

## Lipoproteína (a), Apolipoproteínas e Perfil Lipídico em Fase Tardia Após o Transplante Cardíaco

Raul Maranhão, Raul D. Santos, Cristiane Furlaneto, Pedro Graziosi, Noedir Stolf, Carmen Vinagre, Edimar Bocchi, Giovanni Belotti, Adib Jatene, Fúlvio Pileggi  
São Paulo, SP

**Objetivo** - Avaliar se a lipoproteína (a) [Lp(a)], apolipoproteína (apo) A<sub>p</sub>, apo B e perfil lipídico plasmático (PL) diferem os pacientes transplantados (TC) dos portadores de doença arterial coronariana (DAC) e os sem DAC (NL) e se o PL evidencia pacientes com doença coronariana do transplante (DCT).

**Métodos** - Foram estudados 170 pacientes divididos em 3 grupos: I) TC [n= 43, 46±15 anos, 24 meses (mediana) após o transplante], 28 submetidos a angiografia coronariana serial após o 1º ano de cirurgia [subgrupos com DCT (n=9) e sem DCT (NDCT) (n=19)]; II) DAC (n=72, 48±6 anos); III) NL (n=45, 50±6 anos).

**Resultados** - O grupo TC apresentou níveis maiores de apo A<sub>p</sub>, que DAC e NL [(1,5±0,5 vs 1,2±0,05 vs 1,1±0,06g/l, p<0,05)]. A apo B foi maior no DAC que TC e NL (1,5±0,05 vs 1,2±0,07 vs 1,3±0,09g/l p<0,05). A Lp(a) tendeu a ser maior em TC e DAC que NL [25 (2-97), 24(1-130) e 15 (1-100)mg/dl, p=0,05)]. Quando avaliados pareadamente vs os NL a Lp(a) foi maior nos TC e DAC (p=0,019 e 0,03). O PL não diferiu entre DCT e NDCT.

**Conclusão** - Aumentos da Lp(a) após o transplante poderiam estar relacionados a elevada prevalência de DCT. O PL não discriminou a DCT.

Palavras-chave: lipoproteína (a), apolipoproteínas, transplante cardíaco

## Lipoprotein (a), Apolipoproteins and the Lipid Profile late After Heart Transplantation

**Purpose** - To evaluate if the levels of lipoprotein (a) [Lp(a)], apolipoproteins (apo) A<sub>p</sub>, B and the lipid profile (LP) differ among heart transplantation (HT) patients, with coronary artery disease (CAD) and patients without CAD (NL) and if LP discriminates patients with graft vascular disease (GVD).

**Methods** - A hundred and seventy patients separated in 3 groups: I) HT [n=43 46±15 years, 24 months (median) after transplantation], of these 28 were submitted to serial angiography after the first year of transplantation subgroups with GVD (n=9) and without GVD (NGVD) (n=19); II) CAD (n=72, 48±6 years); III) NL (n=45, 50±6 years).

**Results** - HT presented higher apo A<sub>p</sub> levels than CAD and NL (1.5±0.5 vs 1.2±0.05 vs 1.1 ±0.06g/l p<0.05 respectively). Apo B was higher on CAD than in HT and NL (1.5±0.05 vs 1.2±0.07 vs 1.3±0.09g/l p<0.05). Lp (a) presented a trend to higher levels in HT and CAD than in NL [25(2-97), 24(1-130) and 15 (1-100)mg/dl, p=0.05)]. However, when individually evaluated against NL Lp(a) levels were higher in HT and CAD (p=0.019 and 0.03 respectively). LP did not differ between GVD and NGVD.

**Conclusion** - Increased Lp(a) levels after transplantation might be related to the high prevalence of GVD. The LP did not discriminate GVD

**Key-words:** lipoprotein (a), apolipoproteins, heart transplantation

Arq Bras Cardiol, volume 63 (n° 6), 465-468, 1994

A doença coronariana do transplante (DCT)<sup>1-3</sup> apresenta elevada prevalência, sendo a principal causa de mortalidade tardia após transplante cardíaco (TC)<sup>4</sup>. Fatores imunológicos como a rejeição crônica e resposta a infec-

ção por citomegalovírus, assim como o excessivo ganho de peso e a dislipidemia têm sido apontados como causadores dessa doença<sup>4-7</sup>. A dislipidemia pode ocorrer frequentemente em pacientes submetidos a transplante de órgãos. Presumivelmente esse fato decorre do uso de corticosteróides e de ciclosporina para a imunossupressão<sup>8,10</sup>. Elevações nos níveis do colesterol da LDL (LDL-C) e, ocasionalmente, do colesterol da HDL (HDL-C) são as alterações mais encontradas<sup>4</sup>. Porém, são poucos os estudos que avaliaram a lipoproteína (a) [Lp (a)

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP

Correspondência: Raul D. Santos - Inco

Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 - 1º - CEP 05403-000 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 4/5/94

Aceito em 15/8/94

] e as apo lipoproteínas (apo), componentes protéicos das lipoproteínas, após o TC. A Lp(a) é um importante fator de risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC) e acidente vascular cerebral em indivíduos caucasianos<sup>11-13</sup>. Ela se assemelha a LDL mas apresenta uma apolipoproteína adicional apo (a) ligada a apo B-100 por pontes dissulfeto<sup>14</sup>.

Tem sido postulado que a Lp(a) posse contribuir para a aterogênese, tanto por deposição de colesterol nas artérias quanto pela predisposição a trombose local. Essa segunda hipótese baseia-se na homologia que a apo (a) apresenta com o plasminogênio: a apolipoproteína competiria por sítios de ligação do mesmo, inibindo, dessa maneira, a fibrinólise<sup>14,15</sup>.

Este estudo teve como objetivo avaliar se existem diferenças nos níveis plasmáticos de Lp(a), de apo A<sub>1</sub> e apo B entre 3 grupos de pacientes: os submetidos a TC, os portadores de DAC e o grupo controle. Avaliamos também se houve diferenças no PL (colesterol total, frações e triglicérides) de pacientes transplantados portadores ou não de DCT.

## Métodos

Foram avaliados 170 pacientes caucasianos classificados em 3 grupos: **grupo TC**, composto de 43 pacientes (idade de 46±15 anos, 7 do sexo feminino), avaliados 24 meses (mediana) após o TC. Encontravam-se em regime de imunossupressão estável, com ciclosporina A (273±87mg/dia), prednisona (17±9mg/dia) e azatioprina (99±69mg/dia). As indicações para o TC foram cardiomiopatia dilatada em 52% dos casos, 31% cardiomiopatia isquêmica, 10% cardiomiopatia chagásica e 7% cardiomiopatia reumática. Desses, 27 tiveram determinação prospectiva dos níveis de Lp(a), apo A<sup>1</sup> e apo B, 31 meses (mediana) após o TC. Da população total, 28 pacientes haviam sido submetidos a estudo angiográfico após o 1º ano do TC, e divididos em 2 subgrupos, dependendo ou não da presença de DCT (subgrupo DCT - 9 pacientes, idade média de 38±10 anos que desenvolveram DCT e subgrupo NDCT - 19 pacientes, idade média 47,2±8 anos sem DCT); **grupo DAC** - 72 pacientes (48±6 anos, 10 do sexo feminino) portadores de DAC diagnosticada por angiografia coronariana (lesões >50% de obstrução do diâmetro arterial); **grupo NL** - 45 indivíduos (50±6 anos, 25 do sexo feminino) sem lesões coronarianas visíveis à angiografia, que tiveram indicação do exame para esclarecimento de precordialgia.

Nenhum dos pacientes estudados nos 3 grupos apresentava uremia, síndrome nefrótica ou diabetes mellitus descontrolado ou estava em uso de drogas hipolipemiantes.

As amostras sanguíneas foram obtidas após 14h de jejum. As concentrações plasmáticas dos lipídios colesterol total (CT), triglicérides (TG) e do HDL-C foram determinadas por método enzimático

(Böehringer-Ingelheim, Brasil). O HDL-C foi medido após a precipitação das lipoproteínas que continham apo B com heparina e cloreto manganoso e o LDL-C foi calculado, utilizando-se a fórmula de Friedewald [LDL-C= CT-(HDL-C + TG/5)], considerando-se valores de TG até 400mg/dl. Apo A<sub>1</sub> e apo B foram determinadas por imunodifusão radial (Bhering, Alemanha) e a Lp(a) por radioimunoensaio (Pharmacia, Suécia). Os coeficientes de variação intra e inter ensaios foram de 3,5% e 2,8% respectivamente, para uma concentração de Lp(a) de 0,7mg/dl.

Quinze pacientes do grupo TC submetidos a angiografia seriada, tiveram seus níveis plasmáticos de CT e TG retrospectivamente avaliados dos seus prontuários. Porém, nesses pacientes um perfil completo de Lp(a) e apolipoproteínas não estava disponível.

A angiografia coronariana foi realizada em intervalos anuais após o TC. O diagnóstico de DCT foi realizado por dois observadores independentes, levando-se em conta as características peculiares dessa doença como a presença de lesões difusas das artérias, obstruções de vasos de 2º e 3º graus<sup>16,18</sup>.

Os valores dos lipídios e das apolipoproteínas estão expressos como média e desvio-padrão e foram comparados entre os 3 grupos de pacientes por análise de variância (ANOVA). Havendo significância, a análise foi complementada pelo teste de múltiplas comparações de Tukey- Kramer. Os valores da Lp(a) expressos como mediana e intervalo foram analisados pelo teste de ANOVA não-paramétrico de Kruskal-Wallis e pelo teste de múltipla comparação de Dunn. Comparações posteriores quando necessárias e a análise entre os subgrupos DCT e NDCT foram realizadas pelo teste de "u" de Mann Whitney. A significância foi considerada ao nível de 95%.

## Resultados

Os valores plasmáticos de CT, TG, apo A<sub>1</sub> e apo B encontram-se na tabela I. Os pacientes do grupo TC apresentaram níveis de apo A<sub>1</sub> cerca de 25% mais elevados que DAC e NL. Os valores de apo B foram maiores nos pacientes do grupo DAC. Não houve diferença na concentração de CT e TG entre os grupos. Quando comparados nos 3 grupos, os níveis de Lp(a) apresentaram tendência a serem maiores no TC e DAC que nos NL, respectivamente, 25 (2-97), 24 (1-130) e 15 (1-100)mg/dl, p=0,05. Porém quando TC e DAC foram avaliados isoladamente contra os NL, os níveis de Lp(a) atingiram significância estatística (p= 0,019 e 0,03 respectivamente). Dentro do grupo TC não houve diferença dos valores de Lp(a) nos pacientes previamente portadores ou não de cardiomiopatia isquêmica como indicação do TC, respectivamente, 33 (2-97)mg/dl vs 23 (2-88)mg/dl (p=0,58). Não existiram diferenças dos níveis plasmáticos de CT, frações e TG entre os subgrupos DCT e NDCT (tab. II).

**Tabela I - Valores dos lipídios (mg/dl) e apolipoproteínas plasmáticas (g/l) dos pacientes transplantados (TC), não transplantados portadores de DAC (DAC) e normais (NL)**

	CT	TG	Apo A	Apo B
Grupo TC	232±7	181±13	1,5±0,05*	1,2±0,07
Grupo DAC	234±7	213±21	1,2±0,05	1,5±0,05**
Grupo NL	231±10	247±57	1,1±0,06	1,3±0,09

\*p= 0,001 TC vs CTL, p<0,01 TC vs DAC; \*\*= p<0,05 DAC vs CTL; CT e TG em mg/dl; Apo g/l.

**Tabela II - Perfil lipídico plasmático (mg/dl) dos pacientes transplantados portadores (DCT) ou não de doença coronariana do transplante (NDCT).**

	DCT	NDCT
olesterol total	254±18	237±9
LDL-C	160±12	151±9
VLDL-C	38±4	38±4
HDL-C	48±4	46±4
Triglicérides	192±19	178±21

p= ns; lipídios em mg/dl; DCT= doença coronariana do transplante; NDCT= sem doença coronariana do transplante.

## Discussão

Como todos os pacientes incluídos em nossa casuística foram avaliados no mínimo um ano após o TC, o encontro de níveis plasmáticos mais elevados de Lp(a) é representativo apenas de fase mais tardia do TC. Os valores de Lp(a) não são influenciados pela idade, permanecendo constantes durante a vida. Independem de sexo e também não são afetados pelo tipo de dieta<sup>14</sup>. Entretanto, nos portadores de uremia, síndrome nefrótica, diabetes mellitus descompensado e lúpus eritematoso sistêmico (LES)<sup>14,19-21</sup> provocam aumento da Lp(a). Coincidentemente, essas doenças são acompanhadas de uma alta prevalência de aterosclerose. Pelo fato da Lp(a) estar elevada, tanto no grupo DAC quanto no TC, postulamos que possa ter favorecido o desenvolvimento da aterosclerose em ambas as situações. Em apoio a esta afirmação, Barbir e col<sup>22</sup> reportaram, em pacientes em fase tardia pós TC, que os níveis de Lp(a) estavam mais altos nos portadores de DCT do que nos sem DCT. Os autores sugeriram que a Lp(a) seja um preditor independente de desenvolvimento de DCT.

É importante notar que não encontramos diferença nos valores de Lp(a) entre os pacientes cuja indicação do TC tenha sido cardiomiopatia isquêmica, que por si está associada com aumento da lipoproteína e os com outras etiologias de indicação do TC, não relacionadas com aumento de Lp(a).

Diferente dos resultados deste estudo, Farmer e col<sup>23</sup> encontraram redução de 40% da Lp(a) 3 meses após o TC em relação aos níveis pré-TC. Sugeriram que as drogas imunossupressoras poderiam interferir com o metabolismo da Lp(a): a ciclosporina por ter ação hepatotóxica poderia reduzir a síntese da Lp(a), enquanto os corticosteróides reduziram os níveis de Lp(a) de maneira se-

melhante aos esteróides anabolisantes<sup>24,25</sup>. Esse estudo, porém, diferiu do nosso por avaliar os pacientes numa fase precoce após o TC, além de não comparar com controles sadios. Por outro lado, em estudo recente de nosso laboratório não se encontrou Lp(a) diminuída em portadores de LES<sup>21</sup> tratados com prednisona. Vale dizer que a natureza do nosso estudo não nos permitiu esclarecer o comportamento temporal da Lp(a) após o TC.

A apo A<sub>1</sub> é a principal apo da HDL. Seus níveis aumentados nos pacientes TC indicam concentrações elevadas de HDL e estão de acordo com alguns estudos<sup>4,26</sup>. Essa alteração parece ser mediada por esteróides<sup>20</sup> e poderia conferir um efeito protetor do TC em relação à aterogênese, reforçado pelos níveis de apo B dentro da normalidade. Embora HDL aumentada seja considerada antiaterogênica<sup>27</sup>, o significado desse achado no caso de TC, por se tratar de população com alta prevalência de DAC (em nossa casuística 32% dos pacientes TC com estudo angiográfico) parece-nos incerto. Os níveis aumentados de apo B no grupo DAC são esperados, devido ser esta apo importante fator de risco na gênese da doença<sup>28</sup>.

Devemos considerar que a avaliação das apolipoproteínas e da Lp(a) nos portadores de DCT foi limitada pelo pequeno número de casos em que as mesmas foram determinadas.

Apesar do pequeno número de pacientes estudados, a ausência de diferença do perfil lipídico dos subgrupos DCT e NDCT pode indicar que os lipídios e apolipoproteínas plasmáticas talvez não sejam tão importantes como fator de risco para DCT como o são para a aterosclerose em não-transplantados. Esse resultado está de acordo com os que consideram a dislipidemia mais como uma coadjuvante do que como a principal causa de DCT<sup>4</sup>. Entretanto, esse fato talvez não seja verdadeiro em relação à Lp(a). Estudos prospectivos são necessários para se determinar o comportamento dos níveis da Lp(a) com o decorrer de tempo pós-TC, assim como o valor preditivo das altas concentrações dessa lipoproteína na ocorrência de DCT.

## Referências

- Barnhart GR, Pascoe EA, Mills AS et al - Accelerated coronary atherosclerosis in cardiac transplant recipients. *Transplant Rev* 1987; 1: 31-46.
- O'Neill BJ, Plufgfelder PW, Singh NR et al - Frequency of angiographic detection and quantitative assessment of coronary artery disease one and three years after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1221-6.
- Olivieri MT, Homans DC, Wilson RF et al - Coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving triple-drug regimen immunosuppressive therapy. *Circulation* 1989; 80(suppl 3): 111-5.
- Miller LW - Long term complications of cardiac transplantation. *Prog Cardiovasc Dis* 1991; 33: 229-82.
- Hess ML, Hastillo A, Mohanakumar DVM et al - Accelerated atherosclerosis in cardiac transplantation: role of cytotoxic B-cell antibodies and hyperlipemia. *Circulation* 1983; 68(supl 11): 94-101.
- McDonald K, Rector TS, Braunlin EA et al - Association of coronary artery disease in cardiac transplant recipients with cytomegalovirus infection. *Am J Cardiol* 1989; 64: 359-62.
- Winters GL, Kendall TJ, Radio SJ et al - Post-transplant obesity and hyperlipidemia: major predictors of severity of coronary arteriopathy in failed human heart allografts. *J Heart Transplant* 1990; 9: 364-71.

8. Becker DM, Markakis M, Sension M et al - Prevalence of hyperlipidemia in heart transplant recipients. *Transplantation* 1986; 44: 323-5.
9. Stamler JS, Vaughn DE, Rudd AM et al - Frequency of hypercholesterolemia after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1268-72.
10. Ballantyne CM, Jones PH, Payton-Ross C et al - Hyperlipidemia following heart transplantation: natural history and intervention with mevinolin (lovastatin). *Transplant Proc* 1987; 19(suppl 5): 60-2.
11. Armstrong VW, Cremer P, Eberle E et al - The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis dependence of serum LDL levels. *Atherosclerosis* 1986; 62: 249-57.
12. Murai A, Miyahara T, Fujimoto N, Matsuda, Kameyama M - Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. *Atherosclerosis* 1986; 59: 199-204.
13. Scanu AM, Lawn RM, Berk K - Lipoprotein(a) and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 209-18.
14. Utermann G - The mysteries of lipoprotein (a). *Science* 1989; 246: 904-10.
15. Scott J - Thrombogenesis linked to atherogenesis at last? *Nature* 1989; 341: 22-3.
16. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS et al - Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: Coronary arteriographic findings *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 334-40.
17. Alderman EL, Wexler L - Angiographic implications of cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1989; 64: 16E-21E.
18. Schroeder JS, Shao-zhou G, Hunt SA, Stinson E - Accelerated graft coronary artery disease: diagnosis and prevents *J Heart Transplant* 1992; 11(suppl 2): 258-66.
19. Karadi I, Romics L, Palos G et al - Lp(a) lipoprotein concentration in serum of patients with heavy proteinuria of different origin. *Clin Chem* 1989; 35: 2121-3.
20. Heimann P, Josephson MA, Fellner SK, Thistlethwaite JR Jr, Stuart FP, Dasgupta A - Elevated lipoprotein (a) levels in renal transplantation and hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1991; 11: 470-4.
21. Borba EF, Santos RD, Bonfa E et al - Lipoprotein(a) levels in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21: 220-3.
22. Barbir M, Kushwaha S, Hunt B et al - Lipoprotein(a) and accelerated coronary artery disease in cardiac transplant recipients. *Lancet* 1992; 340: 1500-2.
23. Farmer AJ, Ballantyne CM, Frazier OH et al - Lipoprotein(a) and apolipoproteins changes after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 926-30.
24. Albers JJ, Taggart HM, Applebau-Bowden D, Haffner S, Chestnut CH III, Hazzard WR - Reduction of lecithin cholesterol acyltransferase, apolipoprotein D and Lp(a) lipoprotein with the arrabolic steroid stanozolol. *Biochim Biophys Acta* 1984; 795: 293-5.
25. Laplaud PM, Saboureaux M, Beaubatie L, El Omari B - Seasonal variations of plasma lipids and lipoproteins in the hedgehog, an animal model for lipoprotein(a) metabolism: relation to plasma thyroxine and testosterone levels. *Biochim Biophys Acta* 1989; 1005: 143-56.
26. Renlund DG, Bristow MR, Crandall BG et al - Hypercholesterolemia after heart transplantation: amelioration by corticosteroid-free maintenance immunosuppression. *J Heart Transplant* 1989; 8: 214-20.
27. Rader DJ, Katsunori I, Duverger N et al - Very low high-density lipoprotein without coronary atherosclerosis. *Lancet* 1993; 342:1455-8.
28. Wald N, Malcolm L, Watt HC et al - Apolipoproteins and ischemic heart disease: implications for screening. *Lancet* 1994; 343: 75-9.