

Endarteritis en ausencia de infiltrado inflamatorio crónico intersticial: ¿un nuevo tipo de rechazo agudo humoral en trasplante renal?

Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, et al. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *Lancet* 2013;38:313-9.

Análisis crítico: M. Dolores Redondo-Pachón¹, Javier Gimeno-Beltrán², Julio Pascual¹, Marta Crespo¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital del Mar, Parc de Salut Mar. Barcelona

² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital del Mar, Parc de Salut Mar. Barcelona

NefroPlus 2013;5(1):74-7

doi:10.3265/NefroPlus.pre2013.Aug.12212

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Caracterizar diferentes fenotipos de rechazo agudo (RA) en trasplante renal evaluando la relación de cada uno de ellos con la presencia de anticuerpos anti-HLA donante-específicos (ADS) y su pronóstico.

■ Diseño

Estudio retrospectivo observacional «bicéntrico».

■ Ámbito



Unidades de Trasplante Renal de dos centros hospitalarios de París (Hospital Necker y Saint-Louis). Se empleó una tercera población de pacientes trasplantados en el Hospital Foch (Suresnes, Francia) para validar sus resultados.

■ Participantes

Se incluyeron en el análisis 2079 pacientes trasplantados renales (ABO compatibles con

prueba cruzada por citotoxicidad T y B negativa, excluyendo aquellos con disfunción primaria de probable origen quirúrgico) realizados entre enero de 1998 y diciembre de 2008, con seguimiento hasta marzo de 2010. Se evaluaron especialmente aquellos con RA demostrado por biopsia (deterioro de función renal junto con hallazgos histológicos de rechazo según la clasificación de Banff).

■ Intervención

Estudio observacional sin intervención aleatorizada.

■ Variable principal de resultado

Pérdida del injerto renal, definida como vuelta del paciente a diálisis.

■ Efectos adversos

No aplicable al no ser un estudio de intervención.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

De los 2079 pacientes trasplantados renales incluidos en el estudio, 302 (15 %) presentaron RA demostrado por biopsia. Se observan diferencias en las características basales entre los pacientes con y sin rechazo: aquellos con RA son más jóvenes, hay mayor porcentaje de mujeres, retrasplantes, y presentan mayor tasa de función retrasada del injerto. También difieren en la causa de pérdida del riñón nativo (más frecuente glomerular y congénita) y presentan menos incompatibilidades donante-receptor en HLA A y B, pero más en HLA DR.

El RA demostrado por biopsia ocurre a los 3,1 meses de mediana (rango intercuartílico 1-11,3) tras el trasplante. Con una mediana de seguimiento de 43,7 meses, se detecta un 13 % de pérdida del injerto renal en los pacientes con RA, en comparación con el 7 % en aquellos sin RA, con una mediana de seguimiento de 49,5 meses.

Reclasificación de las biopsias del riñón trasplantado

Dos patólogos procedieron a reevaluar de forma retrospectiva las muestras histológicas de los riñones trasplantados, considerando diferentes apartados histológicos de acuerdo con la clasificación de Banff. La información histológica, junto con la de-

tección de C4d por inmunohistoquímica y la existencia de ADS en muestras contemporáneas a las biopsias, permitieron asignar las biopsias a cuatro nuevas categorías de RA: TCMR/V- (RA mediado por células T sin vasculitis), TCMR/V+ (RA mediado por células T con vasculitis), ABMR/V- (RA mediado por anticuerpos sin vasculitis), ABMR/V+ (RA mediado por anticuerpos con vasculitis). Compararon estas categorías con el diagnóstico previo realizado según la clasificación de Banff y el tipo de tratamiento recibido.

De los 302 pacientes con RA del injerto, 165 (54 %) fueron reclasificados como RA mediado por células T (9 % con vasculitis y 46 % sin ella) y 137 (46 %) como RA mediado por anticuerpos (21 % con vasculitis y 24 % sin ella).

El ABMR se asoció con inflamación microvascular, glomerulopatía del trasplante y presencia de anticuerpos anti-HLA al compararlo con TCMR. En este grupo ABMR/V+ se detectó la presencia de ADS inmunodominante clase I y II en 20 (31 %) y 44 (69 %) pacientes respectivamente; mientras que en el grupo sin vasculitis, 26 (36 %) pacientes tienen ADS clase I y 47 (64 %) clase II. El RA de los pacientes ABMR/V+, en un 45 % había sido clasificado previamente como rechazo mediado por células T según los criterios de Banff, recibiendo una estrategia terapéutica destinada a tratar este tipo de rechazo. Este grupo de pacientes con un tratamiento «inapropiado» presentó un mayor riesgo de pérdida del injerto frente a aquellos que recibieron tratamiento destinado al rechazo mediado por anticuerpos ($p = 0,035$).

Hallazgos histológicos

Una vez reclasificadas las biopsias del injerto dentro de cada uno de los cuatro tipos diferentes de rechazo, se compararon diferentes datos histológicos, tales como inflamación microvascular (definida como la suma de inflamación glomerular e inflamación en los capilares peritubulares), tinción de C4d en capilares peritubulares, glomerulopatía crónica del trasplante, inflamación crónica intersticial y tubulitis (tabla 1). Los grupos con RA mediado por anticuerpos mostraban de forma significativa más inflamación microvascular y más tinción positiva de C4d en capilares peritubulares que el grupo con rechazo mediado por células T. Dentro de los dos grupos de pacientes con rechazo mediado por anticuerpos, se observó de forma significativa más frecuente tinción de C4d en los capilares peritubulares en el grupo ABMR/V+ que en el grupo sin vasculitis.

Tabla 1. Diferencias histológicas entre los cuatro tipos de rechazo

Hallazgos histológicos n (%)	ABMR		TCMR	
	V+ 64 (21,2)	V- 73 (24,2)	V+ 26 (8,6)	V- 139 (46)
Endarteritis	v1	33 (52)	16 (62)	
	v2	19 (30)	5 (19)	
	v3	12 (19)	5 (19)	
Inflamación capilar peritubular y glomerular	56 (88)	73 (100)	4 (15)	16 (12)
Inflamación intersticial	46 (72)	27(37)	23 (88)	134 (96)
Tubulitis	40 (63)	21 (29)	23 (88)	137 (99)
C4d	36 (56)	45 (62)	2 (8)	6 (4)

ABMR: rechazo agudo mediado por anticuerpos; TCMR: rechazo agudo mediado por células T; V+: con vasculitis; V-: sin vasculitis.

Supervivencia del injerto

El análisis de Kaplan-Meier comparó la supervivencia del injerto en función de los dos grupos de rechazo considerados según la clasificación de Banff y en función de los cuatro nuevos grupos de rechazo definidos (TCMR/V-, TCMR/V+, ABMR/V- y ABMR/V+). En función de los criterios clásicos de Banff, la supervivencia del injerto era menor en pacientes con episodios previos de rechazo humoral que en pacientes con rechazo por células T. Cuando se estimó la supervivencia del injerto en función de los cuatro nuevos tipos de rechazo (tabla 2), se observó que los pacientes con rechazo mediado por anticuerpos presentaban peor supervivencia que aquellos con rechazo mediado por células T. Además, la presencia de vasculitis (ABMR/V+) disminuyó de forma marcada la supervivencia del injerto. El riesgo de pérdida del injerto renal en pacientes con ABMR/V+ es 9 veces mayor que en los pacientes con TCMR/V-. Cuando se compara con el grupo de ABMR/V-, este riesgo es casi 3 veces superior. Sin embargo, en los pacientes con rechazo mediado por células T, el riesgo de pérdida del injerto es similar en ambos grupos, con y sin vasculitis.

Tabla 2. Supervivencia del injerto desglosada en los cuatro tipos de rechazo

Supervivencia del injerto (%)	ABMR		TCMR	
	V+	V-	V+	V-
A los 24 meses	82,5	93,8	95,6	97,7
A los 72 meses	50,3	82,6	91,3	93,2

ABMR: rechazo agudo mediado por anticuerpos; TCMR: rechazo agudo mediado por células T; V+: con vasculitis; V-: sin vasculitis.

Factores pronósticos de pérdida del injerto tras rechazo humoral

Se realizó un análisis de factores clínicos, histológicos y analíticos que pudieran estar implicados en la pérdida del injerto tras la presencia de rechazo humoral. Ningún factor clínico se asociaba a pérdida del injerto tras rechazo humoral en el análisis univariante. En el análisis multivariante, la inflamación crónica intersticial junto con el grado de tubulitis, el índice de endarteritis, ADS con intensidad media de fluorescencia (MFI) > 3000 y el tipo de régimen terapéutico utilizado demostraron ser factores pronósticos de forma significativa (tabla 3).

Tabla 3. Factores pronósticos significativos asociados a pérdida del injerto renal en pacientes con rechazo humoral

Factores pronósticos	Hazard ratio	Valor de p
Suma de inflamación crónica y tubulitis > 3	4,33	0,005
Endarteritis 3	5,17	0,002
Anticuerpos anti-HLA donante-específicos > 3000	3,88	0,004
Estrategia terapéutica		
Esteroides más Ig anti-CD3 o antitimocítica	0,4	0,1
Esteroides, plasmaféresis, Ig intravenosa y rituximab	0,16	0,01

ABMR: rechazo agudo mediado por anticuerpos; TCMR: rechazo agudo mediado por células T; V+: con vasculitis; V-: sin vasculitis.

Cohorte de validación

Una población de pacientes trasplantados en un tercer centro confirmó las características histológicas diferenciadas del ABMR/V+, así como el peor pronóstico que imprime esta entidad en la supervivencia del injerto.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los avances en las técnicas de detección de anticuerpos anti-HLA, junto con la mejora en la clasificación histológica del rechazo del injerto renal, permite definir nuevos perfiles de rechazo en contraste con los definidos clásicamente por el grupo de Banff. En este estudio se identifica un nuevo subtipo de rechazo humoral no incluido en las actuales clasificaciones, el rechazo vascular mediado por anticuerpos. Las características clínicas, histológicas, la evolución clínica y los factores pronósticos asociados con este tipo de rechazo son diferentes a los del resto de los subtipos de rechazo agudo. Identificar esta forma de rechazo tiene relevancia clínica de cara a establecer un correcto régimen terapéutico dirigido al control de la respuesta humoral, dado que es la forma con peor supervivencia del injerto renal, especialmente cuando se emplea un tratamiento erróneo.

Por último, se sugiere un papel de la inmunidad humoral en el desarrollo de los cambios arteriales crónicos que tienen lugar en la vasculatura intrarrenal del paciente trasplantado (arteriopatía crónica del trasplante) de forma similar a lo observado en modelos murinos.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata de un estudio muy bien estructurado que caracteriza una nueva forma de rechazo vascular mediada por anticuerpos desde un punto de vista clínico, histológico, pronóstico y terapéutico. No se observan sesgos relevantes en la selección de los

individuos y consta de un número importante de pacientes estudiados. El carácter retrospectivo del estudio se ve compensado por el empleo de una tercera cohorte independiente de pacientes para su validación.

Como debilidades del estudio destacamos:

- Desde el punto de vista histológico, los autores no especifican la forma de valorar la inflamación crónica glomerular. Es probable que se haya utilizado el método descrito por el grupo de Banff (porcentaje de glomérulos con celularidad inflamatoria crónica endocapilar); no obstante, se han descrito otras formas de valorar esta inflamación que correlacionan de distinta forma con la presencia de anticuerpos anti-HLA¹.
- Otro aspecto destacable, en un estudio centrado en el rechazo vascular, es que los autores no especifican el número de arterias valoradas en las muestras ni el calibre de estas. Este dato resulta de interés, dado que las lesiones endarteríticas suelen tener lugar en arterias intrarrenales de calibre importante, y que estas no siempre se encuentran representadas en las biopsias con aguja que se realizan en el injerto.
- Con respecto al tratamiento, los pacientes con episodios de rechazo recibieron de forma diferenciada dos tipos de tratamientos (para rechazo celular o para rechazo humoral) en función del diagnóstico histológico realizado según la clasificación de Banff. En ocasiones, los pacientes con endarteritis leve o moderada (v1-v2) y con tinción de C4d positiva en los capilares peritubulares y presencia de anticuerpos anti-HLA donante-específicos, en el marco de la clasificación actual para el rechazo renal, reciben un tipo de tratamiento combinado. Sería interesante conocer si los autores han tenido casos similares y cuál es su experiencia al respecto.

Por último, los autores sugieren una posible relación entre el rechazo humoral y la arteriosclerosis acelerada que aparece en el injerto renal, sobre la base de los conocimientos derivados de modelos en animales. Para este fin recomendamos realizar un seguimiento más extenso a los pacientes incluidos en el estudio y valorar de la misma forma que el resto de los parámetros histológicos recogidos en el estudio la presencia de fibrosis intimal arterial y la asociación de esta con otros hallazgos de rechazo humoral crónico (glomerulopatía crónica del trasplante, multilaminación de la membrana basal de capilares peritubulares), con los títulos de anticuerpos anti-HLA, la tinción de C4d y la presencia de episodios previos de rechazo humoral de tipo vascular.

■ CONCLUSIÓN DE LOS REVISORES

Se identifica un nuevo subtipo de RA del injerto renal con características histológicas, clínicas y pronósticas propias no recogido en las actuales clasificaciones. Se define como un rechazo vascular mediado por anticuerpos caracterizado por la presencia de endarteritis sin infiltrado inflamatorio crónico y presencia de ADS.

Serán necesarios estudios prospectivos controlados aleatorizados para evaluar las diferentes estrategias terapéuticas e implicaciones pronósticas de este nuevo tipo de rechazo agudo, así como valorar su inclusión en las futuras clasificaciones de los tipos de rechazo en el campo del trasplante renal.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Trasplante renal

Subtema: Rechazo agudo

Tipo de artículo: Observacional retrospectivo

Palabras clave: Trasplante renal. Rechazo agudo. Anticuerpos donante-específicos. Supervivencia

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderada

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Batal I, Lunz JG 3rd, Aggarwal N, Zeevi A, Sasatomi E, Basu A, et al. A critical appraisal of methods to grade transplant glomerulitis in renal allograft biopsies. *Am J Transplant* 2010;10:2442-52.