

Investigación original

Hallazgos histológicos en biopsia por protocolo asociados con reducción en función renal 12 meses postrasplante, en receptores de trasplante renal con bajo riesgo inmunológico, recibiendo inducción con basiliximab

Histological findings in protocol biopsy associated with reduction in renal function 12 months post transplant in renal transplant recipients with low immunological risk

✉ Jairo Camilo Montero Cetina^{1,2,3,4}, ✉ Rodolfo Eduardo Torres Serrano^{1,2,3,4},
✉ Nancy Yomayusa González^{2,3,4}, ✉ Milciades Ibanez^{2,3}, ✉ Andrés David Acevedo Velasco^{2,3}

¹Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

²Grupo de Trasplante Renal, Clínica Colsanitas, Bogotá, Colombia

³Grupo de Investigación Traslacional, Fundación Universitaria Sanitas, Clínica Colsanitas, Bogotá, Colombia

⁴Grupo de Investigación en Nefrourología, Diálisis y Trasplantes, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud, Bogotá Colombia

Resumen

Introducción: identificar los factores asociados con pérdida de la función del injerto puede ser un paso importante hacia la prolongación de la sobrevida del injerto renal.

Objetivo: determinar la asociación entre los cambios histológicos presentes en las biopsias por protocolo, en el primer año postrasplante en receptores de bajo riesgo inmunológico, recibiendo inducción con basiliximab y pérdida en la función del injerto 12 meses postrasplante.

Métodos: se incluyeron pacientes receptores de riñones de donante cadavérico (95 %) o donante vivo (5 %) trasplantados entre agosto de 2007 y julio de 2012. El desenlace primario fue pérdida en la tasa de filtración glomerular calculada (Cockcroft & Gault) mayor a 5ml/min 12 meses postrasplante, en comparación con la función renal previa a la biopsia por protocolo.

Resultados: la cohorte de estudio estuvo conformada por 114 pacientes, de los cuales 25 presentaron el desenlace principal. Los hallazgos asociados con pérdida de función fueron glomerulitis (p=0,024), inflamación intersticial (p=0,001), tubulitis (p=0,001), capilaritis (p=0,001), glomerulitis + capilaritis (p=0,001), nefropatía por poliovirus (p=0,04) y la presencia de rechazo subclínico (p=0,015). Por análisis de regresión logística la presencia de inflamación intersticial (OR = 2,11; IC 95 %: 1,13-3,95) y capilaritis (OR=7,12; IC 95 %:1,57-32,27) fueron las variables asociadas con pérdida de función del injerto renal 12 meses postrasplante renal.

Conclusión: la inflamación intersticial y capilaritis son variables histológicas asociadas con pérdida de función del injerto renal, 12 meses postrasplante, independiente de otras variables.

Palabras clave: trasplante renal, biopsia por protocolo, bajo riesgo inmunológico, basiliximab, función renal.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.6.2.346>

Abstract

Introduction: Identifying factors that are associated of allograft function loss might be an important step toward prolonging kidney allograft survival.

Purpose: In this study we found to determine the association between histologic changes on 1-year surveillance biopsies and changes in graft function.

Methods: Recipients of kidneys from deceased donors (95%) or living donors (5%) trasplanted between 2007 and 2012. The primary end point was reduction in calculated glomerular filtration rate (Cockcroft and Gault) higher 5ml/min 12 months post transplant vs calculated glomerular filtration rate previous surveillance biopsy.

Results: This analysis included 114 adults, recipients of kidneys with low immunological risk receiving basiliximab induction from deceased donors (95%) or living donors (5%), trasplanted between august 2007 and july 2012. The primary end point was reduction in calculated glomerular filtration rate (Cockcroft & Gault) higher 5ml/min 12 months post trasplant. 25 of 114 pacientes showing reduction; The histologic changes associated with renal function reduction were glomerulitis (p=0,024), interstitial inflammation (p=0,001), tubulitis (p=0,001), capilaritis (p=0,001), glomerulitis + capilaritis (p=0,001), polyoma virus nephropathy (p=0,04) and subclinical rejection (p=0,015). By regression analyses, interstitial inflammation (OR = 2,11; IC 95%: 1,13-3,95) and capilaritis (OR=7,12; IC 95%:1,57-32,27) were associated with renal function reduction 12 month post-transplant.

Conclusion: inflammation and capilaritis in protocol biopsies in first year post-transplant predict loss of graft function and independently of other variables.

Key words: Kidney transplant, surveillance biopsies, renal function, low immunological risk, basiliximab.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.6.2.346>



Citación: Montero Cetina JC, Torres Serrano RE, Yomayusa González Y, Ibanez M, Acevedo Velasco. Hallazgos histológicos en biopsia por protocolo asociados con reducción en función renal 12 meses postrasplante, en receptores de trasplante renal con bajo riesgo inmunológico, recibiendo inducción con basiliximab. Rev. Colomb. Nefrol. 2019;6(2):87-94. <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.6.2.346>

Correspondencia: Camilo Montero, camilomontero@hotmail.com

Recibido: 9.04.19 • **Aceptado:** 22.04.19 • **Publicado en línea:** 22.04.19

Introducción

El trasplante renal es la mejor opción de tratamiento en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, dado su impacto en la supervivencia del paciente, calidad de vida y reducción de costos de atención a largo plazo¹. Los avances en la terapia inmunosupresora han permitido el incremento en la supervivencia del paciente y del injerto renal en el primer año postrasplante, desde un 70 % reportado a principios de los años noventa hasta un 90 % en la actualidad^{1,2}, sin embargo, la supervivencia del injerto renal más allá del primer año postrasplante no ha mejorado paralelamente, y entre el 50 al 80 % de los injertos renales se pierden dentro de los 10 primeros años³.

Algunos estudios han mostrado que la función del injerto renal en los primeros 6 y 12 meses postrasplante tienen una fuerte relación con la supervivencia del injerto⁴, en este estudio se busca identificar los cambios histológicos individuales tempranos en las biopsias por protocolo realizadas durante el primer año de trasplante, asociados con pérdida de función del injerto renal calculada (Cockcroft & Gault), lo que permite implementar las conductas preventivas y terapéuticas en busca de mejorar la supervivencia del injerto y del paciente; al respecto existen algunos reportes como el publicado por Cosio, et al., en pacientes principalmente receptores de donante vivo en Norteamérica, quienes encontraron una asociación entre la presencia de inflamación y glomerulopatía en las biopsias por protocolo en el primer año y pérdida de la función del injerto⁵.

Sin embargo, en la población latinoamericana no es claro cuáles son los hallazgos de la biopsia de protocolo en el primer año postrasplante que se correlacionan con pérdida de función del injerto renal en los primeros 12 meses postrasplante. La hipótesis es que los cambios histológicos tempranos en biopsias de protocolo pueden estar asociados con la pérdida de la función del injerto renal 12 meses postrasplante.

Materiales y métodos

Estudio de cohorte retrospectiva en tres centros de trasplante renal en la ciudad de Bogotá, entre

agosto de 2007 y julio de 2012. Los criterios de inclusión fueron pacientes con trasplante renal de bajo riesgo inmunológico que recibieron inducción con basiliximab y esquema de inmunosupresión basado en tacrolimus, ácido micofenólico y esteroides con biopsia por protocolo entre el día 60 y 240 postrasplante. Se excluyeron pacientes menores de 15 años, pacientes con alto riesgo inmunológico definido por un resultado de anticuerpos reactivos panel positivo o antecedente de trasplante renal, aquellos que recibieron inducción con timoglobulina y aquellos que no recibieron inducción.

Como variables independientes se analizaron los hallazgos histológicos de las biopsias con más de 7 glomérulos, 1 arteria con lámina elástica interna (biopsias representativas), caracterizados como glomerulitis, inflamación intersticial, vasculitis, tubulitis, capilaritis, fibrosis intersticial, aumento matriz mesangial, glomerulitis + capilaritis, hialinosis arterial, intima vascular, fibrosis intersticial, atrofia tubular, c1q inmunofluorescencia, polioma virus, rechazo subclínico. La variable dependiente fue el deterioro de la función del injerto renal 12 meses postrasplante definido como la pérdida de más de 5 ml/min calculado por el delta de la tasa de filtración glomerular (TFG) por la fórmula Cockcroft & Gault entre la TFG pre biopsia por protocolo del injerto renal y TFG 12 meses postrasplante.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la información. Las variables categóricas se muestran como frecuencias absolutas y porcentajes, y las variables cuantitativas como medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la normalidad de los datos, la cual fue evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Se construyó un modelo de regresión logística para determinar la asociación entre los hallazgos histológicos de la biopsia por protocolo y el desenlace; al modelo inicial ingresaron todas las variables que presentaron una asociación ($p < 0,20$) con el desenlace en el análisis bivariado, el cual se realizó mediante la prueba de Mann-Whitney cuando la variable independiente fue cuantitativa y a través

de la prueba exacta de Fisher o la prueba chi cuadrado cuando la variable era categórica. Fueron evaluadas como posibles variables de confusión, mismatch HLA y edad del donante. El modelo final estuvo conformado por las variables que presentaron significancia estadística, considerando para ello un valor p inferior a 0,05.

Resultados

La cohorte inicial estuvo conformada por 209 pacientes y después de verificar los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo 114 pacientes que establecen la población de estudio (figura 1), todos ellos receptores con trasplante renal de bajo riesgo inmunológico que recibieron inducción con basiliximab, de los cuales 89 pacientes no presentaron pérdida de la función del injerto renal, en comparación con 25 pacientes que perdieron más de 5 ml/min TFG calculada. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características demográficas de la población que presentó deterioro en la función del injerto renal en comparación con aquellos que no lo hicieron (tabla 1).

Los hallazgos histológicos individuales asociados con pérdida de función del injerto estadísticamente significativos fueron: presencia de glomerulitis, inflamación intersticial, tubulitis, capilaritis, glomerulitis +

capilaritis, nefropatía por poliovirus y la presencia de rechazo subclínico. La frecuencia de hallazgos en biopsia por protocolo se muestra en la tabla 2.

Al realizar el modelo de regresión logística, se encontró que la presencia de inflamación intersticial (OR = 2,11; IC 95 %: 1,13-3,95) y capilaritis (OR=7,12; IC 95 %:1,57-32,27) fueron las variables individuales asociadas con pérdida de función del injerto renal 12 meses postrasplante renal. No se encontró que las variables HLA mismatch y edad del donante fueran confusoras en el modelo.

Discusión

La biopsia por protocolo sigue siendo a la fecha la mejor estrategia diagnóstica disponible, convirtiéndose en “gold standard” para evaluar el estado del injerto renal, identificando de manera precoz alteraciones histológicas antes de evidenciar cambios sustanciales en la función renal, lo que ha permitido avanzar en la comprensión de las claves fisiopatológicas que explican la injuria y la pérdida del injerto a largo plazo. Sin embargo, la biopsia por protocolo no hace parte de la práctica rutinaria en los centros de trasplante, de tal manera, que nuestro estudio representa el primer reporte en Colombia, sustentado en un programa estandarizado de vigilancia clínica para detectar patrones histológicos que están asociados con disfunción del injerto renal a corto y largo plazo. Existen pocos datos que apoyen los hallazgos de la biopsia de protocolo como predictores de pérdida de la función, no obstante, en nuestro estudio encontramos una importante asociación entre la presencia de glomerulitis, inflamación intersticial, tubulitis, capilaritis, glomerulitis + capilaritis, nefropatía por poliovirus y rechazo subclínico con el delta de cambio de filtración glomerular, constituyéndose así en hallazgos asociados con deterioro de la función del injerto renal 12 meses postrasplante.

Identificamos que la inflamación intersticial y capilaritis se asocian significativamente con un mayor riesgo de deterioro de la función renal. En este sentido, se ha evidenciado asociación entre la presencia de tubulitis en biopsias por protocolo a los 3 meses con progresión a atrofia tubular, inflamación intersticial

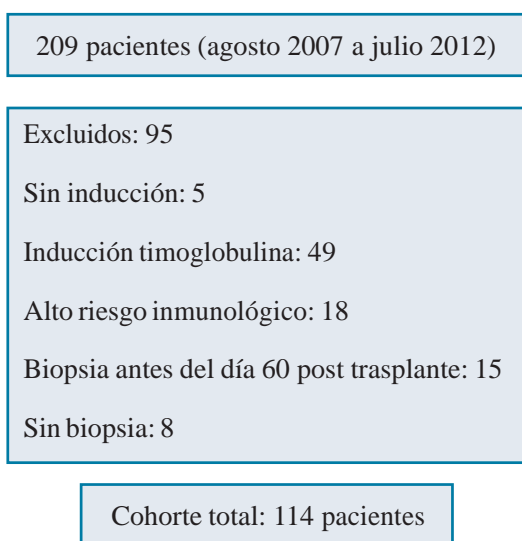


Figura 1. Selección de pacientes.

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes.

Características		Total n=114 (%)	Estabilidad n=89 (%)	Pérdida función =25 (%)	p valor
Edad receptor	<18	7(6,1)	3(3,4)	4(16)	0,325
	19 a 34	28(24,6)	23(25,8)	5(20)	
	35 a 49	27(23,7)	21(23,6)	6(24)	
	50 a 64	36(31,6)	28(31,5)	8(32)	
	> 65	16(14)	14(15,7)	2(8)	
Género receptor	Masculino	78(68,4)	63(70,8)	15(60)	0.336
	Femenino	36(31,6)	26(29,2)	10(40)	
Raza receptor	Blanco	108(98,2)	83(97,7)	25(100)	1,000
	Negro	2(1,8)	2(2,4)		
Edad donante	<18	11(9,8)	9(10,1)	2(8)	0,556
	19 a 34	48(42,9)	37(41,6)	11(44)	
	35 a 49	33(29,5)	24(26)	9(36)	
	50 a 64	20(17,9)	17(19,1)	3(12)	
		2(1,75)	2(2,25)		
HLA Mismatch	0	1(0,9)	1(1,15)		0,732
	1	3(2,7)	3(3,5)		
	2	25(22,3)	21(24,1)	4(16)	
	3	48(42,9)	34(39,1)	14(56)	
	4	33(29,5)	26(29,9)	7(28)	
	5	1(1,8)	2(2,3)		
HLA DR Mismatch	0	33(29,5)	28(32,18)	5(20)	0,264
	1	69(61,6)	53(60,92)	16(64)	
	2	10(8,9)	6(6,9)	4(16)	
Tipo donante	Vivo	6(5,3)	84(94,38)	24(96)	1,000
	Cadáverico	108(94,7)	5(5,62)	1(4)	
Tiempo Isquemia (horas)*			15 (4 - 28)	13,25(4,5 - 20)	0,765
Criterios Expandidos		6(5,36)	6(6,9%)		0,335
Tiempo Biopsia*			136 (7 - 206)	130 (88 - 172)	0,407

* Mediana (RIC). Valor p de la prueba de Mann Whitney.

de células mononucleares y fibrosis intersticial crónica⁶. De tal manera que la presencia de inflamación intersticial tiene impacto significativo en la función renal 12 y 24 meses, independientemente si cumple con los criterios de Banff para rechazo subclínico⁷.

La incidencia de rechazo subclínico encontrada fue de 18,6 %, resultados en contraste con datos reportados por otros estudios en receptores de trasplante renal de bajo riesgo inmunológico, en esquemas basados en tacrolimus, los cuales varían entre

Tabla 2. Frecuencia de hallazgos individuales en la biopsia por protocolo y asociación con pérdida de función calculada del injerto renal 12 meses post trasplante.

Variable	Estabilidad n = 89 (%)	Pérdida Función n = 25 (%)	Valor p*
Glomerulitis	7(7,9)	6 (24)	0,024
Inflamación intersticial	41(46,1)	20 (80)	0,001
Vasculitis	1(1,2)	0 (0)	
Tubulitis	17(19,1)	14 (56)	0,001
Capilaritis	3(3,4)	7 (28)	0,001
Glomerulitis + capilaritis	11(12,4)	10 (40)	0,003
Hialinosis arteriolar	10(11,6)	1 (4,4)	
Dobles contornos	7(7,9)	2 (8)	
Matriz mesangial	25(28,1)	5 (20)	
Fibrosis intersticial	35(39,3)	13(52)	
Atrofia tubular	31(34,8)	10(40)	
Intima vascular	48(53,9)	12(48)	
Polioma virus	3(3,4)	4(16)	0.040
c1q	11(13,1)	1(4,6)	
Dobles contornos ME	20(26,3)	5(25)	
Complejos inmunes ME	9(11,8)	0(0)	
Toxicidad ICN	9(10,6)	4(16)	
Rechazo subclínico (Borderline)	12(13,5)	9(37,5)	0.015

* Resultado de la prueba exacta de Fisher significativo al 0,05

0,7 % a 15,2 %⁸⁻¹¹. La presencia de rechazo subclínico tiene un impacto significativo en la función del injerto renal a 12 y 24 meses a pesar de recibir tratamiento con esteroides. Nankivell, et al., reportaron que la presencia de rechazo subclínico 3 meses postrasplante predice fibrosis intersticial a los 12 meses postrasplante¹². Es probable que el infiltrado intersticial asociado a tubulitis son el epifenómeno de alteraciones en la membrana basal tubular que generan pérdida de proteínas de matriz, comprometiendo el proceso adaptativo glomerular, que a largo plazo se verá reflejado en nefropatía crónica y reducción del filtrado glomerular^{8,13,14}. Roberts, et al., encontraron una relación directa entre el rechazo subclínico y la

posterior aparición de rechazo agudo con expresión clínica y rechazo crónico en los casos de pacientes que no reciben tratamiento¹⁵; Rush, et al., describen que el tratamiento de rechazo subclínico con corticosteroides puede conducir a mejores resultados histológicos y funcionales en los receptores de trasplante renal¹⁶. La importancia del tratamiento del rechazo subclínico se sugirió por un estudio aleatorizado que mostró que el tratamiento de rechazo subclínico en los meses 1, 2, y 3 se asoció con una reducción en la fibrosis intersticial y atrofia tubular en 6 meses y con la preservación de la función del injerto en 2 años, en comparación con un grupo de control en los cuales no se realizaron biopsias de protocolo¹⁷.

La glomerulitis es un marcador histológico asociado a múltiples entidades como rechazo mediado por anticuerpos, rechazo celular mediado por células T y enfermedad glomerular, con un notorio impacto en términos de función del injerto a corto y largo plazo^{18,19}.

Nuestra experiencia demuestra que existe una asociación significativa de capilaritis peritubular con disfunción renal a un año postrasplante, no obstante puede ser un marcador pronóstico de deterioro en la función renal a largo plazo²⁰. La capilaritis peritubular subclínica puede constituirse en un precursor histológico temprano del rechazo crónico, como epifenómeno de cambios histológicos gestados a partir de lesión endotelial, que junto con mecanismos de reparación tisular conducen a la progresiva lesión de la célula endotelial, así como fragmentación y multilaminación de la membrana basal de los capilares peritubulares, hallazgos que han sido documentados en biopsias de seguimiento a 12 meses post trasplante²¹ y en estudios de biopsias secuenciales en pacientes con rechazo agudo mediado por anticuerpos²². De ahí que el impacto de la capilaritis peritubular en predecir cambios funcionales y rechazo crónico sustentan la necesidad de incorporar un sistema de clasificación de capilaritis peritubular en los criterios de Banff²³.

La presencia de glomerulitis más capilaritis peritubular (c+ptc) se constituye en un verdadero marcador de microinflamación y se correlaciona de manera directa con el deterioro de la filtración glomerular a un año, como lo hemos evidenciado en nuestra experiencia, pero de igual manera con el desarrollo de lesión crónica del injerto²⁴. Así mismo, múltiples estudios han encontrado que junto con la presencia de anticuerpos donante específicos son un determinante de pérdida de la función a largo plazo²⁰⁻²³.

La principal fortaleza de nuestro estudio fue encontrar factores asociados con pérdida del injerto renal en nuestra población, sin embargo, está limitado por ser una cohorte retrospectiva con seguimiento a corto plazo, requiriendo estudios que demuestren si tales hallazgos mantienen su capacidad predictiva en el largo plazo.

Conclusión

La biopsia de protocolo se constituye en una valiosa herramienta y debería ser parte del estándar de seguimiento postrasplante, dado que es la manera objetiva de evidenciar de manera sistemática los cambios histológicos tempranos que permiten implementar estrategias de prevención y manejo que impacten en los desenlaces a largo plazo. La asociación de inflamación intersticial y capilaritis y su impacto en la función del injerto pueden marcar claves para la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que determinan el pronóstico del injerto renal y el paciente.

Contribución de los autores

Conflicto de interés

Los autores del presente trabajo no tienen conflicto de interés.

Financiación

Este proyecto fue financiado dentro del marco de la línea de investigación de trasplantes, grupo de investigación transnacional Unisanitas-Clinica Colsanitas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Ramos E, Aoun S, Harmon WE. Expanding the donor pool: effect on graft outcome. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(10):2590-9.
2. Marsden PA. Predicting outcomes after renal transplantation—new tools and old tools. *N Engl J Med.* 2003;349(2):182-4. <https://doi.org/10.1056/NEJMe030096>
3. Ponticelli C. Renal transplantation 2004: where do we stand today? *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(12):2937-47. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh511>
4. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int.* 2002;62(1):311-8. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00424.x>
5. Cosio FG, Grande JP, Wade H, Larson TS, Griffin MD, Stegall MD. Predicting subsequent decline in kidney allograft function from early surveillance biopsies. *Am J Transplant.* 2005;5(10):2464-72. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01050.x>
6. Nankivell BJ, Fenton-Lee CA, Kuypers DR, Cheung E, Allen RD, O'Connell PJ, et al. Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome. *Transplantation.* 2001;71(4):515-23.
7. de Freitas DG, Sellarés J, Mengel M, Chang J, Hidalgo LG, Famulski KS, et al. The nature of biopsies with «borderline rejection» and prospects for eliminating this category. *Am J Transplant.* 2012;12(1):191-201. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03784.x>
8. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. Natural history, risk factors, and impact of subclinical rejection in kidney transplantation. *Transplantation.* 2004;78(2):242-9.
9. Gloor JM, Cohen AJ, Lager DJ, Grande JP, Fidler ME, Velosa JA, et al. Subclinical rejection in tacrolimus-treated renal transplant recipients. *Transplantation.* 2002;73(12):1965-8.
10. Rush D, Arlen D, Boucher A, Busque S, Cockfield SM, Girardin C, et al. Lack of benefit of early protocol biopsies in renal transplant patients receiving TAC and MMF: a randomized study. *Am J Transplant.* 2007;7(11):2538-45. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01979.x>
11. Rowshani AT, Scholten EM, Bemelman F, Eikmans M, Idu M, Roos-van Groningen MC, et al. No difference in degree of interstitial Sirius red-stained area in serial biopsies from area under concentration-over-time curves-guided cyclosporine versus tacrolimus-treated renal transplant recipients at one year. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(1):305-12. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005030249>
12. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med.* 2003;349(24):2326-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020009>
13. Ibernón M, Gomá M, Moreso F, Fulladosa X, Hueso M, Cruzado JM, et al. Subclinical rejection impairs glomerular adaptation after renal transplantation. *Kidney Int.* 2006;70(3):557-61. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001582> Mengel M, Gwinner W, Schwarz A, Bajeski R, Franz I, Bröcker V, et al. Infiltrates in protocol biopsies from renal allografts. *Am J Transplant.* 2007;7(2):356-65.
15. Roberts IS, Reddy S, Russell C, Davies DR, Friend PJ, Handa AI, et al. Subclinical rejection and borderline changes in early protocol biopsy specimens after renal transplantation. *Transplantation.* 2004;77(8):1194-8.
16. Rush D, Nickerson P, Gough J, McKenna R, Grimm P, Cheang M, et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(11):2129-34.
17. Rush D. Protocol transplant biopsies: an underutilized tool in kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(1):138-43. <https://doi.org/10.2215/CJN.00390705>
18. Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Munivenkatappa R, Ramos E, Nogueira J, Sailey C, et al. Glomerular inflammation in renal allografts biopsies after the first year: cell types and relationship with antibody-mediated rejection and graft outcome. *Transplantation.* 2010;90(12):1478-85. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181ff87f5>
19. Batal I, Lunz JG, 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(11):2442-52. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03261.x>
20. Gibson IW, Gwinner W, Bröcker V, Sis B, Riopel J, Roberts IS, et al. Peritubular capillaritis in renal allografts: prevalence, scoring system, reproducibility and clinicopathological correlates. *Am J Transplant.* 2008;8(4):819-25. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.02137>
21. Lerut E, Naesens M, Kuypers DR, Vanrenterghem Y, Van Damme B. Subclinical peritubular capillaritis at 3 months is associated with chronic rejection at 1 year. *Transplantation.* 2007;83(11):1416-22. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000266676.10550.70>

22. Lipták P, Kemény E, Morvay Z, Szederkényi E, Szenohradszky P, Marofka F, et al. Peritubular capillary damage in acute humoral rejection: an ultrastructural study on human renal allografts. *Am J Transplant.* 2005;5(12):2870-6.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01102.x>
23. Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, Lefaucheur C, Anglicheau D, Zuber J, et al. Outcome of subclinical antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant.* 2009;9(11):2561-70.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02813.x>
24. Husain S, Sis B. Advances in the understanding of transplant glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(2):352-63.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.10.026>