

## Rechazo humoral crónico del injerto renal

J. Pascual, C. Barrios, E. Téllez, M. Mir, J.M. Puig, M. Crespo

Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

Nefrologia Sup Ext 2011;2(5):105-11

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11083

### RESUMEN

El rechazo humoral crónico del injerto renal es una entidad cada vez mejor definida y de importancia creciente como causa de pérdida del injerto. El desarrollo de anticuerpos donante-específicos *de novo* produce inflamación y daño microvascular progresivo, proceso que hasta ahora no se ha podido revertir. Nuevos avances en el análisis histopatológico, transcriptómico y genómico pueden mejorar, a corto plazo, nuestra capacidad diagnóstica y preventiva. En particular, parece evidente la existencia de casos frecuentes de rechazo crónico humoral sin evidencia de depósitos de C4d en la biopsia, con lo que la necesidad de este parámetro para el diagnóstico se ha cuestionado. La mejor prevención en el paciente no sensibilizado pretrasplante debe ser una inmunosupresión adecuada y la monitorización estrecha del desarrollo y evolución de los anticuerpos donante-específicos. En el paciente con anticuerpos preformados, sensibilizado, puede ser útil, en la prevención del rechazo humoral crónico, un protocolo postrasplante potente, basado en inmunoglobulinas intravenosas, plasmaféresis y rituximab. En el manejo de los casos ya diagnosticados, la experiencia con pautas de inmunoglobulinas y rituximab, con o sin bortezomib asociado, es prometedora, pero aún poco desarrollada. Son necesarios nuevos estudios prospectivos, idealmente controlados, que permitan establecer, con la evidencia suficiente, la utilidad de éstas y otras estrategias, evitando en lo posible su uso indiscriminado, responsable, en ocasiones, de morbilidad y de iatrogenia más que de efectos beneficiosos.

**Palabras clave:** Rechazo crónico. Aloanticuerpos. Transcriptómica. Rituximab. Bortezomib.

### INTRODUCCIÓN

El grupo de Banff, en su informe de 2005, definió el diagnóstico de rechazo humoral crónico (RHC) del injerto renal

**Correspondencia:** Julio Pascual

Servicio de Nefrología.

Hospital del Mar. Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona.

jpscualsantos@parcdesalutmar.cat

### Chronic humoral rejection in graft loss

#### ABSTRACT

*Chronic humoral rejection is a distinct entity which diagnosis is increasingly accurate and which importance as a cause of graft loss is more and more highlighted. The development of de novo donor-specific antibodies causes inflammation and progressive microvascular deterioration. Until now, this process has been very difficult to regress, if not impossible. New advances in histopathologic, transcriptomic and genomic analyses may improve our diagnostic and preventive tools. In particular, frequent cases of chronic humoral rejection develop without proven C4d deposits in peritubular capillaries, thus the need for C4d positivity to make the diagnosis has been questioned. The best way to prevent humoral rejection in patients without preformed antibodies is to prescribe adequate immunosuppression regimen and facilitate a tight monitorization to detect subtle changes in serum antibodies and clinical signs. In patients with preformed donor-specific antibodies, prevention of chronic humoral rejection may be possible with a potent regimen based in intravenous immunoglobulins, plasmapheresis and rituximab since the immediate post-transplant period. In diagnosed cases, there are promising but short experiences with immunoglobulins and rituximab, with or without associated bortezomib. New prospective, ideally well-controlled trials are needed to establish the usefulness of these and other regimens. These evidences should demonstrate the benefits before extended uncontrolled use of these drugs, which are expensive and frequently iatrogenic*

**Keywords:** Chronic rejection. Alloantibodies. Transcriptomics. Rituximab. Bortezomib.

como el cuadro clínico en el que se integran tres elementos: 1) signos de daño morfológico en tejido renal: doble contorno glomerular y/o multilaminación de la membrana basal glomerular y tubular y/o fibrosis intersticial/atrofia tubular y/o arteriopatía crónica del trasplante (TR); 2) depósitos difusos de C4d en capilares peritubulares, y 3) presencia de anticuerpos (Ac) donante-específicos (AcDE). Esta definición coin-

cide, en el mismo informe, con la propuesta rotunda de superar el diagnóstico, habitual hasta entonces, de *nefropatía crónica del injerto*, abandonado por inespecífico y poco útil desde el punto de vista etiopatogénico<sup>1</sup>.

El RHC es objeto actual de intensa actividad investigadora, centrada tanto en aspectos patogénicos como diagnósticos y terapéuticos. La presente revisión pretende actualizar los conceptos y hallazgos más relevantes relacionados con el RHC publicados en la literatura en los años 2009 y 2010.

## PATOGENIA Y DIAGNÓSTICO

Se está extendiendo en muchas unidades de trasplante renal el intento de detección, por protocolo o por indicación, de la presencia de anticuerpos anti-HLA con técnica de la suficiente calidad, como es el Luminex de fase sólida. Esta técnica permite detectar Ac anti-HLA de clase I y clase II y, posteriormente, confirmar si se trata de AcDE o no donante-específicos.

En el primer estudio transversal de la suficiente entidad publicado, utilizando esta técnica, se analizaron sueros de 1.014 pacientes sometidos a trasplante con una media de cinco años post-TR (entre seis meses y 18 años), observándose la mejor supervivencia del injerto en aquellos sin Ac (n = 712) y significativamente inferior en aquellos que presentaban Ac (n = 302)<sup>2</sup>, y, dentro de éstos, inferior en los que presentaban Ac DE (n = 93) que en los que presentaban Ac no DE (n = 209). El 74% de los Ac DE eran de clase II, de los que un 75% eran anti-HLA-DQB1. De los 712 sin Ac en el primer estudio, se consiguió hacer un segundo estudio de Ac, una media de 2,5 años tras el primero; 47 presentaban Ac *de novo* positivos tras ser negativos al principio, observándose una supervivencia a tres años peor que los que se mantenían negativos<sup>2</sup>.

Parece ser que la relación entre presencia de Ac y peor supervivencia del injerto está bien establecida, pero ¿influye el tiempo post-TR transcurrido hasta el desarrollo de estos Ac? Para responder a esta pregunta, Lee, et al. desarrollaron un estudio de casos y controles en 25 pacientes con pérdida del injerto y 25 controles con injerto funcional, con multitud de sueros post-TR (una media de 10)<sup>3</sup>. La conclusión más importante es que aquellos pacientes que no desarrollan Ac tienen una excelente supervivencia, los que desarrollan Ac tras el primer año la tienen peor, pero aún mucho peor si estos anticuerpos se detectan antes del primer año.

En cuanto al valor pronóstico de la combinación entre la presencia de C4d en capilares peritubulares y el desarrollo de Ac DE, Haririan, et al. han analizado la supervivencia del injerto en una población de casi 300 pacientes con biopsia por indicación durante el primer año post-TR (la mediana era de cin-

co meses post-TR) y estudio de Ac anti-HLA, con un seguimiento medio de 18 meses<sup>4</sup>. La presencia de C4d focal o difuso se asoció con una peor supervivencia que la ausencia de C4d, sin diferencias relevantes entre ambos patrones de positividad (tabla 1). La asociación se mantenía de modo similar considerando sólo las biopsias obtenidas durante el primer año post-TR<sup>4</sup>. En cuanto al cribado de Ac anti-HLA, realizado una mediana de 7,5 meses post-TR, la presencia aislada de Ac anti-HLA DE de clase I no se asoció con peor supervivencia, mientras que la presencia de Ac DE de clase II se asociaba con una peor supervivencia tanto si se detectaban aisladamente como en combinación con Ac de clase I<sup>4</sup>. Este riesgo fue muy significativo ajustando por edad, sexo, raza, re-TR, presencia de rechazo agudo celular o momento de realización de la determinación (antes o después del primer año). En 262 pacientes se pudieron analizar conjuntamente la biopsia y su C4d y los anticuerpos donante específicos, observándose una clara asociación entre la presencia de C4d y Ac DE, especialmente si el patrón de C4d era difuso<sup>4</sup>. La presencia de Ac DE con C4d negativo o la positividad de C4d en ausencia de anticuerpos fueron patrones no asociados significativamente con una peor supervivencia, cuando el modelo se ajustaba por posibles factores de confusión (especialmente tiempo post-TR del estudio, rechazo agudo celular, hialinosis y fibrosis), mientras que la asociación de positividad de C4d y Ac triplicaba el riesgo de pérdida del injerto y limitaba de modo muy significativo la supervivencia (tabla 1).

En cuanto a la controversia que existe desde hace años en relación con el valor pronóstico de un C4d focalmente positivo (definido como entre un 10 y un 50%) respecto de uno difuso (superior al 50%), el grupo de Saint Louis observó, en una serie de más de 300 biopsias, que la presencia de un C4d positivo focal o difuso se asociaba con el desarrollo de Ac anti-HLA DE en porcentajes similares, y que la supervivencia a cuatro años era peor en presencia de C4d positivo tanto difuso como focal, aunque en el caso del C4d focal, la diferencia quedó solo cercana a la significación estadística (p = 0,08)<sup>5</sup>. Parece claro que un C4d positivo focal tiene relevancia pronóstica y es peor que presentar un C4d negativo, pero el auténtico impacto está por determinar, sobre todo ante la reciente descripción de un patrón de rechazo humoral C4d negativo, como veremos posteriormente.

Un paso relevante en la descripción de la asociación de los Ac anti-HLA DE y las lesiones histológicas renales, que puede explicar una peor supervivencia, lo da el grupo de Halloran con diversos estudios de su serie de 234 biopsias por indicación en 173 pacientes. En el primer estudio, impulsan un cambio conceptual, confirmando la existencia de rechazo mediado por anticuerpos C4d negativo, caracterizado por daño microvascular asociado a la presencia de Ac anti-HLA DE<sup>6</sup>. Se centran en las 105 biopsias realizadas después del primer año post-TR. En el análisis multivariante y, además del filtra-

**Tabla 1.** Presencia de depósitos C4d y anticuerpos donante específicos (Ac DE) y riesgo de pérdida del injerto<sup>4</sup>

		<b>N</b>	<b>Hazard ratio ajustada</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
C4d	<10%	197	1	–	–
	10-50%	55	2,3	1,4-3,7	0,001
	>50%	45	1,9	1,2-3,3	<0,02
Ac DE	No	204	1	–	–
	Clase I	25	1,2	0,5-2,7	0,67
	Clase II	35	2,5	1,4-4,3	0,001
	Clases I-II	33	2,7	1,6-4,7	<0,001
C4d – y Ac DE –		124	1	–	–
C4d – y Ac DE +		39	1,6	0,9-3,2	0,13
C4d + y Ac DE –		49	1,7	0,9-3,2	0,12
C4d + y Ac DE +		50	3,2	1,8-5,6	<0,001

do y la proteinuria, la existencia de glomerulitis, inflamación intersticial y fibrosis intersticial fueron los factores asociados a la pérdida del injerto y no la positividad del C4d. La intensa correlación entre la presencia de AcDE y esas variables de glomerulitis o fibrosis intersticial explica que no aparezcan en el análisis multivariante, pero confirman su importancia patogénica.

Por tanto, el concepto es que la pérdida renal se asocia con variables clínicas e histológicas de daño crónico e inflamatorio, que pueden o no asociarse con la actividad del complemento demostrada por positividad de C4d. Estos autores sugieren que la necesidad de C4d en la definición de RHC es una importante fuente de menor sensibilidad para detectar y diagnosticar casos de RHC<sup>6</sup>. De hecho, cuando reclasifican sus diagnósticos considerando también como rechazos humorales aquellos en los que la presencia de Ac DE se asocia con daño microvascular y fibrótico (y los consideran RHC C4d–), el pronóstico de ambos tipos de RHC es similar y mucho peor que la ausencia de estas lesiones. De modo similar, cuando existen Ac, pero no lesiones microvasculares como las descritas, estos casos tampoco mostraban mala evolución.

En el segundo estudio publicado por este mismo grupo, centrado esta vez en las 145 biopsias de pacientes de los que se disponía de Ac anti-HLA determinados, se confirma que el desarrollo de Ac DE *de novo* (negativos pre-TR pero presentes en el momento de la biopsia) se asocia con inflamación microvascular (glomerulitis y capilaritis peritubular) daño o deterioro microvascular (multilaminación de la membrana basal peritubular, glomerulopatía crónica, expansión de ma-

triz mesangial) y arteritis intimal<sup>7</sup>. Por el contrario, la presencia de Ac DE no se asoció con parámetros habitualmente asociados con el rechazo de tipo celular (tubulitis o inflamación intersticial) y, curiosamente, tampoco con más fibrosis, atrofia o esclerosis. Se da la circunstancia de que la mayoría de casos con Ac DE se produjeron en biopsias tardías, realizadas después del primer año. La supervivencia del injerto renal fue significativamente peor en los pacientes que desarrollaron Ac DE *de novo* post-TR que en aquellos que los tenían pre-TR, los que tenían Ac pero no eran DE y en aquellos sin Ac<sup>7</sup>. No olvidemos, sin embargo, que en estos pacientes se realizó la biopsia por indicación, no se trataba de un estudio observacional en una población amplia de pacientes con todos los grados de función renal ni con medición sistemática de Ac. Por tanto, lo que este estudio no puede responder es: 1) cuándo y por qué se desarrollan estos Ac *de novo*, y 2) cuándo y por qué estos Ac afectan al injerto y le producen daño tisular y, por tanto, funcional.

Un paso más en la caracterización y significado de la tinción de C4d y los Ac anti-HLA DE lo da el grupo del Hospital Necker, analizando la relación de esos depósitos de C4d con los Ac DE preformados en 80 pacientes con Ac DE preformados, de alto riesgo inmunológico, en los que realizaron 157 biopsias de protocolo a los tres y 12 meses post-TR<sup>8</sup>. La suma de grado de C4d entre las dos biopsias se relacionaba positivamente con la creatinina y el grado de proteinuria: un C4d difuso se asocia de modo potente con peor función y más proteinuria al final del seguimiento. El grado 3 de C4d, es decir, los depósitos difusos (más del 50% de capilares peritubulares) se asocia a mayor inflamación en la microvasculatura

renal: glomerulitis, capilaritis y daño o deterioro microvascular: glomerulopatía del trasplante, pero no en otros parámetros como los relacionados con el rechazo celular, la fibrosis intersticial o el daño por anticaleineurínicos<sup>8</sup>. En este estudio se trata de dilucidar la importancia de este triángulo (Ac DE preformados, C4d y cambios microcirculatorios) en la predicción del desarrollo posterior del RHC. Se consideraron tres estados humorales diferentes: 1) sin C4d y sin inflamación microvascular; 2) sin C4d pero con inflamación microvascular, y 3) con C4d positivo e inflamación microvascular, dividiendo este tercer grupo en C4d focal (C4d2) o difusa (C4d3). El riesgo de RHC aumentaba gradualmente en los cuatro grupos: 22, 40, 50 y 62%: ese aumento comienza en el segundo grupo (C4d negativo pero con inflamación microvascular), lo que confirma que la ausencia de positividad de C4d no excluye probablemente la existencia de RHC<sup>8</sup>.

Recientemente, dos estudios pretenden agrupar en diversos patrones histológicos las biopsias del injerto renal, en un intento preliminar de reclasificar el esquema de Banff<sup>9,10</sup>.

El grupo de Halloran reanaliza su serie de 234 biopsias en 173 pacientes agrupando, mediante complejísimo análisis matemáticos, las lesiones histológicas en tres patrones: 1) cambios microcirculatorios, incluyendo inflamación (glomerulitis y capilaritis) y deterioro (dobles contornos, expansión mesangial); 2) esclerosis/hialinosis, y 3) inflamación túbulo-intersticial<sup>9</sup>. Los Ac DE y el C4d+ se agrupaban en torno a la inflamación microvascular, el tiempo post-TR con la esclerosis/hialinosis, la arteritis con Ac DE, C4d y tubulitis, el engrosamiento intimal con la esclerosis/hialinosis y la multilaminación de la membrana basal capilar con el deterioro de la microcirculación y la esclerosis tiempo-dependiente. Por tanto, este grupo sugiere que las lesiones histológicas del injerto renal no son independientes, sino que se agrupan en tres patrones que representan distintas «fuerzas», valga la expresión, patogénicas: como ya se ha comentado: 1) cambios microcirculatorios, que reflejan el estrés de los Ac DE; 2) esclerosis, hialinosis y fibrosis arterial, que reflejan el daño acumulado con el tiempo, y 3) inflamación túbulo-intersticial. Cuando estos autores pretendieron que estos patrones tuvieran correlación clínica no encontraron una utilidad diagnóstica real por el momento. En el análisis multivariante, la asociación de C4d+ con el desarrollo de RHC desaparece, y mantienen su relevancia la inflamación microvascular y la presencia de Ac DE de clase II<sup>9</sup>.

El segundo intento, en este sentido, lo llevan a cabo los investigadores del estudio DeKAF (*Long-term deterioration of Kidney Allograft Function*), que mediante complicados análisis matemáticos, incluyendo los diversas puntuaciones de Banff, consiguen diferenciar diversos subgrupos histopatológicos más allá de los diagnósticos inespecíficos de nefropatía crónica del injerto o rechazo crónico<sup>10</sup>. De las 265 biopsias

por indicación en pacientes con deterioro de función renal, 240 se agruparon dentro de uno de los seis patrones histológicos definidos, que resultaron en diferencias significativas de supervivencia (la mejor la del *cluster* 1 y la peor la del *cluster* 6). Cada patrón o *cluster* lo representan en forma de círculo o reloj, con cada una de las categorías o *scores* de Banff como si fueran los números del reloj, y radios que salen del centro del reloj en la dirección de cada categoría o parámetro. La longitud de ese radio denota el porcentaje de pacientes con ese *score* superior a cero, y los puntos negros separan *scores* de uno, dos o tres<sup>10</sup>. Los autores concluyen que en los receptores que presentan deterioro funcional tardío, el análisis en grupos según las puntuaciones de Banff distingue subgrupos con significado clínico y diferente pronóstico, aunque se trata de datos muy preliminares y utilidad aún muy limitada.

La convicción de que la existencia de Ac DE no implica que el riñón sufra rechazo humoral y que la ausencia de C4d no asegura que no estemos ante un rechazo humoral, impulsó al grupo de Halloran a profundizar en el desarrollo de nuevas herramientas que pudieran aumentar la sensibilidad diagnóstica. Para ello, construyeron *microarrays* con un transcriptoma conteniendo 119 genes asociados a las células endoteliales (*Endothelial cell Associated Transcripts: ENDAT*) y midieron su expresión en 173 biopsias por indicación en 130 pacientes<sup>11</sup>. En primer lugar, observaron que la expresión génica endotelial era superior, tanto en rechazo celular como humoral, pero más intensa en este último caso, especialmente en 17 genes individuales. En modelo de Cox, diez de los genes se correlacionaban significativamente en su expresión con la pérdida del injerto, especialmente el del factor de Von Willebrand. La expresión de genes endoteliales permitía predecir RA humoral C4d+ con buena sensibilidad y especificidad, y también se consiguió comprobar que la alta expresión génica endotelial también existía en casos de daño microvascular y Ac DE, pero C4d negativos. En concreto, cuando se analizaron los casos de glomerulopatía del TR, se detectaron diversos casos con Ac, alta expresión génica y C4d-, prácticamente en el 60% de todos los casos de GT. Los autores postulan que estos son casos de RHC C4d-. La elevada expresión de genes endoteliales con daño microvascular y aloanticuerpos se asociaba a un pronóstico mucho peor que la ausencia de Ac o la presencia de Ac con expresión génica baja. De los injertos perdidos en pacientes con aloanticuerpos y elevada expresión génica endotelial, un elevado porcentaje eran C4d negativos y parece evidente que el daño humoral fue la causa decisiva para su pérdida. Dividiendo 161 biopsias en cinco grupos: elevada expresión génica endotelial, Ac y C4d+ (n = 13), igual pero C4d- (n = 37), sólo elevada expresión (pero sin Ac y C4d-) (n = 21), sólo Ac sin expresión génica elevada y C4d- (n = 50) y todo negativo (n = 40), la supervivencia del injerto es peor en los primeros dos grupos, sin diferencia significativa entre ambos (p = 0,19).

Por tanto, la positividad C4d no añade nada a una situación de existencia de Ac+ y elevada expresión génica endotelial, mientras que, de modo aislado, la elevada expresión génica sin Ac o los anticuerpos sin elevada expresión génica endotelial no conllevan mal pronóstico.

El paso más reciente dado por este grupo se centra en el desarrollo de un método predictivo molecular de pérdida del injerto basado en las 105 biopsias realizadas después del primer año post-TR<sup>12</sup>. Para ello, hacen una recopilación de los conjuntos de genes asociados con pérdida del injerto que habían descrito y publicado en los años previos, consiguiendo determinar un conjunto de 30 genes útiles en la asignación de riesgo *alto* o *bajo* a cada paciente a partir de su biopsia. Finalmente, 25 de 52 pacientes de alto riesgo pierden el injerto, por sólo cinco de 53 entre los de riesgo bajo. Los genes asociados con pérdida del injerto están relacionados con la respuesta al daño: distrés y desdiferenciación epitelial, reexpresión de genes de desarrollo y remodelación de la matriz extracelular. Curiosamente, no se observa expresión de genes relacionados con colágeno ni fibrogénesis, lo que sugiere expresión de respuesta activa al daño epitelial y de la matriz, más que fibrogénesis *per se*. Analizaron la asociación de variables moleculares, clínicas e histológicas con la pérdida del injerto, mediante análisis univariante de regresión de Cox, que, ajustadas mediante el posterior análisis multivariante, identificaron la puntuación de riesgo molecular como la variable más fuertemente asociada, junto con la multilaminación de la membrana basal de los capilares peritubulares, la ausencia de hialinosis y la proteinuria<sup>12</sup>. Resulta sorprendente, hasta el punto de cuestionar estos resultados, la ausencia (incluso en análisis univariante) de asociación con la pérdida del injerto de variables como un filtrado glomerular bajo, la presencia de anticuerpos anti-HLA, positividad C4d, daño arterial o incluso la glomerulopatía del trasplante, factor nefasto en múltiples estudios. La comparación de las curvas ROC de cada una de las variables significativas en el análisis multivariante mostró que la más rentable para predecir la pérdida del injerto era la perteneciente al *score* de riesgo molecular (área bajo la curva de 0,83). Este *score* predice pérdida del injerto tras una biopsia posterior al primer año con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 63%, simplemente asignando riesgo alto frente a bajo. Los autores validan todo esto en una serie independiente de biopsias de la Universidad de Minnesota. El hecho de la especificidad modesta se explica, por parte de los autores, como éxitos terapéuticos en pacientes en los que el *score* predice su pérdida pero el tratamiento lo impide (falsos positivos)<sup>12</sup>.

Un área muy activa, en la actualidad, es la búsqueda de *biomarcadores* asociados con el RHC fácilmente detectables en la orina, fluido muy accesible y sencillo de estudiar. El artículo más interesante es del grupo de Boston y refiere la asociación de la acumulación de metaloproteinasas-2 (una cola-

genasa tipo IV) en podocitos y su liberación a la orina en pacientes con RHC<sup>13</sup>. La MMP-2 se observó en los podocitos de todas las biopsias de pacientes con RHC (n = 7) y en ninguna de los que no tenían RHC (n = 13), diferencia que no se observó en el epitelio tubular, con presencia de MMP-2 tubular en las 20 biopsias. También fue evidente un aumento en la concentración urinaria.

## PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La estrategia fundamental para combatir el RHC, a la espera de herramientas terapéuticas más eficaces, es la prevención, particularmente en pacientes con Ac anti-HLA preformados. El grupo del Hospital Necker ha comunicado su serie de 18 pacientes tratados con inmunoglobulinas intravenosas, plasmaféresis y rituximab según el esquema reflejado en la figura 1, junto con una pauta cuádruple de inducción con ATG, anticalcineurínico, micofenolato mofetil (MMF) y esteroides<sup>14</sup>. Comparando esta serie con un grupo previo que recibió sólo inmunoglobulinas (Ig) intravenosas (i.v.) sin plasmaféresis, ni rituximab, la tasa posterior de RAH fue similar, aunque el daño microvascular e inflamatorio, la tasa de glomerulopatía y de RCH fueron menores, mientras que el descenso de la positividad de los Ac DE fue más acusado y el filtrado glomerular al año, superior.

El tratamiento de pacientes diagnosticados de RHC con pautas basadas en Ig y rituximab se ha comunicado en pequeñas series<sup>15-17</sup> (tabla 2), con dosificación no uniforme y resultados esperanzadores en algunos casos, pero aún por confirmar en estudios más amplios, idealmente ensayos controlados. Parece que cuando la lesión histológica es extensa, la reversibilidad es nula con estas pautas.

En un intento intermedio entre la prevención y el tratamiento, de nuevo el grupo del Hospital Necker ha intentado el tratamiento aislado con bortezomib, inhibidor del proteosoma e inductor de apoptosis de células plasmáticas, indicado en el tratamiento del mieloma, con el objetivo de disminuir la tasa de Ac DE y, con ello, frenar el proceso de daño inmunológico crónico<sup>18</sup>. Trataron cuatro casos, entre uno y tres años post-TR, con pauta de cuatro dosis separadas tres días cada una, sin conseguir el más mínimo efecto en las tasas de Ac, y con una tolerancia discreta y no exenta de morbilidad, en especial debilidad profunda en dos casos y conjuntivitis bilateral en tres casos (tabla 3).

Disponemos de otras dos series de tratamiento de RHC con pautas que incluyen bortezomib<sup>19,20</sup> (tabla 3). La más amplia, un estudio multicéntrico observacional norteamericano sólo se ha comunicado, hasta el momento, de modo breve y verosímilmente incluye casos agudos y crónicos<sup>19</sup>. La pauta incluye una única dosis de rituximab inicial y después cuatro do-



**Tabla 2.** Tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas y rituximab del rechazo humoral crónico

Serie	N	Ig i.v.	Rituximab	Resultado
Billing, et al. <sup>15</sup>	6	1 g/kg semanal 4 semanas	375 mg/m <sup>2</sup> semanal	Positivo en 4 casos, pero sin respuesta en los 2 con GT más severa y C4d más intenso
Fehr, et al. <sup>16</sup>	4	0,4 g/kg diario días 2-5	375 mg/m <sup>2</sup> sólo una dosis	Mejoría funcional en los cuatro, que se mantuvo en tres (1 RAH)
Jordan, et al. <sup>17</sup>	2	Sin especificar dosis	Sin especificar dosis	Descenso de tasa de Ac DE y leve disminución de proteinuria

**Tabla 3.** Tratamiento con pautas que incluyen bortezomib del rechazo humoral crónico

Serie	N	Bortezomib	Otros tratamientos asociados	Resultado
Sberro-Soussan, et al. <sup>18</sup>	4	1,3 mg/m <sup>2</sup> 4 dosis separadas 3 días cada una	No	Ningún efecto
Woodle, et al. <sup>19</sup>	66 casos en 51 pacientes	1,3 mg/kg 4 dosis separadas 3 días cada una	375 mg/m <sup>2</sup> sólo una dosis; plasmaféresis antes de cada dosis de bortezomib	65% de descenso medio en el nivel de Ac DE; con reducción >50% en el 54%
Flechner, et al. <sup>20</sup>	20	1,3 mg/kg 4 dosis separadas 3 días cada una	375 mg/m <sup>2</sup> sólo una dosis; plasmaféresis e Ig i.v. antes de cada dosis de bortezomib	Buena respuesta si la creatinina sérica es inferior a 3 mg/dl pretratamiento

sis de bortezomib, separadas tres días cada una, con plasmaféresis antes de cada dosis. El descenso de la tasa de Ac DE es muy significativo en la mitad de los casos, lo que abre un camino evidente de análisis y estudio posterior. La otra serie, ya publicada de modo completo, ensaya una pauta similar a la anterior, añadiendo Ig tras cada plasmaféresis y muestra un efecto beneficioso en los pacientes con una creatinina plasmática menor de 3 mg/dl (n = 14) en contraposición a los ya más deteriorados al iniciar el tratamiento (n = 6)<sup>20</sup>.

Resulta llamativa la ausencia de estudios prospectivos, controlados o no, de pautas inmunosupresoras que tengan como objetivo la prevención o tratamiento del RHC. La entidad es lo suficientemente frecuente y grave como para que pueda sostenerse la necesidad de estos estudios. Datos experimentales, por ejemplo, sugieren efectos muy beneficiosos de la combinación de bortezomib con el inhibidor de mTOR, sirolimus<sup>21</sup>.

Recientemente, se ha comunicado una experiencia inicial de prevención del RHC con el bloqueante de C5 eculizumab en 16 pacientes sometidos a trasplante tras prueba cruzada positiva<sup>22</sup>. Los pacientes recibieron una dosis el día del trasplante y, posteriormente, dosis semanales hasta cuatro, que se prolongaban hasta nueve, si la prueba cruzada persistía positiva. Las biopsias de protocolo o por indicación mostraron signos inequívocos de RHC en seis casos (un 37%) a los 3,8 meses post-TR de media, con lo que debemos concluir que la estrategia puede ser favorable para evitar el rechazo humoral agudo, pero no el crónico.

### CONCLUSIONES

El RCH del injerto renal es una entidad cada vez mejor definida y de importancia creciente como causa de pérdida del injerto. El desarrollo de Ac DE *de novo* produce inflamación

y daño microvascular progresivo, proceso que hasta ahora no se ha podido frenar. Nuevos avances en el análisis histopatológico, transcriptómico y genómico pueden mejorar a corto plazo nuestra capacidad diagnóstica y preventiva. La mejor prevención en el paciente no sensibilizado pre-TR debe ser una inmunosupresión adecuada y la monitorización estrecha; en el sensibilizado, puede ser útil un protocolo postrasplante basado en Ig i.v.-plasmaféresis y rituximab, aunque están en pleno desarrollo nuevas estrategias.

## Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado, en parte, gracias a la financiación del Instituto Carlos III al proyecto PI10/1370.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, et al. Banff'05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ("CAN"). *Am J Transplant* 2007;7:518-26
- Lachmann N, Terasaki PI, Budde K, Liefeldt L, Kahl A, Reinke P, et al. Anti-human leukocyte antigen and donor-specific antibodies detected by Luminex posttransplant serve as biomarkers for chronic rejection of renal allografts. *Transplantation* 2009;87:1505-13
- Lee PC, Zhu L, Terasaki PI, Everly MJ. HLA-specific antibodies developed in the first year posttransplant are predictive of chronic rejection and renal graft loss. *Transplantation* 2009;88:568-74
- Haririan A, Kiangkitiwana B, Kukurugabet D. The impact of C4d pattern and donor-specific antibody on graft survival in recipients requiring indication renal allograft biopsy. *Am J Transplant* 2009;9:2758-67
- Kedainis RL, Kocha MJ, Brennan DC, Liapis H. Focal C4d in renal allografts is associated with the presence of donor-specific antibodies and decreased allograft survival. *Am J Transplant* 2009;9:1-8
- Einecke G, Sis B, Reeve J. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant* 2009;9:2520-31
- Hidalgo LG, Campbell PM, Sis B, Einecke G, Mengel M, Chang J, et al. De novo donor-specific antibody at the time of kidney transplant biopsy associates with microvascular pathology and late graft failure. *Am J Transplant* 2009;9:2532-41
- Loupy A, Hill GS, Suberbielle C, Charron D, Anglicheau D, Zuber J, et al. Significance of C4d Banff scores in early protocol biopsies of kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies (DSA). *Am J Transplant* 2011;11:56-65
- Sis B, Einecke G, Chang J. Cluster analysis of lesions in nonselected kidney transplant biopsies: microcirculation changes, tubulointerstitial inflammation and scarring. *Am J Transplant* 2010;10:421-30
- Matas AJ, Leduc R, Rush D, Cecka JM, Connett J, Fieberg A, et al. Histopathologic clusters differentiates subgroups within the nonspecific diagnoses of CAN or CR: preliminary data from the DeKAF study. *Am J Transplant* 2010;10:315-23
- Sis B, Jhangrib GS, Bunnag S. Endothelial gene expression in kidney transplants with alloantibody indicates antibody-mediated damage despite lack of C4d staining. *Am J Transplant* 2009;9:2312-23
- Einecke G, Reeve J, Sis B. A molecular classifier for predicting future graft loss in late kidney transplant biopsies. *J Clin Invest* 2010;120:1862-72
- Wong W, DeVito J, Nguyen H, Sarracino D, Porcheray F, Dargon I, et al. Chronic humoral rejection of human kidney allografts is associated with MMP-2 accumulation in podocytes and its release in the urine. *Am J Transplant* 2010;10:2463-71
- Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Zuber J. Combined posttransplant prophylactic IVIg/Anti-CD20/Plasmapheresis in kidney recipients with preformed Donor-Specific Antibodies: A pilot study. *Transplantation* 2010;89:1403-10
- Billing H, Rieger S, Ovens J, Susal C, Melk A, Waldherr R, et al. Successful treatment of chronic antibody-mediated rejection with IVIG and rituximab in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation* 2008;86:1214-21
- Fehr T, Rusi B, Fisher A, et al. Rituximab and intravenous immunoglobulin treatment of chronic antibody-mediated kidney allograft rejection. *Transplantation* 2009;87:1837-41
- Jordan SC, Reinsmoen N, Peng A. Advances in diagnosing and managing antibody-mediated rejection. *Pediatr Nephrol* 2010;25:2035-48
- Sberro-Soussan R, Zuber J, Suberbielle-Boissel C. Bortezomib as the sole post-renal transplantation desensitization agent does not decrease donor-specific Anti-HLA antibodies. *Am J Transplant* 2010;10:681-6
- Woodle ES, Light J, Rubin M. Proteasome inhibition therapy for antibody mediated rejection: initial report from a multicenter collaborative. *Am J Transplant* 2010;10(Suppl 4):83.(American Transplant Congress).
- Flechner SM, Fatica R, Askar M, Stephany BR. The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation. *Transplantation* 2010;90:1486-92
- Vogelbacher R, Meister S, Gückel E, Starke C, Wittmann S, Stief A, et al. Bortezomib and sirolimus inhibit the chronic active antibody-mediated rejection in experimental renal transplantation in the rat. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3764-73
- Cornell LD, Gloor JD, Nasr SH. Chronic humoral rejection despite C5 inhibition after positive cross match kidney transplantation. *Am J Transplant* 2010;10(suppl 4):125-126(American Transplant Congress).

Enviado a Revisar: 13 Jul. 2011 | Aceptado el: 13 Jul. 2011