

Glomeruläre Läsionen bei Transplantatabstoßung

Die Ergebnisse nach Nierentransplantationen haben sich in den letzten zwei Jahrzehnten bemerkenswert verbessert. Ursachen sind nicht nur eine bessere Immunsuppression und ein besseres Management, sondern auch ein besseres Verständnis der Pathomorphologie des Transplantats, das eine sehr zuverlässige bioptische Diagnostik ermöglicht. Besonders hervorzuheben sind die Banff-Klassifikation und die Beschreibung von C4d in den peritubulären Kapillaren bei humoraler Abstoßung [1, 2]. Nach wie vor sind Abstoßungsreaktionen der häufigste Grund für ein Transplantatversagen. Alle drei Kompartimente – tubulointerstitieller Raum, Arterien und Glomerula – können betroffen sein, allein oder kombiniert. Im Folgenden werden die – relativ seltenen – abstoßungsbedingten glomerulären Läsionen diskutiert.

Glomeruläre Läsionen

Als abstoßungsbedingte glomeruläre Veränderungen können eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA), eine Transplantatglomerulitis (Tx-Gitis) und eine Transplantatglomerulopathie (Tx-Pathie) unterschieden werden.

Abzugrenzen sind glomeruläre Läsionen anderer Ursache (■ Tab. 1). Zum einen können glomeruläre Schäden zum Zeitpunkt der Transplantation bereits bestanden haben, zum anderen können sie de novo oder als Rekurrenz der Grunderkrankung im Transplantat entstehen. Die weitaus häufigsten glomerulären Veränderungen sind unspezifisch. Mehr als 10%

verödeter Glomerula sind als pathologisch zu werten, wobei man vielfach nicht sagen kann, was der Grund der Glomerulosklerose ist. Jedes Glomerulum mit segmentaler Sklerose ist als pathologisch zu werten, wobei auch hier die Ursache häufig nicht ersichtlich ist. Welche Bedeutung den häufig vorkommenden Kollapsglomerula zukommt, ist noch offen.

Auf medikamentös bedingte (z. B. Calcineurinhemmer) und nicht abstoßungsbedingten glomeruläre Läsionen (de novo oder Rekurrenz) wird hier nicht weiter eingegangen, aber die differenzialdiagnostische Abgrenzung von abstoßungsbedingten Läsionen kann schwierig, im Einzelfall sogar unmöglich sein. Wichtig für die diagnostische Interpretation der glomerulären Befunde ist die Beachtung von Veränderungen in den anderen Kom-

partimenten, da diese einen Hinweis auf ein abstoßungsbedingtes oder auch toxisches Geschehen geben können.

Abstoßungsbedingte Läsionen in Glomerula

Unter den abstoßungsbedingten glomerulären Läsionen (■ Abb. 1, ■ Tab. 2) ist die Tx-Pathie am längsten und am besten bekannt. Die Tx-Gitis hat durch die bessere Identifizierung der humoralen Abstoßung mit Nachweis von Komplement C4d in den peritubulären Kapillaren und zirkulierenden donorspezifischen Antikörpern an Aktualität gewonnen, obwohl auch sie bereits vor Jahrzehnten beschrieben und bebildert wurde. Die TMA ist ebenfalls eine alt bekannte Läsion, die jedoch in der Vergangenheit als abstoßun-

Tab. 1 Glomeruläre Läsionen in Transplantaten

Typ	Ätiologie	Morphologie
Vor Tx bestehend	Unspezifisch	Verödete Glomerula Fokal-segmentale Sklerose Kollapsglomerula
	Spezifisch	Intravasale Gerinnung Glomerulonephritis Zahlreiche andere Erkrankungen
Nach Tx erworben	Unspezifisch	Wie oben
	Spezifisch	
	— Bedingt durch Abstoßung	Thrombotische Mikroangiopathie Tx-Glomerulitis Tx-Glomerulopathie
	— Bedingt durch Medikamente	Thrombotische Mikroangiopathie Calcineurininhibitor-Glomerulopathie (FSGS u. a.)
— Rekurrenz	FSGS Glomerulonephritis Thrombotische Mikroangiopathie (HUS)	
— De-novo-Erkrankungen	Glomerulonephritis Thrombotische Mikroangiopathie (z. B. maligne Hypertonie)	

Tx Transplantation; HUS hämolytisch-urämisches Syndrom; FSGS fokal-segmentale Glomerulosklerose.

Hier steht eine Anzeige.



Nephrologe 2008 · 3:222–228
DOI 10.1007/s11560-008-0182-7
© Springer Medizin Verlag 2008

H. Hopfer · S. Schaub · M.J. Mihatsch
**Glomeruläre Läsionen bei
Transplantatabstoßung**

Zusammenfassung

Abstoßungsreaktionen sind die häufigste Ursache für ein Transplantatversagen nach Nierentransplantation. Glomeruläre Läsionen finden sich dabei relativ selten. Die thrombotische Mikroangiopathie und die Transplantatglomerulitis treten früh nach Transplantation auf, die Transplantatglomerulopathie bildet sich in der Regel erst nach längerer Zeit aus. Die morphologischen Befunde, in deren Zentrum ein Endothelschaden steht, und mögliche pathogenetische Mechanismen werden diskutiert.

Schlüsselwörter

Nierentransplantation · Thrombotische Mikroangiopathie · Transplantat-Glomerulitis · Transplantat-Glomerulopathie · Endothelschaden

Glomerular lesions in kidney transplant rejection

Abstract

Acute and chronic rejection is the most common cause of graft failure after kidney transplantation. Glomerular lesions are relatively rare. Thrombotic microangiopathy and transplant glomerulitis occur early after transplantation, whereas transplant glomerulopathy may develop later. The common theme of these diverse lesions is endothelial damage. The morphological findings and pathogenetic mechanisms are discussed.

Keywords

Kidney transplantation · Thrombotic microangiopathy · Transplant glomerulitis · Transplant glomerulopathy · Endothelial damage

gsbedingtes Phänomen wenig Beachtung fand. Zwischen diesen Läsionen gibt es Übergänge und Kombinationsschäden [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Thrombotische Mikroangiopathie

Typischerweise findet man segmental Fibrinthromben in einzelnen Glomerula, die die Kapillaren vollkommen verschließen (■ **Abb. 2**). Die Läsion breitet sich oftmals am Gefäßpol des Glomerulum beginnend in die Peripherie aus. Arteriole und Arterien unterschiedlichen Kalibers können in schweren Fällen ebenfalls befallen sein. Die nicht oder weniger befallenen Kapillaren werden von auffallend großen geschwollenen Endothelien ausgekleidet. Einzelne Schlingensegmente in der Nachbarschaft können auch kollabiert sein. Gelegentlich werden diese Veränderung von Mesangiolysen, d. h. Nekrosen von Mesangiumzellen mit konsekutiver aneurysmatischer Dilatation der betroffenen Glomerulumkapillare begleitet.

Elektronenmikroskopisch beeindruckt häufig der schwere Endothelschaden. Nicht nur in den von Fibrinthromben verschlossenen Kapillaren, sondern auch außerhalb davon sind die glomerulären Basalmembranen oft ihres Endothels entblößt. Die weniger betroffenen Schlingen werden von auffallend großen aktivierten und entdifferenzierten Endothelzellen ausgekleidet. Die Mesangiumzellen sind häufig ebenfalls vergrößert und aktiviert. Dagegen weisen die Podozyten nur unspezifische Veränderungen auf.

► Typisch sind segmentale Fibrinthromben

Immunhistochemisch steht der Fibrin nachweis im Vordergrund. In den betroffenen Glomerulumsegmenten sind daneben meist nur unspezifische Ablagerungen von Immunglobulinen, besonders IgM, und Komplementfaktoren vorhanden. Im Verlauf können in Abhängigkeit von der Therapie die Fibrinablagerungen vollständig verschwinden, sodass es lichtmikroskopisch zur vollständigen Normalisierung der Glomerula kommt. Elektromikroskopisch persistiert lange eine Verbreitung der Lamina rara interna. In besonders schweren Fällen führt die TMA in

den Glomerula zu segmentalen oder globalen Sklerosen.

Transplantatglomerulitis

Die Transplantatglomerulitis (Tx-Gitis) fällt durch ihre Hyperzellularität auf, die sich initial auf einzelne Glomerula und hier wiederum auf einzelne Schlingensegmente beschränkt (■ **Abb. 3**). In Abhängigkeit von der Therapie kann die Läsion, wie Rebiopsien zeigen, vollständig verschwinden oder zu einer diffusen und globalen Läsion fortschreiten.

Die Hyperzellularität ist bedingt durch eine Ansammlung von mononukleären Zellen in meist wenigen peripheren Kapillarlumina. Initial können auch polynukleäre Leukozyten vorkommen. Entscheidendes diagnostisches Kriterium ist aber nicht die Anzahl mononukleärer Zellen. Entscheidendes diagnostisches Kriterium ist, dass einzelne Kapillarschlingen dilatiert und vollständig von mononukleären Zellen ausgefüllt werden.

Auch im Rahmen einer interstitiellen oder vaskulären Abstoßung ohne nachweisbare Tx-Gitis sind die glomerulären Kapillarschlingen nicht zellfrei. In der Regel werden dabei weniger als 5 mononukleäre Zellen pro Glomerulumanschnitt gezählt, die nicht Endothel-adhären sind. Bei der Tx-Gitis steigt die durchschnittliche Zellenzahl nicht dramatisch an. Sie liegt bei einer Tx-Gitis bei etwa 10 mononukleären Zellen pro Glomerulumanschnitt, wobei sich eine massive Anhäufung von Zellen in einigen wenigen Glomerula findet, während andere als unverändert imponieren.

Elektronenmikroskopisch findet sich auch bei dieser Läsion ein Endothelschaden. Die Basalmembranen sind zum Teil vom Endothel entblößt, sodass die mononukleären Zellen unmittelbar den Basalmembranen aufliegen. Begleitet werden die Endothelschäden gelegentlich von diskreten Fibrinfäden und Thrombozytenaggregaten, die nur elektronenmikroskopisch entdeckt werden. Fibrinthromben sind selten. Die glomerulären Basalmembranen weisen nur eine geringe Verbreitung der Lamina rara interna auf. Die erhaltenen Endothelzellen sind geschwollen, aktiviert und entdifferenziert, denn sie zeigen zum Teil einen kompletten Verlust der Fenestrations.

Das Mesangium ist oft nur wenig verändert. Gelegentlich zeigt es eine korbgeflechtartige Struktur, bedingt durch eine Aktivierung und Vergrößerung der Mesangiumzellen, was zu einer Auflockerung der mesangialen Matrix führt und gelegentlich finden sich Mesangiolysen. Das zelluläre Infiltrat wird zu gleichen Teilen beherrscht von T-Zellen und Monozyten/Makrophagen, wobei unter den T-Zellen die CD8-positiven Zellen dominieren.

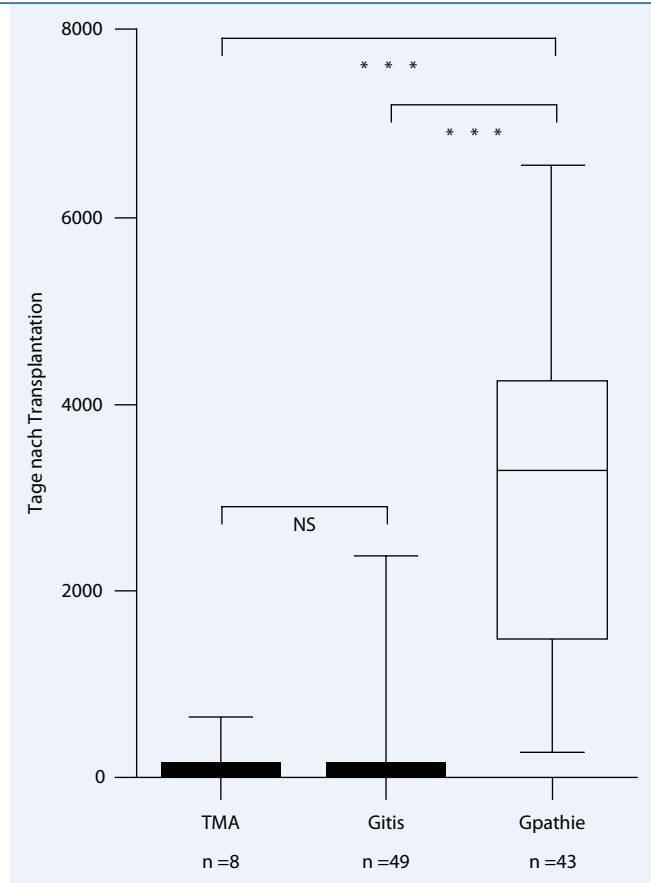
Die immunhistochemischen Befunde sind oft wenig eindrucksvoll: geringe unspezifische Ablagerungen von IgM und Komplementfaktoren segmental fokaler Verteilung sind meist vorhanden. Fibrin ist häufig in gleicher Verteilung nachweisbar. Interessant ist nicht selten eine ultralineare, stets sehr diskrete und in Rebiopsien meist nicht mehr nachweisbare flüchtige Anfärbung der peripheren Basalmembranen für unterschiedliche Immunglobuline und/oder auch Fibrin. Dieser Befund passt zu dem elektronenmikroskopisch nachweisbaren Endothelschaden.

Transplantatglomerulopathie

Die Tx-Pathie ist im Gegensatz zu der TMA und der Tx-Gitis eine Läsion, die alle Glomerula (diffus) und das ganze Schlingenkonvolut (global) befällt (■ **Abb. 4**). Die Glomerula sind auffallend groß, das Schlingenkonvolut füllt den Kapselraum aus. Die Basalmembranen der Glomeruluschlingen sind verdickt und verdoppelt. Eine Hyperzellularität und eine Mesangiumverbreiterung fehlen.

Wie die Elektronenmikroskopie zeigt, spielt auch bei der Tx-Pathie ein Endothelschaden und zusätzlich die Neubildung von Basalmembranmatrix eine zentrale Rolle. In fortgeschrittenen Fällen trifft man auf Kapillaren, bei denen die Endothelauskleidung vollständig fehlt. Initial besteht nur eine Verbreiterung der Lamina rara interna begleitet von einer dem Endothel aufgelagerten, ganz dünnen, neu gebildeten Lamina densa. Die Veränderung kann so diskret sein, dass sie der lichtmikroskopischen Diagnose entgeht. In den lichtmikroskopisch erkennbaren Fällen ist die Basalmembran massiv verdickt und besteht aus zahlreichen

Abb. 1 ▶ Auftreten der glomerulären Läsionen nach Transplantation. *** $p < 0,0001$, NS nicht signifikant



jahresringartig aufeinander gelagerten Schichten dünner Densalamellen. Dazwischen findet man ein Lamina rara interna ähnliches Material. Gelegentlich kommen in den verdickten Basalmembranen flau-osmiophile, unscharf begrenzte Ablagerungen vor. Seltener sind typische osmiophile Depots, wie man sie von Immunkomplexablagerungen kennt. Regelmäßig trifft man auf Zellmembranfragmente, die möglicherweise von zugrunde gegangenen Endothelzellen stammen. Zwischen den Basalmembranschichten sind auch immer wieder Zellausläufer anzutreffen, bei denen es sich mehrheitlich um Ausläufer von Endothelzellen handelt. Viel seltener sind typische Interpositionen von Mesangiumzellen. Ihr Vorkommen birgt die Schwierigkeit in der Abgrenzung von Immunkomplexglomerulonephritiden, insbesondere wenn gleichzeitig typische osmiophile Depots bestehen. Die erhaltenen Endothelzellen sind häufig vergrößert, aktiviert und entdifferenziert. Die typische Fenestrationen fehlen und die Zellkerne liegen nicht wie im Normalfall dem Mesangium an, sondern sind an beliebiger Stelle, auch in

der äußersten Zirkumferenz, der Kapillare anzutreffen.

Immunhistochemisch sind entsprechend der schweren Basalmembranveränderungen häufig massive, zum Teil linear anmutende Ablagerungen von IgM in Kombination mit Komplementfaktoren (besonders C5–C9) teils diffus, teils mehrfokal vorhanden. Auch eine zum Teil ebenfalls lineare Anfärbung von Fibrinogen findet sich nicht selten. Andere Immunglobuline wie IgG und/oder IgA fehlen.

➤ Initiale Veränderungen können der lichtmikroskopischen Diagnose entgehen

In Rebiopsien kann das Bild der Tx-Pathie unverändert zum Teil über Jahre persistieren, oder es tritt eine mesangiale Matrixvermehrung hinzu, die meist nicht von einer Hyperzellularität begleitet wird.

Das Grundmuster der Tx-Pathie wird durch aufgepfropfte Veränderungen vielfach verwischt. Eine Kombination von Tx-Pathie mit einer Tx-Gitis kommt vor. Dabei wird Tx-Gitis als Vorläuferläsion der Tx-Pathie diskutiert. Diese Annahme

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 2 Häufigkeit der abstoßungsbedingten glomerulären Schäden und der Beziehung zu C4d-Ablagerungen in peritubulären Kapillaren

Glomeruläre Läsion	TMA (%)	Tx-Gitis (%)	Tx-Gitis und Tx-Pathie (%)	Tx-Pathie (%)
Unausgewähltes Biopsiegut ^a	3,5	4,4	1,6	4,1
Biopsien untersucht auf C4d ^b	3,1	5,8	1,6	5,6
Positiv für C4d	90	80	n. u.	55
Median des Intervalls Tx – Biopsie (Tage)	23	25	1921	3229

^an=5160, ^bn=860, n. u. nicht untersucht. Tx Transplantation; TMA thrombotische Mikroangiopathie; Tx-Gitis Transplantatglomerulitis; Tx-Pathie Transplantatglomerulopathie.

Tab. 3 Stadien der Entzündung

Glomeruläre Läsion	Ausmaß und Dauer des Endothelschadens	Entzündungsphase	Klinik
TMA	Schwer – kurz	Exsudation mit Fibrinausfällungen	Früh nach Tx, hoch akut, rascher Kreatininanstieg,
Tx-Gitis	Mäßig – mäßig	Zelluläre Infiltration	Früh nach Tx, akut, Kreatininanstieg
Tx-Pathie	Gering – lang	Matrixvermehrung (Typ-IV-Kollagen)	Monate nach Tx, schleichender Kreatininanstieg

Tx Transplantation; TMA thrombotische Mikroangiopathie; Tx-Gitis Transplantatglomerulitis; Tx-Pathie Transplantatglomerulopathie.

kann jedoch nur in einer Minderzahl der Fälle tatsächlich nachgewiesen werden. Ebenso gibt es eine Kombination aus Tx-Pathie und TMA. Hierzu gehören wahrscheinlich die Fälle von Tx-Pathie mit Mesangiolyse. In Fällen fortgeschrittener Niereninsuffizienz treten segmentale Sklerosen und Hyalinosen mit Synechien zur Bowman-Kapsel auf.

Morpho- und Pathogenese der abstoßungsbedingten glomerulären Läsionen

Die Pathogenese der abstoßungsbedingten glomerulären Läsionen ist bislang wenig untersucht. Bei allen hier geschilderten Veränderungen steht die Endothelschädigung morphologisch im Zentrum. Die Unterschiede zwischen TMA, Tx-Gitis und Tx-Pathie sprechen für ein unterschiedliches Ausmaß und eine unterschiedliche Dauer der Endothelschädigung. Dadurch bedingt finden sich unterschiedliche Stadien der Entzündung. Stark schematisiert lassen sie sich zusammenfassen wie in **Tab. 3**.

Die Mischbilder, die gelegentlich in Biopsien getroffen werden, können durch eine andere Kombination von Ausmaß und Dauer der Endothelschädigung erklärt werden (z. B. schwerer Schaden und lange Dauer). Insbesondere die Basal-

membranreaktion gibt zum Ausmaß und Dauer der Schädigung Informationen. Endothelzellen bilden ihre eigene Basalmembran. In den Glomerula sind sowohl Podozyten als auch Endothelzellen an der Synthese der glomerulären Basalmembran beteiligt. Wenn eine Endothelzelle zugrunde geht, bildet die nachfolgende Endothelzelle eine neue Basalmembran. Voraussetzung ist, dass die darunter liegende Basalmembran nicht von Zelltrümmern bedeckt ist. Findet sich nur eine Verbreiterung der Lamina rara interna, aber keine Neubildung einer Lamina densa, so wurde die Endothelzelle als Ganze abgeschwemmt und die Basalmembran unmittelbar von einer neuen Zelle bedeckt. Trifft man auf zahlreiche Densalamellen, lässt sich daraus schließen, dass offenbar Generationen von Endothelien zugrunde gegangen sind und die regenerierten Zellen ihre eigene Basalmembran gebildet haben [9].

Es ist nun zu verführerisch anzunehmen, dem morphogenetischen Konzept läge auch ein gemeinsamer pathogenetischer Mechanismus zugrunde. Prinzipiell kommen bei einer Abstoßung zwei pathogenetischer Mechanismen in Betracht:

- zelluläre (T-Zell-vermittelte) Abstoßung [10],
- humorale Abstoßung bedingt durch donorspezifische Antikörper (DSA)

Abb. 2 ▶ Thrombotische Mikroangiopathie [Säurefuchsin-Orange-G (SFOG)-Färbung Immunhistologie für Fibrin]. Die glomerulären Kapillarschlingen ausgefüllt mit Fibrinthromben

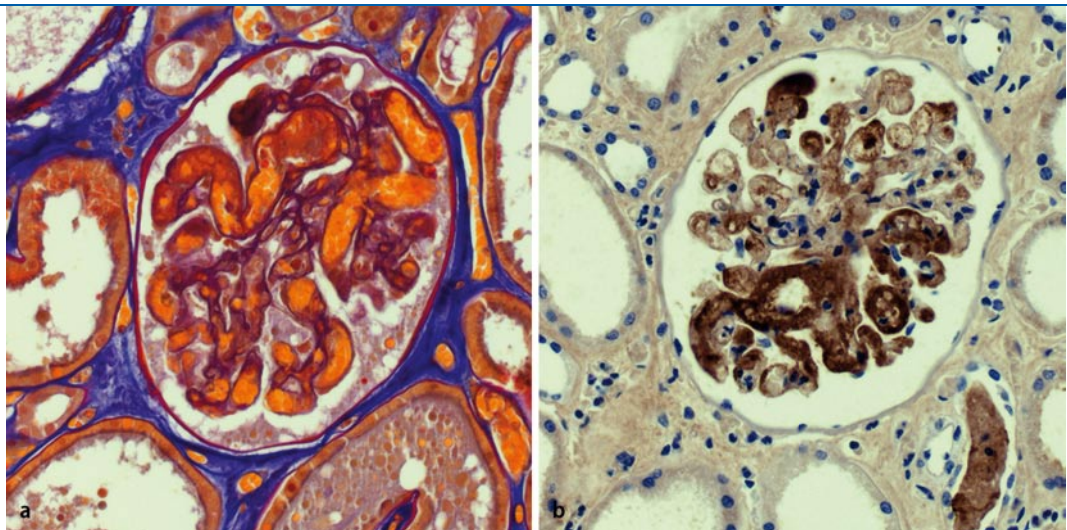


Abb. 3 ▶ Transplantatglomerulitis (PAS, Elektronenmikroskopie). Einzelne Kapillarschlingen sind dilatiert und vollständig mit mononukleären Zellen ausgefüllt

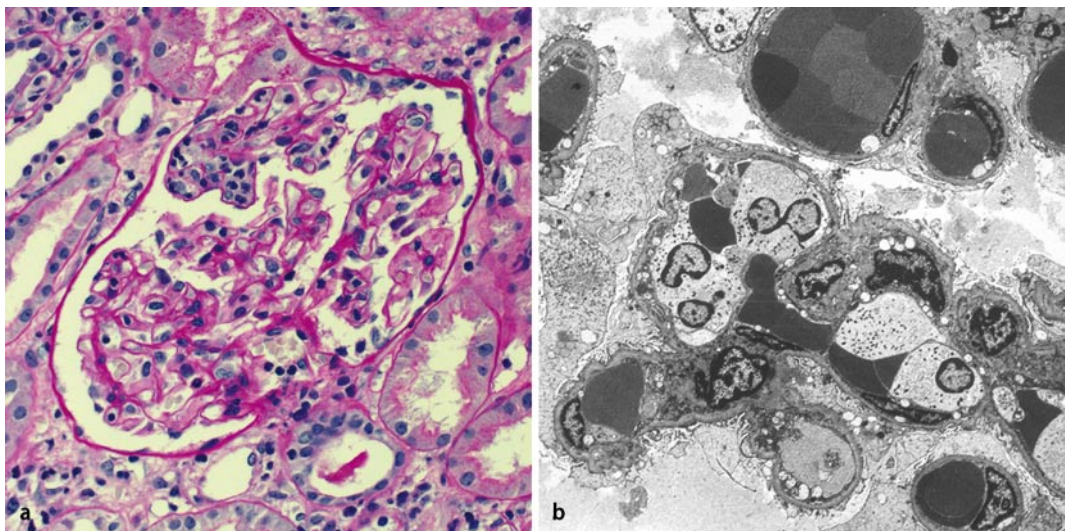
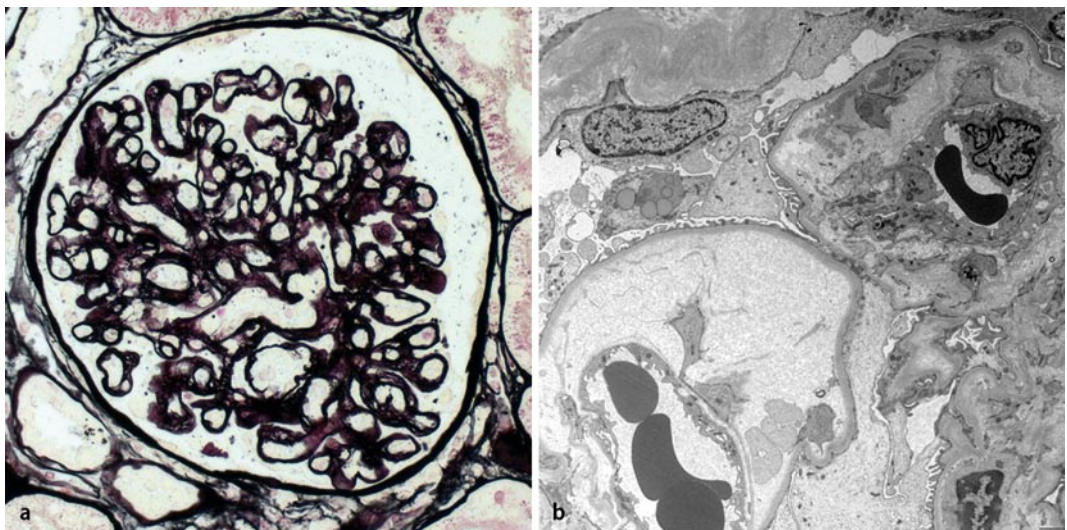


Abb. 4 ▶ Transplantatglomerulopathie (Methanamin, Elektronenmikroskopie). Deutliche Verbreiterung der peripheren Kapillarschlingen mit doppelter Konturierung der Basalmembranen und Interposition von Matrix



und typischerweise diffusen Ablagerungen von Komplement C4d in den peritubulären Kapillaren [11, 12].

Für die TMA und die meisten Fälle einer Tx-Gitis ist eine humorale Abstoßung anzunehmen, da 90 bzw. 80% der Fälle eine diffuse Positivität der peritubulären Kapillaren für Komplement C4d aufweisen. Bei der Tx-Pathie beträgt der Anteil dagegen nur rund 50%. Insofern erfüllen nicht alle Formen der glomerulären Abstoßung die definitiven Kriterien für eine humorale Abstoßung.

Für die C4d-negativen Fälle müssen vier mögliche Mechanismen diskutiert werden:

- DSA und C4d sind zum Zeitpunkt der Diagnose nicht mehr nachweisbar, waren aber zu einem früheren Zeitpunkt vorhanden.
- Non-HLA-DSA, die nicht mit einer Ablagerung von C4d einhergehen: Denkbar wären MICA-, Angiotensinrezeptor- und Antibasalmembran-Antikörper, die bei Nierentransplantation beschrieben wurden [13, 14, 15]. Ein klarer Zusammenhang konnte bislang aber nicht nachgewiesen werden.
- Spezielle Formen der T-Zell-vermittelten Abstoßung. Obwohl für die Tx-Gitis gezeigt werden konnte, dass die Glomerula aktivierte CD8+-Effektor-T-Lymphozyten enthalten, ist bislang nicht verstanden, warum sich die zelluläre Abstoßungsreaktion z. T. isoliert in den Glomeruli abspielen sollte [16]. Eine differentielle Expression von Chemokinen, die die Rekrutierung von Lymphozyten und Makrophagen in die verschiedenen Kompartimente der Niere bewirken, könnte hier eine wichtige Rolle spielen [17].
- In Einzelfällen kommt es sicher zu Fehlinterpretationen durch den Pathologen, so kann beispielsweise ein medikamentös bedingter glomerulärer Schaden als Abstoßung eingeschätzt werden.

Insgesamt ist die Pathogenese der abstoßungsbedingten glomerulären Läsionen noch unzureichend untersucht. Die weitere Forschung wird zeigen, ob ein einheitlicher pathogenetischer Me-

chanismus (insbesondere eine humorale Immunreaktion) für die glomerulären Schäden verantwortlich ist oder ob ein Teil der Fälle doch durch zellvermittelte Mechanismen erklärt werden kann.

Fazit für die Praxis

Glomeruläre Läsionen als Ausdruck einer Abstoßung kommen selten vor, sind diagnostisch aber bedeutsam, da sie meist eine humoral bedingte Abstoßung signalisieren und damit spezielle therapeutische Konsequenzen verlangen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M.J. Mihatsch



Institut für Pathologie,
Universitätsspital Basel
Schönenbeinstraße 40,
4031 Basel, Schweiz
mjmhatsch@uhbs.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Feucht HE, Felber E, Gokel MJ et al. (1991) Vascular deposition of complement-split products in kidney allografts with cell-mediated rejection. *Clin Exp Immunol* 86: 464–470
2. Solez K, Colvin RB, Racusen LC et al. (2007) Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy („CAN“). *Am J Transplant* 7: 518–526
3. Hamburger J, Corsnier J, Dormont J (1964) Observations in patients with a well tolerated homotransplanted kidney: possibility of a new secondary disease. *Ann NY Acad Sci* 120: 558
4. Zollinger HU, Moppert J, Thiel G et al. (1973) Morphology and pathogenesis of glomerulopathy in cadaver kidney allografts treated with antilymphocyte globulin. *Curr Top Path* 57: 1–22
5. Zollinger HU, Mihatsch MJ (1978) Renal pathology in biopsy. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 573–581
6. Porter KA (1983) Renal transplantation. In: Hepinstall RH (ed) *Pathology of the kidney*, 3. edn. Little Brown, Boston Toronto, pp 1455–1547
7. Maryniak R, First RM, Weiss MA (1985) Transplant glomerulopathy: Evolution of morphologically distinct changes. *Kidney Int* 27: 799–806
8. Habib R, Zurowska A, Hinglais N et al. (1993) A specific glomerular lesion of the graft: allograft glomerulopathy. *Kidney Int Suppl* 42: S104–S111
9. Vracko R (1974) Basal lamina scaffold. anatomy and significance for maintenance of orderly tissue structure. *Am J Pathol* 77: 314–338
10. Colvin RB, Nickleleit V (2007) Renal transplant. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds) *Pathology of the kidney*, 6. edn. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 1358–1375
11. Regele H, Böhmig GA, Habicht A et al. (2002) Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 13: 2371–2380
12. Nickleleit V, Zeiler M, Gutdat F et al. (2002) Detection of the complement degradation product Crd in renal allografts: diagnostic and therapeutic implications. *J Am Soc Nephrol* 13: 242–251
13. Zou Y, Stastny P, Caner S et al. (2007) Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection. *N Engl J Med* 357: 1293–1300
14. Dragun D, Müller DN, Bräsen JH et al. (2005) Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 352: 558–569
15. Joosten SA, Sijpkens YW, Ham V van et al. (2005) Antibody response against the glomerular basement membrane protein agrin in patients with transplant glomerulopathy. *Am J Transplant* 5: 383–393
16. Akalin E, Dikman S, Murphy B et al. (2003) Glomerular infiltration by CXCR3+ ICOS+ activated T cells in chronic allograft nephropathy with transplant glomerulopathy. *Am J Transplant* 3: 1116–1120
17. Segerer S, Djafarzadeh R, Gröne HJ et al. (2007) Selective binding and presentation of CCL5 by discrete tissue microenvironments during renal inflammation. *J Am Soc Nephrol* 18: 1835–1844