

Trasplante renal de donador vivo relacionado en una paciente altamente sensibilizada vs CMH Clase I y Clase II. Presentación de un caso resuelto con éxito

Dr. Samuel Zaltzman-Girshevich,* Dr. Francisco Espinosa,* Dra. Yolanda Béjar,* QFB Claudia de Leo,** Dra. Avelina Manzano-Jiménez,* Dr. Francisco Calderón-Mendieta*

RESUMEN

Presentamos el caso de una adolescente de 17 años de edad con historia de trasplante renal de donador vivo relacionado (madre) que evolucionó con rechazo agudo y pérdida del injerto en la segunda semana después de la cirugía. A consecuencia de este evento desarrolló anticuerpos contra antígenos Clase I y Clase II de complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) provenientes del donador (madre). Estuvo en hemodiálisis por dos años, hasta que se le trasplantó el riñón de su padre, el cual tenía varios antígenos similares a los del primer injerto, contra los que la paciente había desarrollado anticuerpos, situación que se hizo evidente al hacer determinación en "Perfil Reactivo de Anticuerpos" (específico). Para el trasplante se utilizó un esquema terapéutico con anticuerpos monoclonales ANTI CD20 que disminuyen la producción de anticuerpos preformados por la paciente; plasmaférésis que provoca la remoción y gammaglobulina IV que bloquea los sitios de acción de los anticuerpos. Además, anticuerpos monoclonales ANTI CD25 para disminuir la respuesta celular al trasplante y esteroides (mofetilato de mofetilo y tacrolimus). La evolución fue tórpida por complicaciones quirúrgicas (perforación de colon, dehiscencia de herida quirúrgica, hematuria, etc.) e infecciosas (CMV). Todas se resolvieron satisfactoriamente. La paciente fue dada de alta después de un año del trasplante para seguimiento; finalmente quedó con una función renal excelente. La presencia de anticuerpos preformados ha sido difícil de vencer y conlleva el fracaso en muchos casos de trasplante de órganos.

Palabras clave: Trasplante renal, anticuerpos preformados, plasmaférésis, anticuerpos monoclonales, gammaglobulina.

ABSTRACT

The presence of preformed antibodies has been the cause of many failures in organ transplantation; because of this we describe a successful transplantation in a 17 year-old female adolescent, who rejected the kidney from her mother the first two weeks after surgery: she developed antibodies against some of the HLA antigens from her mother's kidney. These antibodies also acted against some of the antigens present in the father's kidney and were probably the cause of the first rejection. This situation was noticed when an Antibody Reactive Panel was performed. These antigens were present in the Class I and Class II HLA complex. After the rejection she was kept in hemodialysis, and thereafter we instituted a therapeutic protocol to prevent rejection in the presence of preformed antibodies based on inhibition of the formation of humoral antibodies, modification of cellular immunity, as well blocking the site of action of the remaining antibodies. In order to achieve this we use monoclonal antibodies ANTI CD20, pretransplant plasmapheresis, intravenous immunoglobulin, monoclonal antibodies ANTI CD25, plus steroid, i.e., mofetil mycophenolate and tacrolimus. The course was successful despite multiple surgical complications, and infections (mainly CMV). One year after the procedure, she has been followed as an outpatient. Her renal function is excellent.

Key words: Kidney transplant, preformed antibodies, plasmapheresis, monoclonal antibodies, gammaglobulin.

* Instituto Nacional de Pediatría.

** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. Samuel Zaltzman-Girshevich. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F. Tel. 10 84 09 00

Recibido: enero, 2008. Aceptado: marzo, 2008.

Este artículo debe citarse como: Zaltzman GS, Espinosa F, Béjar Y, de Leo C, Manzano JA, Calderón MF. Trasplante renal de donador vivo relacionado en una paciente altamente sensibilizada vs CMH Clase I y Clase II. Presentación de un caso resuelto con éxito. Acta Pediatr Mex 2008;29(2):61-68.

El trasplante renal es un procedimiento terapéutico que se ha generalizado, con buen éxito de más del 90% de los casos al primer año; es aún mejor cuando proviene de un donador vivo relacionado. Sin embargo, en un pequeño número de pacientes el trasplante fracasa por un rechazo temprano irreversible debido a la presencia de anticuerpos preexistentes, que no fueron detectados en los estudios sistemáticos de compatibilidad que se realizan antes del trasplante: HLA Clase I-Clase II, prueba cruzada de linfocitotoxicidad.

Entre los estudios habituales para un trasplante renal con éxito, se realizan pruebas de compatibilidad con determinación de grupo sanguíneo, linfocitotoxicidad y determinación de antígenos HLA. No obstante, aún en presencia de compatibilidad adecuada, algunos pacientes presentan un rechazo acelerado irreversible. Existen en ellos factores que no se detectan con las pruebas mencionadas. Estos pacientes tienen alto riesgo para un trasplante subsecuente. Lo mismo ocurre en pacientes con antecedentes de un rechazo previo en quienes puede haber incompatibilidad; en multíparas y en politransfundidos, aunque estas últimas situaciones pueden ser motivo de controversia.

Al estudiar la causa de este rechazo, se ha encontrado que existen anticuerpos preformados, lo que dificulta la selección de donadores tanto vivos como de cadáveres. Muchas veces es imposible encontrar órganos sin antígenos contra los cuales el receptor tiene anticuerpos. Por esta razón, entre las nuevas estrategias se realizan pruebas contra un grupo de anticuerpos (PRA) que es parte fundamental para elegir un donador en estos casos.

Desde los estudios de Patel y Terasaki en 1969, se vio la importancia de la existencia de anticuerpos contra los antígenos de los leucocitos del donador en pacientes con

rechazo hiperagudo; por primera vez se observó que la prueba cruzada positiva podía predecir el rechazo hiperagudo.

En 2006 en los EE.UU. había más de 15,000 pacientes clasificados como sensibilizados en espera de un trasplante renal. De éstos la mitad estaba sensibilizado contra la mayor parte de los antígenos conocidos. En México 10,220 pacientes se encuentran en espera de donación de órganos sólidos; de los cuales 4,329 (42.29%) requieren un riñón. Infortunadamente no se sabe cuántos pacientes están sensibilizados. Tampoco hay informes de trasplantes renales en pacientes altamente sensibilizados con anticuerpos contra antígenos del donador que hayan tenido éxito. En algunos congresos se ha hecho referencia a este tema; de ahí la necesidad de presentar los casos de este tipo con buenos resultados, gracias a nuevas modalidades terapéuticas.

Presentamos el caso de una adolescente altamente sensibilizada con anticuerpos anti-HLA que existían en el donador (padre). La paciente tenía el antecedente de rechazo agudo acelerado en un trasplante previo de un riñón de la madre, lo cual pudo haber generado estos anticuerpos en el receptor.

Lo que importa es encontrar una estrategia para mejorar la sobrevida del injerto en receptores sensibilizados y con

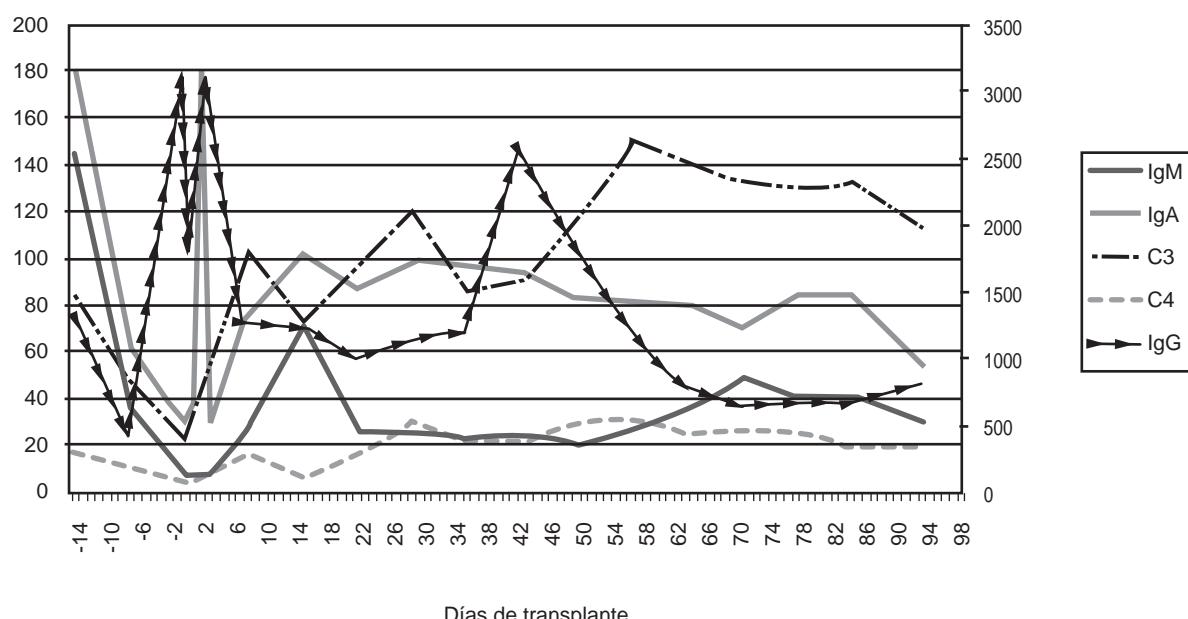


Figura 1. Niveles de inmunoglobulina y complemento.
Instituto Nacional de Pediatría, Departamento de Nefrología.

esto dar mejor pronóstico; de otra manera, el trasplante tiene pocas posibilidades de éxito.

Para hacer frente a estos problemas y lograr un trasplante con éxito se pueden realizar los siguientes objetivos:

1. Eliminar los anticuerpos preformados en el receptor por plasmaférésis.
2. Bloquear la producción de nuevos anticuerpos: anti CD 20.

3. Bloquear los sitios de acción de los anticuerpos persistentes: GGIV.
4. Bloquear la respuesta inmune celular: anti CD 25.
5. Inhibir la producción y migración de linfocitos y de las citoquinas con esteroides.
6. Inhibir la calcineurina por medio de tacrolimus y CSA.
7. Reducir la síntesis de novo de las purinas: MMF.

Cuadro 1.

Paciente:

A*02	B*4002	Cw*03	DRB1*0411	DQB1*0302 haplotipo paterno
A*32	B*08	Cw*07	DRB1*0301	DQB1*02

La equivalencia serológica es:

A2	B61 (40)	Cw3	DR4	DQ8 (3)
A32 (19)	B8	Cw7	DR17 (3)	DQ2

Padre:

A*02	B*4002	Cw*03	DRB1*0411	DQB1*0302
A*02	B*3512	Cw*04	DRB1*0802	DQB1*0402

La equivalencia serológica es:

A2	B61 (40)	Cw3	DR4	DQ8 (3)
A2	B35	Cw4	DR8	DQ4

Madre:

A74	B59	Cw7	DR17	DQ2
A2	B35	Cw4	DR16	DQ7

Panel reactivo de anticuerpos

Muestra del 11 de noviembre de 2005

PRA Clase I= 58% AC's contra las especificidades B5, B51, B52, B35(*), B53, B62, B75, B17, B57, B58, B76, B77, B18, B70, B71, B72

PRA Clase II= 100%

1) Muestra del 23 de abril de 2007 posterior a 5 plasmaférésis

PRA Clase I= 0%

PRA Clase II= 51% AC's contra las especificidades: DR15, DR16, DR51, DR1, DR11, DR8(*), DR13, DR103, DR10, DQ9

2) Muestra del 24 de abril de 2007 posterior a 5 plasmaférésis e IVIG

PRA Clase I= 0%

PRA Clase II= 83% AC's contra las especificidades: DR15, DR51, DR103, DR16, DR11, DR8(*), DR1, DR10, DR13, DR12, DQ7

3) Muestra del 2 de mayo de 2007

PRA Clase I= 0%

PRA Clase II= 77% AC's contra las especificidades: DR10, DQ5, DR13, DR7, DR1, DR12, DR8(*), DR11, DR9, DR14

4) Muestra del 9 de mayo de 2007

PRA Clase I= 0%

PRA Clase II= 86% AC's contra las especificidades: DQ5, DR11, DR8(*), DR1, DR10, DR13, DR12, DR14, DR51, DR9

5) Muestra del 25 de junio de 2007

PRA Clase I= 0%

PRA Clase II= 89% AC's contra las especificidades: DR1, DR8(*), DR10, DR11, DR13, DR15, DR16, DQ7, DR12

(*) antígeno presente en el HLA del donador

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 17 años de edad, con antecedente de rechazo agudo acelerado irreversible y pérdida del injerto de un primer trasplante renal de donador vivo relacionado, la madre, en el 2005. Se mantuvo en hemodiálisis por dos años e ingresó al protocolo de trasplante renal como receptor altamente sensibilizada por tener un grupo reactivo de anticuerpos del 100% en contra de HLA Clase II y 58% HLA Clase I, entre los cuales había anticuerpos contra los antígenos HLA del donador (Cuadro 1).

Se decidió hacer un trasplante renal de donador vivo relacionado (padre). Se dieron múltiples tratamientos, encaminados al bloqueo, remoción, eliminación o cualquiera de los tres y a la disminución de la respuesta inmune celular.

Esquema terapéutico pretrasplante

Día-11 Rituximab 500 mg (anti Cd 20)
 Día-09 Plasmaférésis + hemodiálisis
 Día-07 Plasmaférésis + hemodiálisis
 Día-05 Plasmaférésis + hemodiálisis
 Día-03 Plasmaférésis + hemodiálisis
 Día-01 Plasmaférésis + hemodiálisis + gammaglobulina (2 g/kg)

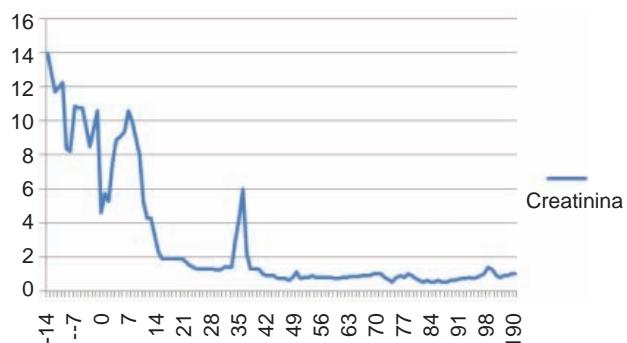


Figura 2. Niveles de creatinina.

Vigilancia inmunológica pretrasplante

Determinación de inmunofenotipos CD20, CD25, CD3, CD4

Inmunología. Complejos inmunes circulantes, Coombs directo, anticardiolipinas, anti B2 microglobulina, IgG, IgA, IgM, fracciones de complemento C3 y C4.

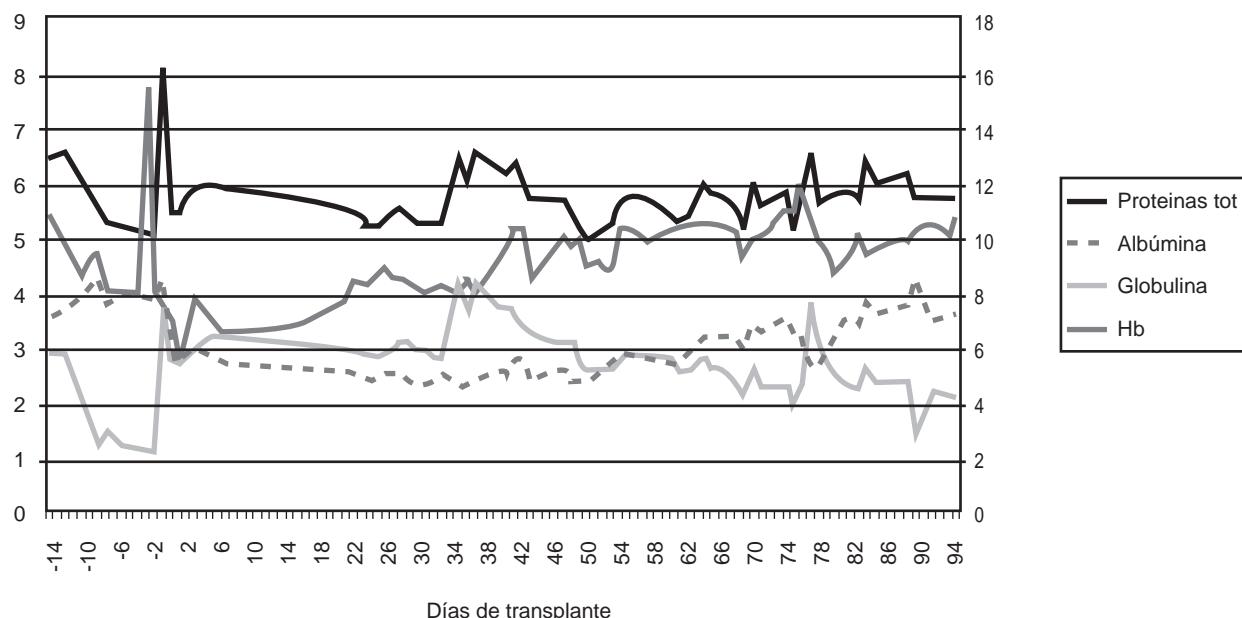
Inmunología de trasplante. Prueba cruzada pretrasplante (-07) y PRA pretrasplante (-01).

Infecciosos. Carga viral y proteínas del CMV (pp65-pp67).

Además, biometría hemática para evaluación de procesos infecciosos, química sanguínea buscando alteraciones metabólicas de rechazo.

Cuadro 2. Evolución inmunológica e infecciosa. Marzo-junio 2007

Fecha Sust.	Abril 10	Abril 17	Abril 24	Abril 25	Mayo 2	Mayo 9	Mayo 16	Mayo 23	Mayo 30	Junio 6	Junio 13	Junio 20	Junio 26
IgG	1360	435	3070	1800	1230	996	1410	1170	2530	1890	1200	757	686
IgM	143	35.5	7.2	8.6	27	73	26.5	26.4	23.5	25.3	20.8	26.4	35
IgA	180	62.4	30	37	76	102	87	98	96	93	83	82	80
C3	85.9	46	22	30	103	73	96	121	85	91	116	150	141
C4	17	12	5	5	17	7	16	30	22	21	29	32	25
CD20 (%)	13	10		3	1	2	0	2	0	2	1	0	0
CD25 (%)	1	1		1.8	1	1	0	1	1	NR	NR	0	1
CD3 (%)	77	50		67	84	75	86	33	69	92	92	66	94
CD4 (%)	48	31		43	61	54	63	25	41	65	65	44	63
Anticardio	2	5.3	2.5										
Antibeta		0-8											
PCR	0.31		0.31	3.12	18.9	0.8	4.6	0.15	0.38	0.35	4.1	5.6	1.06
CIC	32.7	0.7	2.1		0.7	1.2	0.7		2.4				
pp65 (%)					90	90	80		56				
pp67					Neg	Neg	Pos						
PC T	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
PC B	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
PRA I (%)	58		0		0	0							0
PRA II (%)	100		51		77	86							89

**Figura 3.** Estado nutricional.

Instituto Nacional de Pediatría, Departamento de Nefrología.

Esquema terapéutico postrasplante

Día 0. MPD 1g + daclizumab 40 mg, ¼ (anti CD 25) + CFA + MMF + gammaglobulina (continua de día 0)

Día + 1. MPD +MMF + TCLS

Día + 2. MPD + MMF + TCLS

Día + 3. PDN (2 mg/kg/día) + MMF + TCLS *

Día + 7. Reducción de PDN 1.8 mg/kg/día

Día + 14. Reducción de PDN 1.6 mg/kg/día + Daclizumab 40 mg 2/4

Día + 21. Reducción de PDN 1.4 mg/kg/día

Día + 28. Reducción de PDN 1.2 mg/kg/día + Daclizumab 40 mg ¾

Día + 35. Reducción de PDN 1.0 mg/kg/día

Día + 42. Daclizumab 40 mg 4/4

Vigilancia epidemiológica postrasplante

Determinación semanal de inmunofenotipos. CD20, CD25, CD3, CD4.

Inmunológicos. Complejos inmunes circulantes, Coombs directo, anticardiolipinas, antiB2 microglobulina, IgG, IgA, IgM (Figura 1), fracciones de complemento C3, C4, semanales.

Inmunología del trasplante. Prueba cruzada y PARA (día +1, +7, +14, +21).

Infeccioso. Carga viral y proteínas del CMV (pp65-pp67) día +1, +14, +28, +35. Además de la vigilancia bioquímica diaria de la biometría hemática completa, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, perfil de lípidos, examen general de orina y análisis bioquímicos buscando Na, K, creatinina y proteínas.

Evolución del trasplante

La paciente tuvo evolución adecuada antes de la intervención quirúrgica; no tuvo complicaciones que provocaran cambios en el calendario establecido. En el postoperatorio se produjo necrosis tubular aguda probablemente secundaria a isquemia como repercusión a complicaciones quirúrgicas, una de las cuales fue sangrado de la anastomosis venosa; anuria, hiperkalemia e hipervolemia, lo que requirió 5 sesiones de hemodiálisis intermitente. En el quinto día postquirúrgico tuvo intenso dolor abdominal difuso y enfisema subcutáneo de la pared abdominal que se extendió hasta el tórax. Hubo datos de irritación peritoneal y aire libre subdiafragmático. Se diagnosticó perforación de víscera hueca, lo que

llevó a realizar una laparotomía exploradora. Se halló una perforación quirúrgica de colon que se corrigió. Posteriormente mejoró la función renal y disminuyó la cifra de creatinina progresivamente. Se le administró tacrolimus en el día +14 cuando la creatinina se hallaba por debajo de 3; la dosis de tacrolimus se reguló de acuerdo a los niveles séricos del medicamento. Cuando se elevaron a niveles tóxicos se ¹⁵ alteró la función renal, lo que obligó a disminuir el tacrolimus. Con ello se recuperó rápidamente la función renal y la creatinina descendió a 1.4; la depuración de creatinina fue de 38 mL/min (Figura 2).

Después de este evento mejoró la función renal y disminuyó la creatinina hasta 1.2 mg/dL. Tres semanas después del trasplante renal se produjo una dehiscencia de la herida quirúrgica cuando ya se habían retirado los puntos. Se le trató de manera conservadora colocando un parche de colágeno de origen bovino. Esto causó una reacción pirógena, con fiebre de 38°C, oliguria y elevación de azoideos. Este evento hizo sospechar un rechazo agudo con DHL elevada. Se inició un tratamiento contra rechazo a base de 3 pulsos de metilprednisolona y gammaglobulina intravenosa. Se realizó una biopsia renal que sólo mostró una intensa reacción inflamatoria perirrenal en la zona del parche de colágeno, pero sin datos de rechazo agudo.

Cuatro días después se realizó cierre primario de la herida. Durante este tiempo se restableció la diuresis, mejoró la función renal y la creatinina sérica disminuyó a 0.6 mg/dL. Cinco días después presentó datos clínicos y radiológicos de obstrucción intestinal aguda, que fue tratada de forma conservadora, con succión nasogástrica; el cuadro cedió. Se repitieron los datos de suboclusión intestinal en tres ocasiones, lo que obligó a realizar una laparotomía exploradora durante la cual se resecaron briadas; no hubo datos de isquemia intestinal.

La función renal durante todo este tiempo mejoró paulatinamente y a los tres meses la creatinina llegó a 0.9 mg/dL.

Después del evento quirúrgico y cinco meses de hospitalización egresó con función renal estable, sin evidencia de rechazo del injerto; sin aumento significativo de los autoanticuerpos del donador.

Durante su estancia hospitalaria la paciente se mantuvo sin datos de infección por CMV; recibió tratamiento con ganciclovir inmediatamente después de la cirugía y valganciclovir después de su egreso.

La paciente fue vigilada en la consulta externa tres veces por semana. Se le halló con función renal estable, buenos volúmenes urinarios. Se detectó leucopenia, lo que hizo necesario reducir el micofenolato.

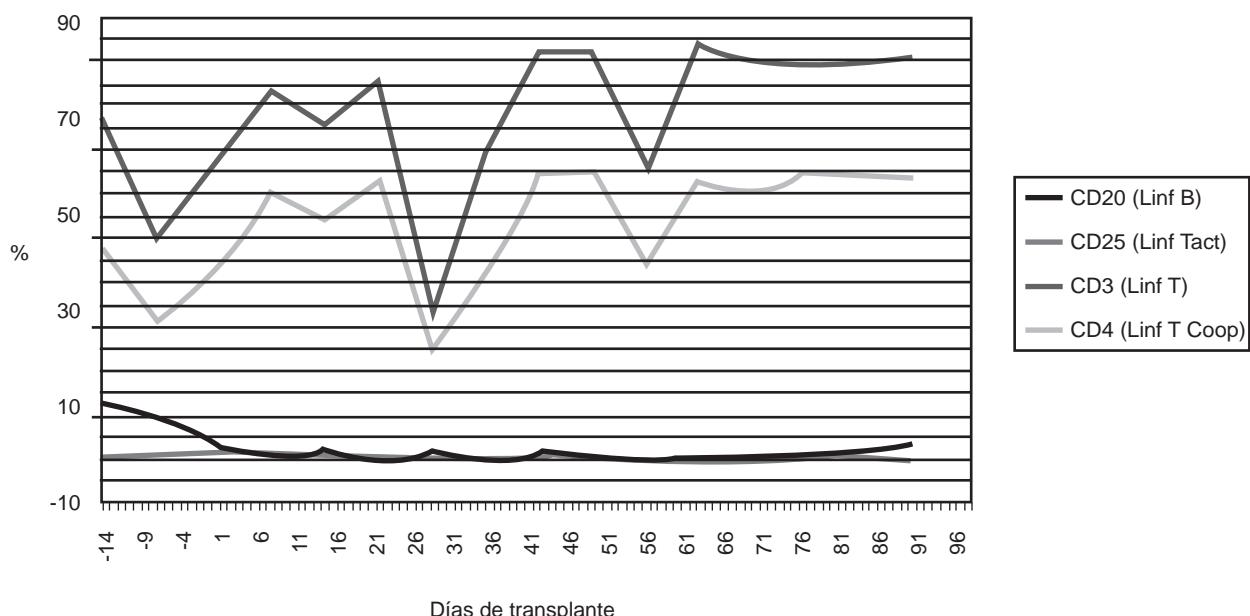


Figura 4. Inmunosupresión.

Instituto Nacional de Pediatría, Departamento de Nefrología.

Un mes después de su egreso y seis meses posteriores al trasplante renal hubo elevación de la creatinina a 1.4. Se internó y se inició tratamiento con metilprednisolona y gammaglobulina para combatir el rechazo, que fueron los únicos criterios de rechazo agudo. Se logró disminuir la creatinina a 0.9 y egresó a su domicilio. Cinco días después reingresó al hospital debido a que nuevamente aparecieron datos de obstrucción intestinal y elevación de la creatinina. Se dio tratamiento conservador; sin embargo, debido a la presencia de material fecaloide en la sonda nasogástrica, se decidió operarla. Se encontraron múltiples bridás, pero no había datos de isquemia intestinal; la función renal mejoró inmediatamente. No hubo datos sugestivos de rechazo agudo. Egresó a su domicilio. Actualmente se encuentra con 1.0 de creatinina, normotensa, con volúmenes urinarios que oscilan entre 1,500 y 2,000 mL, sin proteinuria o hematuria y ligera alteración en el perfil de lípidos.

CONCLUSIONES

Se sabe que las modalidades terapéuticas empleadas habitualmente para el trasplante renal son ineficaces en un paciente altamente sensibilizado. Por esta razón existen múltiples estrategias terapéuticas que varían según el centro que lo informe. Sin embargo, a pesar de que hay cada vez más publicaciones al respecto, todos son informes de sobrevida a corto plazo. Aún no existe un consenso para el tratamiento de estos pacientes no obstante que son un problema frecuente en la mayoría de los centros hospitalarios de tercer nivel.

El presente caso es el de un segundo trasplante renal que fue realizado con éxito y tuvo evolución satisfactoria. Doce meses después del trasplante la paciente se encuentra con buena función renal. Esto indica que las modalidades terapéuticas empleadas fueron eficaces para una paciente altamente sensibilizada. Infortunadamente hubo complicaciones quirúrgicas que entorpecieron la evolución del trasplante. Llama la atención que desde el inicio de su estancia hospitalaria, la paciente no tuvo evidencia de rechazo, a pesar de que el anticuerpo contra el antígeno HLA Clase II DR8 del donador, persistió en el receptor aun después de la remoción terapéutica de los anticuerpos y no tuvo efecto patológico. El anticuerpo contra el antígeno HLA Clase I B35 que tenía el donador sí fue eliminado satisfactoriamente en el receptor, esto sugiere que dicho anticuerpo pudo haber sido el factor desencadenante del rechazo en el primer trasplante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Patel R, Terasaki PL. Significance of the positive cross-match test in kidney transplantation. NEJM 1969;280:735-9.
- Becker YT, Samaniego-Picota M, Sollinger HW. The emerging role of rituximab in organ transplant. Transplant INT 2006;19:621-8.
- Bray RA, Nolen JD, Larsen C, Paerson T, Newell KA, Kokko K, Guasch A, Tso P et al. Highly sensitized patients the Emory algorithm. Am J Transplant 2006;6:2307-15.
- Buhaescu I, Segall L, Goldsmith D, Covic A. New immunosuppressive therapies in renal transplantation: monoclonal antibodies. JN 2005;18:529-36.
- Abbas AK, Lichtman AH. Inmunología celular y molecular. Elsevier 5^a Ed. 2006;pp369-89.
- Lebrich RW, Rocha PN, Reinsmoen N, Greenber A, Butterfly

Cuadro 3. Esquema terapéutico para marzo

L	M	M	J	V	S	D
						1
2	3	4	5	6	7	8
9 Ingreso	10	11	12	13 día -11 Rituximab	14	15 día -09 PF+HD
16	17 día -07 PF+HD	18	19 día -05 PF+HD	20	21 día -03 PF+HD	22
23 día -01 PF+HD+GGIV	24 día 0 MPD+CFA +A.CD25+MMF	25 día +1 MPD+MMF	26 día +2 MPD+MMF	27 día +3 PDN 2 mg-kg MMF	28	29
30	31					

- DW, Howell DN, et al. Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in acute humoral rejection: experience in renal allograft transplantation. *Human Immunol* 2005;66:350-8.
- 7. Davis CL, Delmonico FL. Living-donor kidney transplantation: A review of the current practices for the live donor. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2098-110.
 - 8. Rocha PN, Butterly DW, Greenberg A, Reddan DN, Tuttle-Newhall J, Collins BH, et al. Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection. *Transplantation* 2003;75:1490-5.
 - 9. Schweitzer EJ, Wilson J, Fernández-Viña M, Fox M, Gutiérrez M, Wilnad A, Hunter J, et al. A high panel reactive antibody rescue protocol for cross-match-positive live donor kidney transplants. *Transplantation* 2000;70:1531-6.
 - 10. Lorenz M, Regele H, Schilinger M, Kletmayr J, Haidbauer B, Derfler K, et al. Peritransplant immunoabsorption: A strategy enabling transplantation in highly sensitized cross-match-positive cadaveric kidney allograft recipients. *Transplantation* 2005;79:696-701.
 - 11. Asberg A, Midtvedt K. Calcineurin inhibitor avoidance with daclizumab, mycophenolate mofetil, and prednisolone in DR-matched de novo kidney transplant recipients. *Transplantation* 2006;82:62-7.
 - 12. Grenda R, Watson A, Vondrak K, Webb NJ, Beattie J, Fitzpatrick M, et al. A prospective, randomized, multicenter trial of tacrolimus-based therapy with or without basiliximab in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant* 2006;7:1666-72.
 - 13. Ibernón W, Gil-Vernet S, Carrera M, Serón D, Moreso F, Bestard O, Cruzado JM, et al. Therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3743-5.