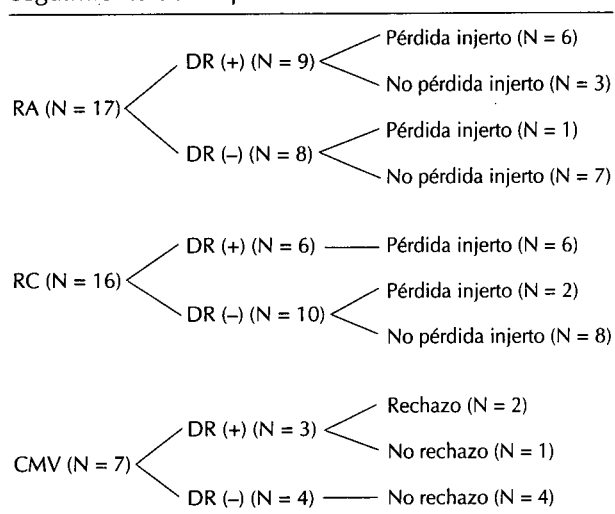
Discusión

En el riñón no trasplantado, algunos trabajos han demostrado ausencia de expresión de los antígenos HLA-DR de clase II en el epitelio tubular^{1,3-5}, mientras otros han demostrado sólo una tinción débil en las células tubulares proximales^{2,12}. Tras el trasplante renal, el mayor estímulo para la expresión de los antígenos de clase II en las células epiteliales es la liberación de ciertas linfocinas por los linfocitos activados que infiltran el injerto¹³. Los interferones son posiblemente las linfocinas de mayor importancia en la inducción de la

expresión de los antígenos HLA de clase I y clase II. Estudios *in vitro* han demostrado una mayor expresión de dichos antígenos mediante la estimulación con gamma-interferón^{6,14}. *In vivo*, la utilización de alfa-interferón como profilaxis de la infección vírica, produjo en todos los pacientes el desarrollo de un rechazo severo¹⁵. Este es igualmente el mecanismo argumentado como causa del desarrollo de rechazos agudos en los pacientes trasplantados con infección por CMV⁸. En el otro extremo, la ciclosporina y en menor grado los corticoides parecen inhibir *in vitro* la liberación de gamma-interferón por los linfocitos activados en presencia de IL-2⁹. Ante todo ello podemos argumentar que la expresión de dichos antígenos en las células tubulares del injerto, en pacientes inmunosuprimidos con prednisona y ciclosporina, nos puede advertir sobre la existencia de una inmunosupresión insuficiente que puede tener como consecuencia el desarrollo de un rechazo agudo.

En el presente estudio ninguno de los pacientes del grupo control, a los cuales se les realizó una CAT en el momento del alta, expresaron el DR en las células tubulares del injerto. Fuggle y cols.⁷, en un grupo de bioopsias secuenciales, observan que a los veintidós días del trasplante, hasta el 42 % de los pacientes en tratamiento con CsA y el 88 % de los tratados con azatioprina expresan el DR. Si bien hasta el 31 % de los pacientes con función estable del injerto lo expresaron, aquellos que lo expresaban a los noventa días sufrieron más episodios de rechazo. Dado que las CATs del grupo control se hicieron entre los trece y veintisiete días del trasplante, la ausencia de expresión del DR en todos los casos, puede ser debida a la utilización de GAL profiláctica. En este sentido, en el estudio de Fuggle⁷, la asociación más directa se observó entre el grado de infiltración celular y la expresión del DR, con un descenso progresivo de ambos valores en los estudios histológicos secuenciales del día siete al noventa

Tabla IV. Pronóstico del injerto durante el seguimiento de los pacientes con inmunoactivación



RR: Rechazo agudo; RC: Rechazo crónico; CMV: Infección por CMV.

postrasplante. Teniendo en cuenta, que nuestro grupo control fue tratado con terapia cuádruple secuencial, es posible argumentar que este tratamiento produzca una menor infiltración del injerto y secundariamente una menor expresión de los antígenos HLA de clase II. La buena evolución de los casos del grupo control, que se vieron libres de rechazo a los noventa días del alta, es concordante con lo observado por Fuggle⁷.

En el grupo de NTA, la expresión del DR en 5 CATs, puede tener varias explicaciones. Por un lado, ello puede deberse a tinción inespecífica debido a la necrosis total de las células tubulares, o bien estos pacientes sufrían un rechazo agudo que estaba siendo controlado por la GAL profiláctica. El significado pronóstico de dicha expresión en este grupo es más difícil de valorar.

En sólo dos casos de las 16 CATs realizadas a pacientes con toxicidad por CsA se expresó el DR, lo cual es concordante con lo observado por otros autores¹⁶. En este grupo nuevamente puede observarse una correlación pronóstica entre la expresión del DR y el desarrollo de un rechazo en los tres meses siguientes a la realización de la CAT. Los 14 casos que no expresaron el DR se vieron libres de rechazo. La no expresión del DR en un porcentaje importante de casos de este grupo es concordante con el efecto inhibitorio de dicha droga sobre el gamma-interferón⁹, y la menor expresión en los pacientes tratados con CsA que los tratados con azatioprina⁷. Por contra la expresión en dos casos, en los cuales mejoró la función del injerto y sufrieron un rechazo a las dos semanas requiere especial consideración. Es posible que en estos casos un rechazo agudo silente estaba enmascarado por los niveles altos de CsA, expresándose clínicamente al reducir la dosis de dicha droga.

En cuanto a los casos con inmunoactivación, el DR se expresó en nueve de los 17 casos con rechazo agudo, y en todos los casos hubo una mala respuesta al tratamiento con esteroides requiriéndose GAL u OKT3, a pesar de lo cual en seis casos se perdió el injerto. De los ocho casos con RA y DR negativo, siete respondieron favorablemente al tratamiento antirrechazo. La asociación entre rechazo agudo y una mayor expresión de los antígenos HLA-DR de clase II en las células tubulares del injerto fue descrita por primera vez por Hall y cols. en 1984⁴. En su descripción, encuentran un considerable aumento de la expresión del HLA-DR en las células tubulares en los 25 casos con rechazo agudo y en sólo cuatro casos de los 14 pacientes sin rechazo. Una relación directa similar ha sido referida por otros autores^{2, 17, 18}. El valor exacto que juega la expresión de los antígenos de clase II, en el desarrollo de un rechazo agudo de un aloinjerto, no está claro. Parece ser que las células tubulares del injerto no actúan como células presentadoras del antígeno, aun expresando en su superficie antígenos de clase II^{19, 20}. En un modelo experimental con perros sometidos a auto y alotrasplante de

riñón, los episodios de rechazo agudo indujeron la expresión de los antígenos HLA-DR en las células tubulares no sólo en el aloinjerto sino también en el autoinjerto²¹. Por lo tanto, existe la posibilidad de que dicha expresión sea más un marcador indirecto del rechazo que un mecanismo patogénico de su desarrollo. De cualquier forma, varios grupos han descrito una realización directa entre la expresión del HLA-DR en las células tubulares del injerto y la severidad del rechazo^{17, 22}. Los rechazos agudos severos con lesión vascular presentaron más células tubulares HLA-DR positivas que aquellos rechazos tubulo-intersticiales leves o moderados. Además, Fuggle observa que los casos con expresión del DR a los noventa días del trasplante habían presentado más episodios de rechazo y habían requerido más bolus de metil-prednisolona, además el 30 % de ellos habían perdido el injerto a los tres años del trasplante⁷. Todo ello implica que la expresión del DR y su relación directa con el grado de infiltración celular o afectación vascular^{7, 17, 22} son signos indicativos de un rechazo severo, que debería ser tratado en los pacientes con terapia con CsA con drogas antirrechazo más agresivas que los bolus de esteroides.

En el grupo de RC, el DR se expresó en seis de los 16 casos, y nuevamente su expresión tuvo valor pronóstico. Los seis casos con DR positivo presentaron un deterioro rápido de la función del injerto, volviendo a diálisis en los seis meses de la realización de la CAT. En el otro extremo, sólo dos casos de los 10 con DR negativo tuvieron mala evolución, mientras que los ocho restantes presentaron una función del injerto deteriorada pero más estable. Si bien los mecanismos del rechazo crónico son múltiples²³, habiéndose achacado a factores inmunológicos como no inmunológicos^{24, 25}, es posible que la expresión de los antígenos HLA-DR atraiga más linfocitos T helper que por un mecanismo de hipersensibilidad retardada que produzca un mayor acúmulo de macrófagos activados con lesión progresiva, a pesar de no presentar los datos clínicos o histológicos del rechazo agudo.

De los tres casos del grupo de infección por CMV, dos sufrieron un rechazo tras reducir la inmunosupresión para controlar la infección. La asociación entre infección por CMV junto con la expresión del DR en las células tubulares del injerto y el desarrollo de un rechazo ha sido descrita por Von Willebrand y cols.⁸. Estos autores observan que hasta el 86 % de los pacientes trasplantados con una infección por CMV presentaron datos clínicos o citológicos de rechazo agudo. Es muy posible que la liberación de gamma-interferón en estas situaciones produzca una inducción en la expresión de los antígenos de clase II, lo que facilite el desarrollo de un rechazo, más aún si se reduce la terapia inmunosupresora. En la actualidad, la utilización de ganciclovir sin reducción de la inmunosupresión, nos ha permitido el control de la infección vírica, sin apa-

recer un rechazo ha pesar de la expresión del HLA-DR en las células tubulares del injerto.

En resumen, creemos que la expresión de los antígenos HLA-DR en las células tubulares del injerto en los pacientes inmunosuprimidos con terapia cuádruple es un hallazgo infrecuente que debe hacer pensar en la existencia de ciertos grados de inmunoactivación. Su presencia en aquellos casos con infección por CMV o toxicidad por ciclosporina, en los cuales se suele reducir la inmunosupresión, nos debe obligar a un seguimiento cuidadoso ante la aparición de un rechazo. En los casos con rechazo agudo o crónico, su expresión implica un mal pronóstico.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido subvencionado parcialmente por el proyecto de investigación 112/8-III-90 de la Comunidad Autónoma de Canarias.

Bibliografía

1. Fuggle SV, Errasti P, Daar AS, Fabre JW, Ting A, Morris PJ: Localization of major histocompatibility complex (HLA-ABC and DR) antigens in 46 kidneys». *Transplantation* 35:385-390, 1983.
2. Hancock WW, Kraft N, Atkins RC: The immunohistochemical demonstration of major histocompatibility antigens in the human kidney using monoclonal antibodies. *Pathology* 14:409-414, 1982.
3. Scott H, Brandtzaeg P, Hirschberg M, Solheim BG, Throsby E: Vascular and renal distribution of HLA-DR like antigens. *Tissue Antigens* 18:195-202, 1981.
4. Hall BM; Bishop GA, Duggin GG, Horvath JS, Philips J, Tiller DJ: Increased expression of HLA-DR antigens on renal tubular cells in renal transplants: Relevance to the rejection response. *Lancet* 2:247-251, 1984.
5. Henny, Weening JJ; Baldwin WM, Oljans PJ, Nke HJ, Van Es LA, Paul LC: Expression of HLA-DR antigens on peripheral T lymphocytes and renal graft tubular epithelial cells in association with rejection». *Transplantation* 42(5):479-483, 1986.
6. Wallach D, Fellous M, Revel M: Preferential effect of gamma-interferon on the synthesis of HLA antigens and their mRNA in human cells. *Nature* 299:833-836, 1982.
7. Fuggle SV, McWhinnie DL, Chapman JR, Taylor HM, Morris PJ: Sequential analysis of HLA-class II antigen expression in human renal allografts. Induction of tubular class II antigens and correlation with clinical parameters. *Transplantation* 42:144-150, 1986.
8. Von Willebrand E, Petterson E, Ahonen J, Hayry P: CMV infection, class II antigen expression, and human kidney allograft rejection. *Transplantation* 42:364-367, 1986.
9. Bishop GA, Hall BM: Effects of immunosuppressive drugs on function of activated T lymphocytes: Cyclosporine inhibition of gamma interferon production in the presence of interleukin 2. *Transplantation* 45:967-972, 1988.
10. González-Posada JM, García Castro MC, Losada M, Lorenzo V, Torres A, Hernández D, Maceira B, Salido E: Monoclonal analysis of fine-needle aspiration biopsy in kidney allografts. *Nephrol Dial Transplant* 5:226-231, 1990.
11. Hayry P: Fine-needle aspiration biopsy in renal transplantation. *Kidney Int* 36:130-141, 1989.
12. Evans PR, Trickett LP, Smith JL, Maciver AG, Tate D, Slapak M: Varying expression of major compatibility complex antigens of human renal endothelium and epithelium. *Br J Pathol* 66:77-87, 1985.
13. Koene RAP, Waal RMW, Bogman JJT: Variable expression of renal histocompatibility antigens: Role in transplantation immunology. *Kidney Int* 30:1-8, 1986.
14. Bishop GA, Hall BM, Suranyi MG, Tiller DJ, Horvath JS, Duggin GG: Expression of HLA antigens on renal tubular cells in culture: MLC supernatants and gamma interferon increase both class I and class II HLA antigens. *Transplantation* 42:671-1986.
15. Kramer P, Bijnen AB, Ten Kate FWJ, Jeekel J, Weimar W: Recombinant leucocyte interferon A induces steroid-resistant acute vascular rejection episodes in renal transplant recipients. *Lancet* 1:989-990, 1984.
16. Barret M, Milton AD, Barret J, Taube D, Bewick M, Persone VP, Fabre JW: Needle biopsy evaluation of class II major histocompatibility complex antigen expression for the differential diagnosis of cyclosporine nephrotoxicity from kidney graft rejection. *Transplantation* 44:223-227, 1987.
17. Munne A, Serrano S, Mato E: Diagnostic and prognostic value of HLA-DR expression in fine-needle aspiration cytology in renal grafts immunosuppressed with cyclosporine. *Transplant Proc* 20:603-605, 1988.
18. Goldberg J, Rial M, Casadei D, Vila N, Najun Zarazaga C, Mainetti L: HLA-DR expression in fine-needle aspiration biopsy cell samples as a marker of rejection in kidney grafts. *Transplant Proc* 20:612-613, 1988.
19. Bishop GA, Waugh JA, Hall BM: Expression of HLA antigens on renal tubular cells in culture: II. Effect of increased HLA antigen expression on tubular cell stimulation of lymphocyte activation and their vulnerability to cell-mediated lysis. *Transplantation* 46:303-310, 1988.
20. Halttunen J: Immunogenicity of rat renal allograft nephron components in vivo: lack of correlation between MHC expression and immunogenic potential. *Transplantation* 50:150-155, 1990.
21. Belitsky Ph, Miller SM, Gupta R, Lee S, Ghose T: Induction of MHC class II expression in recipient tissues caused by allograft rejection. *Transplantation* 49:742-746, 1990.
22. Bishop GA, Hall BM, Duggin GG, Hortvath JS, Sheil AG, Tiller DJ: Immunopathology of renal allograft rejection analyzed with monoclonal antibodies to mononuclear cells markers. *Kidney Int* 29:708-717, 1986.
23. Feehally J, Bennett SE, Harris KPG, Walls J: Is chronic rejection renal transplant rejection a non-immunologic phenomenon? *Lancet* 2:486-488, 1986.
24. Oguma S, Zerbe T, Banner B, Starlz T, Demetris AJ: Participation of dendritic cells in vascular lesion of chronic rejection of human allograft. *Lancet* 2:933-935, 1988.
25. Tileny NL, Whitley WD, Diamong JR, Kupiec-Weglinski JW, Adams DH: Chronic rejection an undefined conundrum. *Transplantation* 52:389-398, 1991.