

Maciej Sawosz, Teresa Bączkowska

Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytutu Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biopsje protokolarne nerki przeszczepionej

Protocol biopsies of a transplanted kidney

ABSTRACT

Protocol biopsies are defined as biopsies performed in stable renal allograft recipients at fixed time points. Many papers describe subclinical lesions such as rejection, interstitial fibrosis tubular atrophy IF/TA, calcineurin toxicity, glomeruli pathologies or BK virus associated nephropathy. Nonetheless the

role of protocol biopsies in clinical practice is still unclear. This review describes the significance of pathological lesions in protocol biopsies according to the current state of the art.

Forum Nefrologiczne 2012, vol. 5, no 2, 105–109

Key words: transplantation, kidney, biopsy, invasive diagnostic procedure

WSTĘP

Biopsje protokolarne nerki przeszczepionej definiuje się jako biopsje wykonywane u chorych ze stabilną czynnością nerki w określonych ramach czasowych. Mają one niepodważalne znaczenie w rozwoju wiedzy na temat patofizjologii nerki przeszczepionej. Nacieki zapalne u chorych bez pogorszenia czynności nerki opisywano od lat 80. ubiegłego stulecia [1]. W kolejnych pracach opisano szeroką gamę innych zmian histopatologicznych wykrywanych u chorych poddawanych biopsjom protokolarnym, takich jak: włóknienie śródmiąższowe/zanik cewek (IF, *interstitial fibrosis/tubular atrophy/TA, interstitial fibrosis/tubular atrophy*), toksyczność inhibitorów kalcyneuryny, zmiany w kłębuszkach nerkowych czy nefropatia spowodowana przez wirusa BK (PVAN, *polyoma virus associated nephropathy*) [2]. Istnieją również prace udowadniające niekorzystny wpływ niektórych z tych zmian na rokowanie przeżycia przeszczepów nerkowych [3, 4]. Mimo to rola biopsji protokolarnych we współczesnej praktyce klinicznej pozostaje niejednoznaczna. Nie zostały jednoznacznie określone wyznaczone ramy czasowe dla ich wykonywania. Nie ma również zgody co do wpływu wykonywania biopsji protokolarnych na przeżycie czy

funkcję przeszczepu. Poniżej omówiono rolę obecności poszczególnych zmian wykrywanych w biopsjach protokolarnych w świetle aktualnego piśmiennictwa.

SUBKLINICZNE OSTRE ODRZUCANIE T-KOMÓRKOWE

Po raz pierwszy ostre odrzucanie u chorego ze stabilną czynnością nerki przeszczepionej opisał Burdick i wsp. w 1984 roku [1]. Rush i wsp. udowodnili, że zmiany o charakterze subklinicznego odrzucania (SCAR, *subclinical acute rejection*) występują aż u 30% chorych w 3. miesiącu po zabiegu przeszczepienia nerki u leczonych cyklosporyną [2]. Częstość subklinicznego ostrego odrzucania znacząco uległa obniżeniu po wprowadzeniu do praktyki klinicznej schematów immunosupresji z użyciem takrolimusa i utrzymuje się obecnie w wielu pracach poniżej 10% [5]. Na uwagę zasługuje fakt, że chorzy poddawani wczesnemu odstawieniu steroidów mieli SCAR aż w 27% w pracy Scholtena i wsp. [6]. W kolejnych badaniach SCAR z IF/TA zostało powiązane z gorszym przeżyciem przeszczepu, gorszą czynnością przeszczepu oraz ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia klinicznego ostrego odrzucania [4]. Występowanie zmian zapalnych subklinicznych w 14 dni po przeszczepieniu ro-

Adres do korespondencji:
lek. Maciej Sawosz
Klinika Medycyny Transplantacyjnej
i Nefrologii Instytutu Transplantologii
WUM, ul. Nowogrodzka 59
02–006 Warszawa
tel.: (22) 502 12 32
e-mail: sawosz@gmail.com

▶▶Biopsje protokolarne nerki przeszczepionej definiuje się jako biopsje wykonywane u chorych ze stabilną czynnością nerki w określonych ramach czasowych◀◀

kuje nawet o 30% gorszą czynnością przeszczepu nerkowego po 10 latach [7]. Thierry i wsp. opisali negatywny wpływ SCAR rok po przeszczepieniu na odległą czynność nerki [8]. Moreso i wsp. opisali wczesne subkliniczne odrzucanie jako czynnik ryzyka rozwinięcia się przewlekłego humoralnego odrzucania [9]. Dostępne badania dotyczące leczenia SCAR niestety dotyczą chorych leczonych głównie cyklosporyną, co nasuwa wątpliwości co do ich przydatności klinicznej współcześnie. Rush i wsp. porównali grupę chorych poddawanych biopsjom protokolarnym oraz niepoddawanych takiej procedurze. W grupie chorych poddawanych biopsjom protokolarnym przypadki SCR były leczone za pomocą dużych dawek kortykosteroidów. Lepsze wyniki uzyskiwali chorzy z grupy badanej [10]. Ten sam autor opisał jednak brak korzyści z wykonywania biopsji protokolarnych u chorych leczonych immunosupresyjnie takrolimusem [11]. Nie istnieje również konsensus co do sposobu postępowania w przypadku obecności zmian granicznych. Część autorów chorych z tym rozpoznaniem włącza do grupy chorych ze SCAR, jednak Seron i wsp. wykazali brak wpływu subklinicznych zmian granicznych na dalszą czynność przeszczepu [12]. Z drugiej strony istnieją doniesienia, że obecność zmian granicznych może przyspieszać pojawienie się IF/TA.

SUBKLINICZNE OSTRE ODRZUCANIE HUMORALNE

Subkliniczne odrzucanie humoralne (ABMR, *anti-body mediated rejection*) opisywane jest głównie u chorych z grupy tak zwanego „wysokiego ryzyka”: po ABO– niezgodnych przeszczepach, z przeciwciałami anty-HLA oraz DSA, wysokoimmunizowanych. Gloor i wsp. opisali częstość subklinicznego ostrego odrzucania humoralnego u chorych odczulanych z konfliktem ABO na 29% , czyli więcej niż u chorych „normalnych”. Wszyscy chorzy w tym badaniu zostali poddani leczeniu i uzyskano ustąpienie zmian histopatologicznych [13]. Kraus i wsp. uzyskali podobne wyniki. Rozpoznali SCR u 40% chorych w biopsjach w 2 i 4 miesiące po zabiegu przeszczepienia nerki. Opisali również u 21 chorych obecność subklinicznego ABMR. Wszyscy chorzy z odrzucaniem zostali poddani leczeniu, w zależności od rodzaju odrzucania, steroidami, immunoglobulinami dożylnymi, plazmaferezą. W dalszej obserwacji nie było istotnej różnicy między chorymi z subklinicznym odrzucaniem i bez odrzucania [14]. Setoguchi i wsp. porównywali 48 chorych z niezgodnością w układzie ABO z grupą kontro-

lną 133 chorych bez takiej niezgodności. W grupie badanej 94% chorych miało okołocewkowe złogi C4d w nerce, a u 66% chorych stwierdzono rozlane złogi C4d. Obie te zmiany pozostawały bez wpływu na rokowanie [15]. Rola obecności złogów C4d u chorych z grupy wysokiego ryzyka pozostaje więc niewyjaśniona. Loupy i wsp. opisali grupę biorców przeszczepów nerkowych od zmarłych dawców z preformowanymi DSA. Wykazali oni, że w tej grupie chorych w przypadku biopsji protokolarnych obecność złogów dopełniacza ma charakter zmienny i jest słabym czynnikiem rokowniczym dla wystąpienia w przyszłości zmian o charakterze przewlekłego odrzucania naczyń. O wiele istotniejszymi czynnikami są obecność i miano przeciwciał DSA oraz obecność uszkodzenia naczyńowego [16]. Ci sami autorzy w podobnej grupie chorych zbadali częstość subklinicznego odrzucania humoralnego. Rozpoznali je u 32% chorych badanej grupy, jednak niepełne kryteria rozpoznania ABMR bez złogów dopełniacza spełniało już prawie 50% chorych. Obie zmiany histopatologiczne wiązały się z gorszą czynnością przeszczepionej nerki po 3 latach. Warto zaznaczyć, że żaden z chorych w tym badaniu nie był kwalifikowany do leczenia z powodu zmian subklinicznych [17]. Haas i wsp. retrospektywnie ocenili 83 chorych przeszczepionych po odczulaniu. W tej grupie 10 chorych spełniało kryteria subklinicznego ABMR. U wszystkich tych chorych obserwowano szybszą progresję włóknienia w porównaniu z chorymi bez subklinicznego ABMR. U trzech chorych z tego badania zastosowano leczenie za pomocą immunoglobulin dożylnych, ale z uwagi na małą grupę badaną autorom nie udało się wyciągnąć żadnych wniosków [18].

WŁÓKNIE NIE ŚRÓDMIAŻSZOWE /ATROFIA CEWKOWA

Włóknienie śródmiąższowe/atrofia cewkowa (IF/TA) jest kolejną patologią opisywana w biopsjach protokolarnych. Częstość występowania IF/TA gwałtownie wzrasta w nerkach w miarę upływu czasu od ich przeszczepienia. Do niedawna za jedną z głównych przyczyn rozwoju zmian o charakterze IF/TA uznawano inhibitory kalcineuryny (CNI, *calcineurin inhibitors*). W chwili obecnej odstępuje się jednak od tego paradygmatu. Największy przyrost obecności IF/TA przypada na pierwszy rok po przeszczepieniu [19]. Obecność IF/TA sięga nawet 90% po 5 latach. Obecność zmian o charakterze IF/TA, zwłaszcza na wczesnym etapie ich rozwoju, może nie być związana z upośledzeniem czynności

▶▶Subkliniczne odrzucanie humoralne opisywane jest głównie u chorych z grupy tak zwanego „wysokiego ryzyka”: po ABO– niezgodnych przeszczepach, z przeciwciałami anty-HLA oraz DSA, wysokoimmunizowanych◀◀

nerki przeszczepionej, jednak zaawansowany stopień IF/TA jest procesem nieodwracalnym i wiąże się z upośledzeniem przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*). Większość dotąd powstałych prac oceniała występowanie IF/TA u chorych leczonych cyklosporyną [20, 21]. Wyniki u chorych leczonych takrolimusem są jednak podobne [22]. Za wpływem CNI na rozwój IF/TA przemawia między innymi spadek częstości występowania IF/TA u chorych z zastosowaniem protokołów immunosupresji z użyciem sirolimusa, w porównaniu zarówno z cyklosporyną [23], jak i takrolimusem [24]. Poza inhibitorami kalcyneuryny (CNI) wśród innych czynników ryzyka rozwoju IF/TA należy wymienić: wiek dawcy, opóźnione podjęcie czynności przeszczepu, ciężkie odrzucanie naczyniowe, ostre odrzucanie subkliniczne. Wystąpienie IF/TA we współistnieniu z innymi patologiami, takimi jak: przewlekła arteriopatopatia, subkliniczne odrzucanie, glomerulopatia pogarsza rokowanie przeżycia przeszczepu. Najgorsze prognozy daje IF/TA współobecna z zapaleniem również takim, które nie jest możliwe do sklasyfikowania według klasyfikacji banfijskiej [3].

NEFROTOKSYCZNOŚĆ INHIBITORÓW KALCYNEURYN

Inhibitory kalcyneuryny zrewolucjonizowały transplantologię kliniczną. Ich wprowadzenie w latach 80. ubiegłego wieku umożliwiło uzyskanie 90% przeżycia nerek we wczesnym okresie po przeszczepieniu. Szybko zaczęto jednak opisywać zmiany charakteryzujące się pasmowatym zwłóknieniem śródmiąższu oraz szkliwieniem arterioli, które przypisano toksyczności inhibitorów kalcyneuryny [25]. Opisano również nefrotoksyczność CNI u biorców przeszczepów pozanerkowych [26]. Nankivel i wsp. sformułowali nawet tezę, że przewlekła nefrotoksyczność CNI jest najczęstszą przyczyną późnej utraty przeszczepów nerkowych [27]. Porównania takrolimusa i cyklosporyny nie wykazały znaczących różnic między tymi lekami pod względem ich nefrotoksyczności. Odległe wyniki przeszczepiania nerek od czasu wprowadzenia do armamentarium leków immunosupresyjnych inhibitorów kalcyneuryny nie uległy znaczącej poprawie, za co w znacznej mierze obarcza się winą właśnie nefrotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny. Istnieją próby ograniczenia nefrotoksyczności inhibitorów kalcyneuryny poprzez stosowanie protokołów immunosupresji z ograniczeniem ich użycia. Wydaje się, że protokoły z wczesnym zastąpieniem CNI za pomocą inhibitorów mTOR (sirolimusa, ewe-

rolimusa) i mykofenolanem mofetylu (MMF) i steroidami mogą pozwolić u niektórych chorych na uzyskanie lepszej czynności nerki oraz mniej IF/TA niż protokoły z CNI. Nie mogą one jednak być stosowane u wszystkich chorych, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia procesu ostrego odrzucenia bez zastosowania CNI. Również liczne działania niepożądane obserwowane podczas leczenia inhibitorami mTOR są istotną przyczyną ograniczonego stosowania tej grupy leków immunosupresyjnych [23, 24]. Podobnie protokoły immunosupresji z belataceptem, w porównaniu z CsA wykazały lepszy GFR i mniej włóknienia śródmiąższowego [28]. Dotychczasowe poglądy o nefrotoksyczności CNI zostają ostatnio poddawane w wątpliwość. Lerut i wsp. ocenili biopsje u chorych przyjmujących oraz nieprzyjmujących leki zgodnie z zaleceniami. Chorzy niewspółpracujący mieli opisywaną większą częstość zarówno zmian zapalnych, a częstość opisywanego szkliwienia i włóknienia była podobna jak w grupie prawidłowo przyjmującej leki [29]. Obecnie badacze coraz większą wagę przywiązują do zapalenia jako głównego czynnika rokowniczego. Wydaje się, że nefrotoksyczność CNI nie podlega dyskusji, jednak jej rola w odległych wynikach przeszczepiania nerek wymaga dalszych badań. Do wyjaśnienia tych wątpliwości bardzo przydatne wydają się być wyniki badań histopatologicznych uzyskane z biopsji protokolarnych.

GLOMERULOPATIA PRZESZCZEPU

Glomerulopatia przeszczepu (TG) jest zmianą dotyczącą kłębuszków nerkowych definiowaną jako zdwojenie ich błony podstawnej. Klinicznie TG wiąże się z nadciśnieniem tętniczym, białkomoczem oraz pogarszaniem się czynności nerki przeszczepionej. Uważa się, że w patomechanizmie powstawania TG istotną rolę odgrywają: epizody ostrego odrzucania, przewlekłe odrzucanie, obecność przeciwciał anti-HLA, DSA, choroby wirusowe w tym HCV oraz HIV. Zmiana ta występuje u 2,8% chorych bez objawów poddawanych biopsjom protokolarnym po roku i u 11,5% chorych po 5 latach. Niezależnie od czynności nerki przeszczepionej w momencie diagnozy TG pogarsza rokowanie przeżycia przeszczepu. Gloor i wsp. wykazali, że u 32,7% chorych TG doprowadziła do utraty przeszczepu w ciągu średnio 41 miesięcy. Ryzyko utraty przeszczepu jest większe 6-krotnie u chorych z TG niż u chorych bez TG [30]. Wydaje się, że zmiana ta może być wyrazem nieadekwatnej immunosupresji.

►►Poza inhibitorami kalcyneuryny (CNI) wśród innych czynników ryzyka rozwoju IF/TA należy wymienić: wiek dawcy, opóźnione podjęcie czynności przeszczepu, ciężkie odrzucanie naczyniowe, ostre odrzucanie subkliniczne◄◄

ZAPALENIE KŁĘBUSZKÓW NERKOWYCH DE NOVO I NAWRÓT CHOROBY PODSTAWOWEJ W NERCIE PRZESZCZEPIONEJ

Zapalenie kłębuszków nerkowych (*glomerulonephritis*) według badań klinicznych jest trzecią co do częstości przyczyną utraty przeszczepu nerkowego. Wydaje się że część nawrotów oraz przypadków *glomerulonephritis de novo* rozwija się subklinicznie [31]. Dotychczas opisywane 10–20% częstości występowania *glomerulonephritis* oparte na częstości nawrotów klinicznych są więc najprawdopodobniej zaniżone. Dabade i wsp. opisali częstość nawrotów nefropatii błoniastej subklinicznej na 42% w ciągu pierwszego roku po zabiegu przeszczepienia nerki [32]. Norby i wsp. wykonali biopsję nerki przeszczepionej u 44 chorych z nefropatią toczniową jako przyczyną ich niewydolności. Kliniczny lub subkliniczny nawrót tej nefropatii wykryli u 55% chorych [33]. Wczesne wykrycie nawrotów wymaga więc stosowania biopsji protokolarnych.

NEFROPATIA BKV

Do choroby BKV może dochodzić u chorych po przeszczepieniu nerki oraz szpiku w wyniku upośledzenia odporności w przebiegu leczenia immunosupresyjnego; BKV wykazuje tropizm do komórek urotelialnych, powodując nefropatię BKV (PVAN, *polyoma virus associated nephropathy*) u chorych po przeszczepieniu nerki oraz krwotoczne zapalenie pęcherza u chorych po przeszczepieniu szpiku. Morfologicznie PVAN charakteryzuje się naciekami zapalnymi z komórek jednojądrowych w tkance śródmiąższowej i w komórkach nabłonko-

wych cewek nerkowych (*interstitis, tubulitis*) oraz obecnością efektu cytopatycznego wirusa w komórkach cewek nerkowych (powiększenie i atypia jąder, wtręty wewnątrzjądrowe). Ocenia się, że występuje ona u około 4% biopsji przeszczepów nerkowych. Wiąże się ona z niepomyślnym rokowaniem, w ciągu roku nerkę traci nawet do 40% chorych z chorobą BKV. Rozpoznanie ustala się na podstawie biopsji nerki i/lub oceny moczu chorego. Buehrig i wsp. wykazały, że chorzy z leczoną subkliniczną nefropatią BKV mają o wiele lepsze rokowanie niż chorzy leczeni z pogorszeniem czynności nerki przeszczepionej w przebiegu zakażenia BK [34].

PODSUMOWANIE

Odległe wyniki przeszczepiania nerek są niezadowalające, jedynie 50% chorych przeżywa 10 lat z funkcjonującym przeszczepem. Biopsje protokolarnie oraz ocena biopatatów zarówno na poziomie klasycznej patomorfologii, jak i z zastosowaniem nowoczesnych technik biologii molekularnej pozwoli być może na przybliżenie się do identyfikacji konkretnej przyczyny prowadzącej do przewlekłego uszkodzenia przeszczepianych narządów, umożliwi zastosowanie celowanej terapii. W każdym przypadku zastosowania inwazyjnej diagnostyki należy brać pod uwagę bilans korzyści i strat wynikających z przeprowadzenia procedury, istotne są również aspekty finansowe takiego postępowania. W chwili obecnej wydaje się, że w wielu przypadkach, przy odpowiednim wyborze chorych, korzyści wynikające z wykonywania biopsji protokolarnych przeważają nad potencjalnymi stratami.

▶▶W każdym przypadku zastosowania inwazyjnej diagnostyki należy brać pod uwagę bilans korzyści i strat wynikających z przeprowadzenia procedury◀◀

STRESZCZENIE

Biopsje protokolarnie nerki przeszczepionej definiuje się jako biopsje wykonywane u chorych ze stabilną czynnością nerki w określonych ramach czasowych. W licznych pracach opisano szeroką gamę zmian histopatologicznych wykrywanych u chorych poddawanych biopsjom protokolarnym takich jak: subkliniczne odrzucanie, włóknienie śródmiąższowe/zanik cewek (IF/TA), toksyczność inhibitorów

kalcyneuryny, glomerulopatia przeszczepu, zmiany w kłębuszkach nerkowych czy nefropatia BKV. Pomimo tego rola biopsji protokolarnych we współczesnej praktyce klinicznej pozostaje niejednoznaczna. W poniższej pracy omawiamy rolę obecności poszczególnych zmian histopatologicznych w świetle aktualnego piśmiennictwa

Forum Nefrologiczne 2012, tom 5, nr 2, 105–109

Słowa kluczowe: transplantacja, nerka, biopsja, diagnostyka inwazyjna

1. Burdick J.F., Beschoner W.E., Smith W.J. i wsp. Characteristics of early routine renal allograft biopsies. *Transplantation* 1984; 38 (6): 679–684.

2. Rush D.N., Henry S.F., Jeffery J.R., Schroeder T.J., Gough J. Histological findings in early routine biopsies of stable renal allograft recipients. *Transplantation* 1994; 57 (2): 208–211.

3. Cosio F.G., Grande J.P., Wadei H. Predicting subsequent decline in kidney allograft function from early surveillance biopsy. *Am. J. Transplant.* 5: 2005; 2464–2472.
4. Rush D., Arlen D., Boucher A. i wsp. Lack of benefit of early protocol biopsies in renal transplant patients receiving TAC and MMF: a randomized study. *Am. J. Transplant.* 2007; 7 (11): 2538–2545.
5. Scholten E.M., Rowshani A.T., Cremers T. i wsp. Untreated rejection in 6-month protocol biopsies is not associated with fibrosis in serial biopsies or with loss of graft function. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 2622–2632.
6. Serón D., Moreso F. Protocol biopsies in renal transplantation: prognostic value of structural monitoring. *Kidney Int.* 2007; 72 (6): 690–697.
7. Choi B.S., Shin M.J., Shin S.J. i wsp. Clinical significance of an early protocol biopsy in living-donor renal transplantation: ten year experience at a single center. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 1354–1360.
8. Thierry A., Thervet E., Vuiblet V. i wsp. Long-term impact of subclinical inflammation diagnosed by protocol biopsy one year after renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2011; 11 (10): 2153–2161.
9. Moreso F., Carrera M., Goma M. i wsp. Early subclinical rejection as a risk factor for late chronic humoral rejection. *Transplantation* 2012; 93 (1): 41–46.
10. Rush D., Nickerson P., Gough J. i wsp. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9 (11): 2129–2134.
11. Rush D., Arlen D., Boucher A. i wsp. Lack of benefit of early protocol biopsies in renal transplant patients receiving TAC and MMF: a randomized study. *Am. J. Transplant.* 2007; 7 (11): 2538–2545.
12. Seron D., Moreso F., Bover J. i wsp. Early protocol renal allograft biopsies and graft outcome. *Kidney Int.* 1997; 51: 310–316.
13. Gloor J.M., Cosio F.G., Rea D.J. i wsp. Histologic Findings One Year After Positive Crossmatch or ABO Blood Group Incompatible Living Donor Kidney Transplantation. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 576–585.
14. Kraus E.S., Parekh R.S., Oberai P. i wsp. Subclinical Rejection in Stable Positive Crossmatch Kidney Transplant Patients: Incidence and Correlations. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 1826–1834.
15. Setoguchi K., Ishida H., Shimmura H. i wsp. Analysis of renal transplant protocol biopsies in ABO-incompatible kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2008; 8 (1): 86–94. Epub 2007 Nov 12.
16. Loupy A., Hilld G.S., Suberbielle C., Charrone D. 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.
17. Loupy A., Suberbielle-Boissel C., Hillc G.S. i wsp. Outcome of Subclinical Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients with Preformed Donor-Specific Antibodies. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 2561–2570.
18. Haas R.A., Montgomery D.L., Segev H. i wsp. Subclinical Acute Antibody-Mediated Rejection in Positive Crossmatch Renal Allografts. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 576–585.
19. Nankivell B.J., Borrows R.J., Fung C.L. i wsp. Delta analysis of posttransplantation tubulointerstitial damage. *Transplantation* 2004; 78 (3): 434–441.
20. Legendre C., Thervet E., Skhiri H. i wsp. Histologic features of chronic allograft nephropathy revealed by protocol biopsies in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998; 65 (11): 1506–1509.
21. Nankivell B.J., Borrows R.J., Fung C.L. i wsp. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N. Eng. J. Med.* 2003; 349 (24): 2326–2333.
22. Solez K., Vincenti F., Filo R.S. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a U.S. multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus cyclosporine: a report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1998; 66 (12): 1736–1740.
23. Mota A., Arias M., Taskinen E.I. i wsp. Sirolimus based therapy following early cyclosporine withdrawal provides significantly improved histology and function at 3 years. *Am. J. Transplant.* 2004; 4 (6): 953–961.
24. Dean P.G., Grande J.P., Sethi S. i wsp. Kidney transplant histology after one year of continuous therapy with sirolimus compared with tacrolimus. *Transplantation* 2008; 85 (8): 1212–1215.
25. Mihatsch M.J., Thiel G., Basler V. i wsp. Morphological patterns in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 1985; 17 (4 suppl. 1): 101–116.
26. Kubal C., Cockwell P., Gunson B. i wsp. Chronic kidney disease after nonrenal solid organ transplantation: a histological assessment and utility of chronic allograft damage index scoring. *Transplantation* 2012; 93 (4): 406–411.
27. Nankivell B.J., Borrows R.J., Fung C.L. i wsp. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2326–2333.
28. Furuwawa-Carballeda J., Lima G., Alberú J. i wsp. Infiltrating cellular pattern in kidney graft biopsies translates into forkhead box protein 3 up-regulation and p16INK4 senescence protein down-regulation in patients treated with belatacept compared to cyclosporin A. *Clin. Exp. Immunol.* 2012; 167 (2): 330–337.
29. Lerut E., Kuypers D.R., Verbeke E. i wsp. Acute rejection in non-compliant renal allograft recipients: A distinct morphology. *Clin. Transplant.* 2007; 21: 344–351.
30. Gloor J.M., Sethi S., Stegall M.D. i wsp. Transplant glomerulopathy: Subclinical incidence and association with alloantibody. *Am. J. Transplant.* 2007; 7 (9): 2124–2132.
31. Schwarz A., Krause P.H., Offermann G., Keller F. i wsp. Impact of de novo membranous glomerulonephritis on the clinical course after kidney transplantation. *Transplant.* 1994; 58: 650–654.
32. Dabade T.S., Grandy J.B., Norby S.M. i wsp. Recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation: a surveillance biopsy study. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 1318–1322.
33. Norby G.E., Strom E.H., Midtvedt K. i wsp. Recurrent lupus nephritis after kidney transplantation: A surveillance biopsy study. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 1484–1487.
34. Buehrig C.K., Lager D.J., Stegall M.D. i wsp. Influence of surveillance renal allograft biopsy on diagnosis and prognosis of polyomavirus-associated nephropathy. *Kidney Int.* 2003; 64: 665–673.