

ASPECTO HISTOPATOLÓGICO DA REJEIÇÃO HIPERAGUDA EM TRANSPLANTE CARDÍACO HUMANO. RELATO DE CASO

MARIA DE LOURDES HIGUCHI, EDIMAR BOCCHI, ALFREDO FIORELLI, VERA DEMARCHI AIELLO, LUIZ BALTAZAR SALDANHA, NOEDIR STOLF, JORGE KALIL, GIOVANNI BELLOTTI, ADIB JATENE

Estudamos os detalhes histopatológicos da fase inicial da rejeição hiperaguda, complicação rara do transplante cardíaco humano. Nessa fase aspectos degenerativos e necróticos da fibra cardíaca ainda não estão completamente desenvolvidos. Os autores sugerem que a exsudação neutrofilica e lesão da parede dos vasos são indicadores diagnósticos da rejeição

hiperaguda e que o processo é suficientemente difuso para justificar a indicação de biopsia endomiocárdica quando houver suspeita de tal complicação. A presença de IgM e da fração C3 complemento também podem auxiliar no diagnóstico.

Arq. Bras. Cardiol. 52/1: 39-41—Janeiro 1989

A rejeição hiperaguda ocorre raramente em pacientes submetidos a transplantes cardíacos homogêneos^{1,3}. Nessa eventualidade ocorre parada cardíaca minutos ou horas após o término do ato cirúrgico. Ocasionalmente, as medidas de suporte circulatório permitem a manutenção do paciente por algum tempo até o retransplante. O diagnóstico histopatológico em tempo hábil nos fragmentos obtidos por biopsia seria etapa fundamental no reconhecimento dessa entidade.

No presente estudo analisamos a fase inicial da rejeição hiperaguda, quando o aspecto morfológico de necrose da fibra cardíaca ainda não está completamente estabelecido. Estudamos também o diagnóstico diferencial com outras condições capazes de determinar falência cardíaca aguda como: tempo prolongado de circulação extracorpórea, preservação miocárdica deficiente antes ou durante o ato cirúrgico e a disfunção do ventrículo direito.

RELATO DO CASO

Paciente de 38 anos de idade, do sexo masculino, peso de 50 kg, altura de 1,62m, superfície corpórea de 1,55m², do tipo sanguíneo A e Rh positivo. O doente era portador de insuficiência cardíaca congestiva, em classe funcional IV, por cardiopatia isquêmica, antecedente de embolia pulmonar e foi submetido a transplante cardíaco. Apresentava resistência vascular pulmonar de 5 unidades Wood com pressões na artéria

pulmonar de 57 mmHg (sistólica), 34 mmHg (diastólica) e 44 mmHg (média).

O doador era do sexo feminino, peso de 65 kg, altura de 1,60m, do tipo sanguíneo A e Rh positivo, em coma “depassa” por 12 horas, em uso de dose baixa de dopamina para manutenção das condições hemodinâmicas, vitimado por atropelamento e traumatismo cranioencefálico. A avaliação clínica, a radiografia de tórax, o eletrocardiograma, a cinecoronariografia e a ventriculografia não demonstraram alterações cardíacas que contraindicassem o transplante. Durante admissão no centro cirúrgico a doente apresentou fibrilação ventricular e recuperou ritmo sinusal após a cardioversão elétrica, sem modificação do quadro hemodinâmico ou da necessidade de droga vasoativa.

O receptor apresentava 0% de reatividade positiva contra população de linfócitos de 46 voluntários (painel) e a prova cruzada (soro do receptor contra linfócitos do doador), feito após o transplante, foi negativo. Recebeu como medicação imunossupressora no pré-operatório metil prednisolona 1g e ciclosporina 3 mg/kg por via endovenosa.

O transplante cardíaco foi realizado com doador e receptor “lado a lado”, no mesmo centro cirúrgico, e o tempo de isquemia do coração, do início de sua retirada até voltar a bater no receptor, foi de 75 minutos. A solução cardioplégica foi do tipo Saint Thomas, a 4°C, inicialmente 1000ml e repetida após 30min com 200ml, permanecendo soro a 4°C. Na saída de circulação extracorpórea o coração apresentou bradicardia,

distensão de ventrículo direito que melhorou após 20 minutos de circulação assistida. Saiu novamente de circulação extracorpórea com boa contratilidade. Após 2 horas de evolução o paciente apresentou hipotensão persistente e progressiva, sem resposta a drogas vasoativas e faleceu após 5 horas.

A autópsia realizada 12 horas após o óbito revelou peso do coração 400g, dilatação discreta de ambos os ventrículos e pequenos focos de hemorragia. As valvas e as artérias coronárias não exibiam anormalidades. Os demais órgãos mostravam congestão intensa. A mucosa gástrica era hemorrágica e os pulmões apresentavam intensa hemorragia intra-alveolar.

O exame histológico cardíaco revelou intenso edema intersticial, múltiplos focos de necrose em banda de contração de fibras cardíacas (fig. 1). As arteríolas, vênulas e capilares apresentavam neutrófilos no interstício e aderidos ao endotélio, permeando a parede do vaso (fig. 1). Esses vasos com freqüência estavam lesados com microhemorragia intersticial. Foram observados trombos de fibrina não oclusivos em arteríolas e artérias de pequeno calibre (fig. 2). As pesquisas

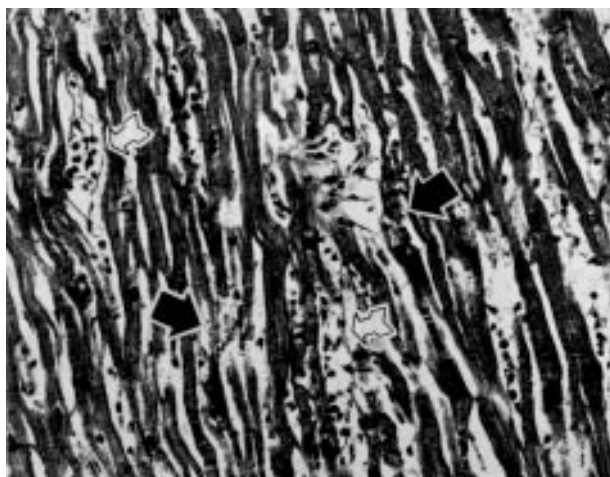


Fig. 1—Corte histológico de miocárdio com rejeição hiperaguda. As setas brancas indicam vasos lesados com neutrófilos aderidos à parede. As setas pretas revelam fibras cardíacas com necrose em banda de contração. Edema e neutrófilos no interstício (H & E—250x).

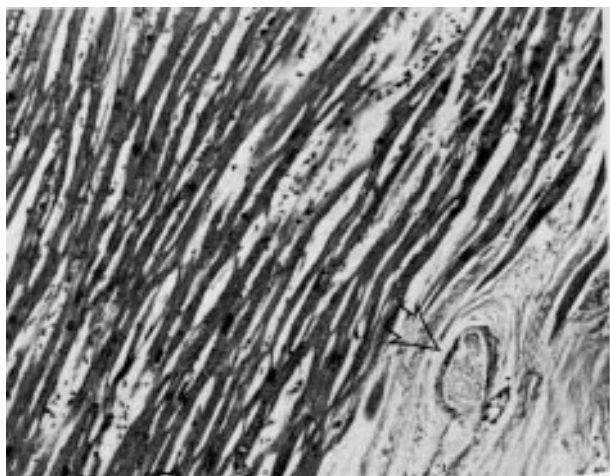


Fig. 2—Corte histológico de miocárdio com rejeição hiperaguda onde se observa trombo de fibrina em vênula (seta) (H & E—250x).

de imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM), de fibrinogênio e de complemento no coração foram feitas pela técnica de imunofluorescência em cortes de congelação, e pela técnica de imunoperoxidase nos fragmentos incluídos em parafina. Foi observada moderada quantidade de IgM (fig. 3) e fibrinogênio recobrimo a superfície intimal de muitas pequenas artérias e vênulas. As pesquisas de IgG, IgA e fração C3 do complemento foram negativas.

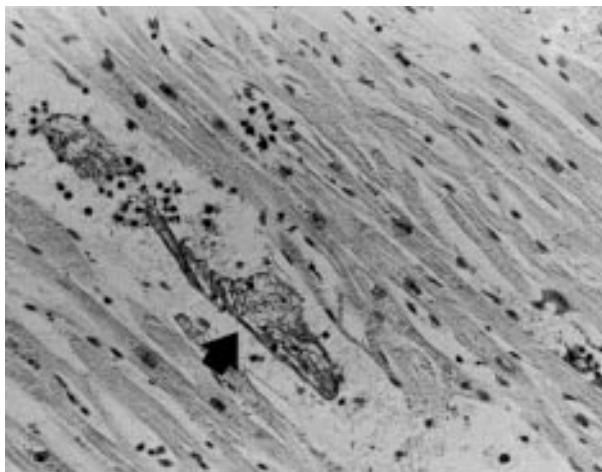


Fig. 3—Corte histológico de miocárdio submetido a reação de imunoperoxidase exibindo positividade para IgM (seta) em vaso lesado, com exsudato neutrófilico ao redor. (Imunoperoxidase 250x).

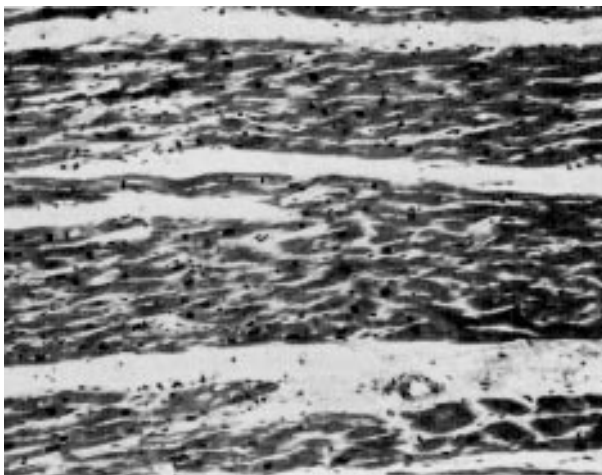


Fig. 4—Corte histológico de miocárdio de paciente submetido a 10 horas de circulação extracorpórea. Observa-se discreto edema, raros neutrófilos no interstício e ausência de lesão vascular. (H & E—250x).

DISCUSSÃO

A rejeição hiperaguda é uma complicação comum dos transplantes cardíacos heterólogos e em transplantes homólogos experimentais pré-tratados com antígenos do doador^{4,5} mas não tem sido considerada um evento importante no transplante cardíaco humano. De abril de 1985 a março de 1988, de 42 transplantes cardíacos efetuados nesta instituição, ocorreu somente

o caso de rejeição hiperaguda aqui relatado. Recentemente esta complicação tem sido mais amplamente estudada no transplante cardíaco humano^{2,3} e parece estar relacionada à presença de anticorpos contra células endoteliais do doador pré-formado no receptor. Porém pouca ênfase é dada aos aspectos histopatológicos. Eles são bem caracterizados nos modelos experimentais e diferem em relação ao humano, principalmente quanto à intensidade do processo.

No caso descrito, a rejeição não pode ser explicada por sensibilização anterior aos antígenos HLA classe I, causa mais comum em rejeição hiperaguda em transplante renal, pois a prova cruzada contra linfócitos periféricos foi negativa.

O exame macroscópico do coração não revelou anormalidade expressiva. O aspecto histológico que possibilitou o diagnóstico de rejeição hiperaguda foi exsudação neutrofílica perivasculare, tumefação endotelial de pequenos vasos e migração de neutrófilos para a periferia do lumen em artérias de médio calibre com deposição de fibrina na íntima. Esses achados são muito semelhantes aos da fase inicial da rejeição hiperaguda induzida experimentalmente em ratos⁶ e nos transplantes renais humanos⁷. Como descrito tanto na rejeição hiperaguda renal quanto na cardíaca, houve no presente caso depósito de IgM e fibrinogênio. A deposição de complemento fração C3 é freqüente. Porém neste caso, o resultado negativo provavelmente esteve relacionado ao elevado tempo pós-morte da necropsia.

Como principais diagnósticos diferenciais a serem considerados neste caso devemos lembrar: tempo prolongado de isquemia, má preservação miocárdica e ação de drogas. Em relação ao tempo de isquemia verifica-se que o coração foi retirado e implantado "lado a lado", com tempo de isquemia de 75 min. considerado adequado. Sabe-se que as dificuldades acontecem principalmente quando esse tempo ultrapassa três horas. Utilizou-se para preservação miocárdica solução cardioplégica padronizada e freqüentemente utilizada. A boa contratilidade cardíaca observada à saída da circulação extracorpórea não oferece fundamento para as etiologias acima expostas, bem como para a disfunção do ventrículo direito por hipertensão arterial pulmonar. Do ponto de vista histológico, em todas estas circunstâncias ocorrem múltiplos focos de necrose de fibras cardíacas ou necrose de células isoladas, com edema intersticial. Além disso, principalmente com a circulação extracorpórea prolongada podem estar presentes neutrófilos no interstício (fig. 4). Todavia, nessas condições não observamos neutrófilos aderidos ou permeando a parede dos vasos nem depósitos de fibrina, que a nosso ver são fundamentais para o diagnóstico da rejeição hiperaguda. A pesquisa de imunoglobulinas e complemento, nas mesmas condições é, em nossa

experiência, negativa. A presença desses elementos é bastante útil para confirmação do diagnóstico de rejeição hiperaguda embora o tempo longo necessário para a sua detecção torne impraticável a utilização destes dados no diagnóstico de rejeição hiperaguda em material de biopsia.

É importante salientar que todos os cortes histológicos examinados apresentavam elementos para que se fizesse o diagnóstico de rejeição hiperaguda. Tal achado permite supor que a biopsia endomiocárdica (geralmente com 3 fragmentos), numa eventualidade semelhante, poderá ser representativa do processo.

Agradecimentos

Agradecemos a colaboração do Dr. Venâncio A. F. Alves (Instituto Adolfo Lutz) pela realização do exame imunohistoquímico.

SUMMARY

The first case of a hyperacute rejection of a human cardiac allograft in Brazil is reported. The histopathological aspects of hyperacute cardiac rejection in its earlier moments are described when degenerative and necrotic features of the cardiac fibers are not totally developed. The authors believe that neutrophilic exsudation and lesion of the vessel wall are good signs for a correct diagnosis of hyperacute rejection. Furthermore, they observed that the process is diffuse enough to justify the indication of endomyocardial biopsy when there are reasons to suspect this diagnosis. Presence of IgM and complement (C3) are also useful.

REFERÊNCIAS

1. Weil R, Clarke DR, Iwaki Y et al—Hyperacute rejection of a transplanted human heart. *Transplantation*, 32: 71, 1981.
2. Brasile L, Zerbe I, Rabin B et al—Identification of the antibody to vascular endothelial cells in patients undergoing cardiac transplantation. *Transplantation*, 40: 672, 1985.
3. Trento A, Hardesty RL, Griffith BP et al—Role of the antibody to vascular endothelial cells in hyperacute rejection in patients undergoing cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 95: 37, 1988.
4. Canes PK, Dong E, Morris RE et al—Hyperacute rejection of orthotopic cardiac allografts in dogs following solubilized antigen pretreatment. *Transplantation*, 16: 252, 1973.
5. Kuwahara O, Kondo Y, Kuramochi T et al—Organ specificity in hyperacute rejection of canine heart and kidney allografts. *Ann Surg*, 180: 72, 1974.
6. Forbes RDC, Kuramochi T, Guttman RD et al—A controlled sequential morphologic study of hyperacute cardiac allograft rejection in the rat. *Lab Investigation*, 33: 280, 1975.
7. Heptinstall RH—Renal transplantation. In: *Pathology of the kidney*. 3ed Boston, Little Brown and Co, 1983. p. 1474.