



Paciente: Transplante cardíaco com rejeição do enxerto

Shamara Taylor





Rejeição do enxerto

01

REJEIÇÃO
HIPERAGUDA

02

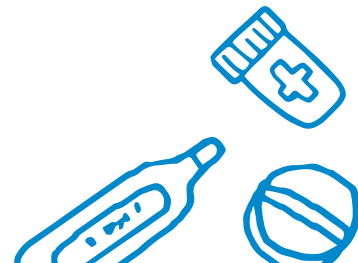
REJEIÇÃO AGUDA
CELULAR

03

REJEIÇÃO AGUDA
HUMORAL OU
MEDIADA POR
ANTICORPOS

04

REJEIÇÃO HUMORAL
CRÔNICA – DOENÇA
VASCULAR DO
ENXERTO



Rejeição do enxerto



REJEIÇÃO	OCORRÊNCIA
HIPERAGUDA	Minutos pós-transplante e até nos primeiros 7 dias pós-transplante (taxa de mortalidade de aproximadamente 70%).
AGUDA CELULAR	Qualquer momento após o transplante, geralmente dias ou até semanas pós-transplante.
AGUDA HUMORAL	Geralmente, semanas ou meses após o transplante.
HUMORAL CRÔNICA	Tardia - Meses após o transplante ou até anos.

Rejeição do enxerto



1. REJEIÇÃO HIPERAGUDA

Rara e temida complicação caracterizada pela presença de anticorpos preexistentes contra o doador. É a destruição de um enxerto quase imediatamente após o transplante. Órgãos sólidos são estruturas vascularizadas e RHA é geralmente causado pela presença no receptor de anticorpos pré-formados que reconhecem antígenos nas células endoteliais dos vasos sanguíneos dentro do órgão transplantado.

2. REJEIÇÃO AGUDA CELULAR

Caracterizado por uma resposta inflamatória predominantemente célula T mediada, com infiltração de linfócitos e macrófagos, e que pode levar à necrose de miócitos.

3. REJEIÇÃO AGUDA HUMORAL OU MEDIADA POR ANTICORPOS

Caracterizada pela presença de lesão dos capilares miocárdicos com edema das células endoteliais e acúmulo de macrófagos ativados no interior.

4. REJEIÇÃO HUMORAL CRÔNICA – DOENÇA VASCULAR DO ENXERTO

Há perda da função do enxerto após o transplante. O órgão transplantado pode ainda estar no local, mas ataques persistentes do sistema imunológico às células de seus componentes gradualmente fizeram com que o órgão parasse de funcionar

Apresentação da paciente

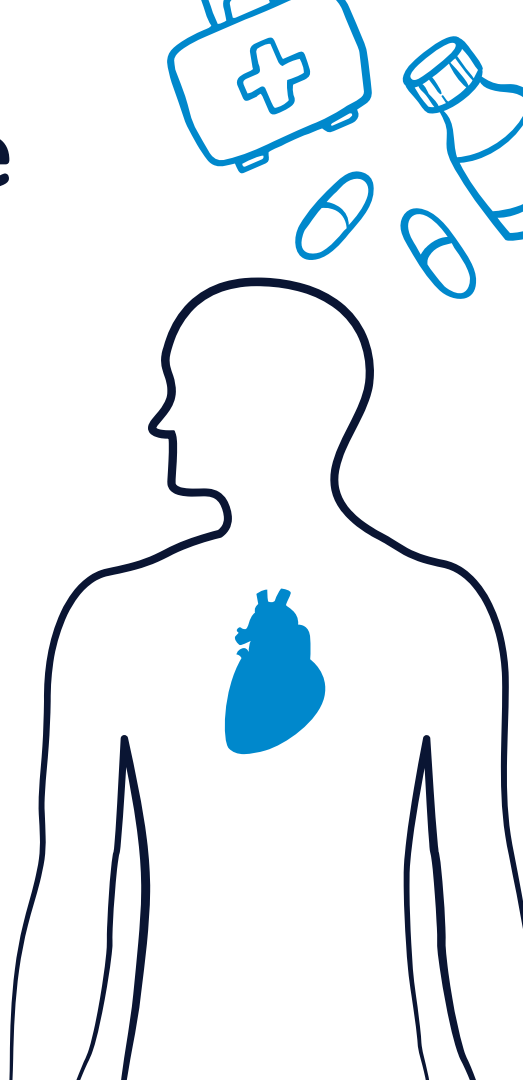
**Mulher de 24 anos, três meses pós-parto, em choque
cardiogênico grave**

HISTORIA MÉDICA ANTERIOR E COMORBIDADES

- Púrpura trombocitopênica idiopática que exigiu esplenectomia
- Síndrome de dificuldade respiratória aguda pós-parto recente (exigiu cinco dias de suporte ventilatório)

DIAGNÓSTICO

Cardiomiopatia não isquêmica



Apresentação da paciente

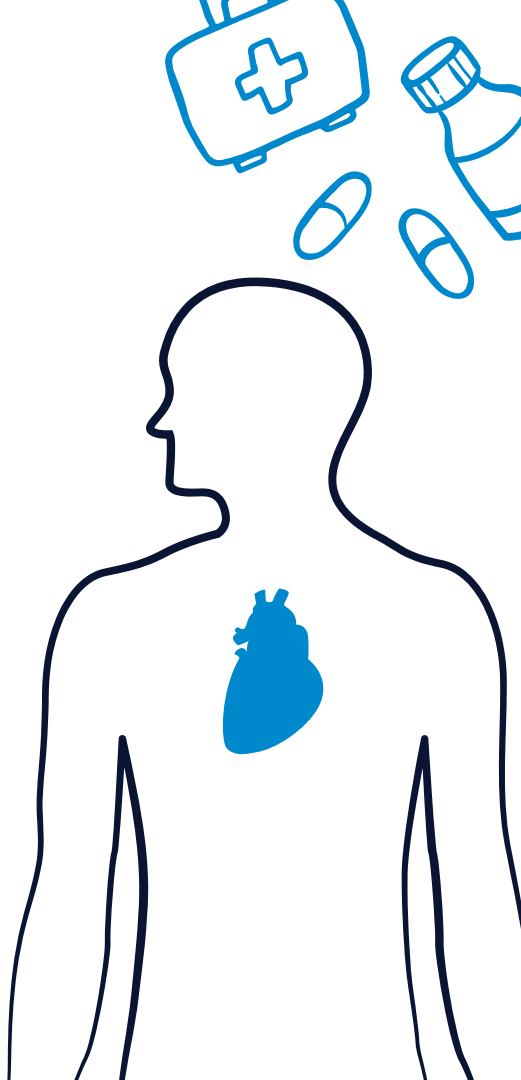
AÇÃO IMEDIATA

Implante de Bombas Circulatórias Paracorpóreas (DAV) - DACM temporários

Após estabilização e recuperação, ela foi listada para transplante cardíaco sem anticorpos reativos de painel detectáveis (PRAs).

DESFECHO

Paciente morreu 29 meses pós-transplante



Transplante cardíaco

Dois meses após a colocação do VAD, ela recebeu um transplante cardíaco ortotópico com um coração de cadáver compatível com HLA (ABO, A +)

24 HORAS APÓS O TRANSPLANTE:

- **Coagulopatia pós-operatória persistente** que requer transfusão de múltiplos concentrados de hemácias, plasma fresco congelado e plaquetas
- **Retorno à sala de operação** para lavagem e re-exploração



Transplante cardíaco

COMORBIDADES E INFECÇÕES CONCOMITANTES- PÓS TRANSPLANTE

Infecções graves recorrentes: verrugas genitais graves no períneo e abscessos e fístulas perivulvar e peri-anal recorrentes

Viremia de CMV

Taquiarritmias supraventriculares recorrentes (terapia de ablação)

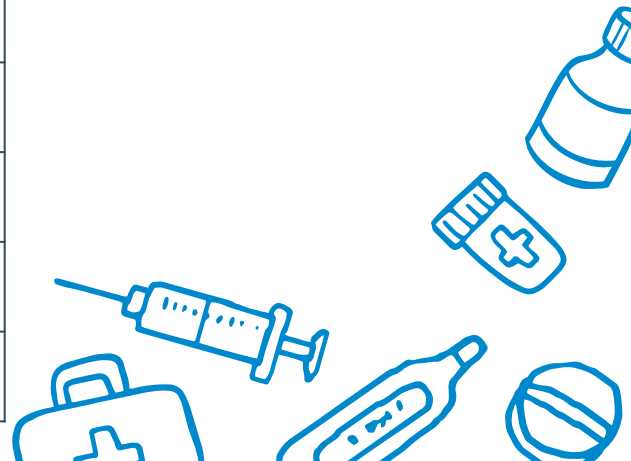
Insuficiência renal

Diarreia recorrente por *C. difficile* (*vancomicina oral*)

Síndrome do anticorpo antifosfolipídeo (*varfarina*)

Graves dores de cabeça crônicas (*tacrolimus para ciclosporina*)

AVC trombótico (sem sequelas neurológicas residuais)





Terapia Farmacológica

Objetivos: prevenir a rejeição, minimizar a infecção e minimizar os efeitos colaterais adversos da terapia imunossupressora

01

O PERÍODO INICIAL PÓS-TRANSPLANTE:

Tacrolimus - 0,05-0,1 mg/kg/dia, vo

Micofenolato de mofetil (MMF) - 1000 mg/2x por dia

Corticosteroides* (Prednisona) - 1 mg/kg, vo

02

AOS 14 MESES DE PÓS-TRANSPLANTE

MMF - diminuída durante infecções ou episódios de neutropenia: 500 mg/2x ao dia

Ciclosporina - 150 mg/2x ao dia

03

NOS ÚLTIMOS 12 MESES DE VIDA

Ciclosporina - 150 mg/2x ao dia (ou reduzido pela metade intermitentemente)

MMF - 1000 mg/2x ao dia

04

NA ÚLTIMA SEMANA DE VIDA

Ciclosporina - 75 mg/2x ao dia.

Curso Clínico



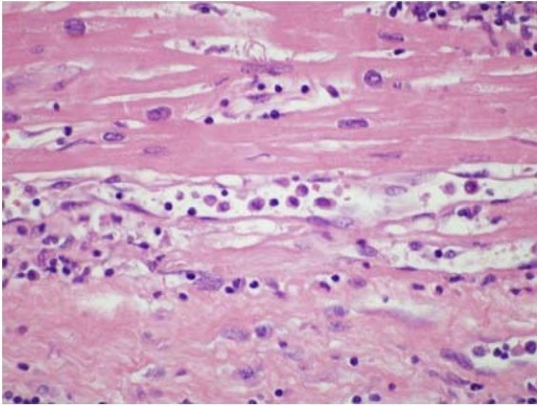
29 MESES APÓS O TRANSPLANTE

- A paciente foi internada por diarreia, desidratação, vômito e insuficiência renal aguda.
- Houve episódio de hipoxemia levando a bloqueio cardíaco completo. Ela foi ressuscitada, mas precisou de intubação.
- Estado febril e recebeu antibióticos de amplo espectro.
- No dia de sua morte, ela desenvolveu bloqueio cardíaco de terceiro grau recorrente e taquicardia ventricular.
- Na autópsia, se descobriu evidência de rejeição aguda celular e humoral grave.

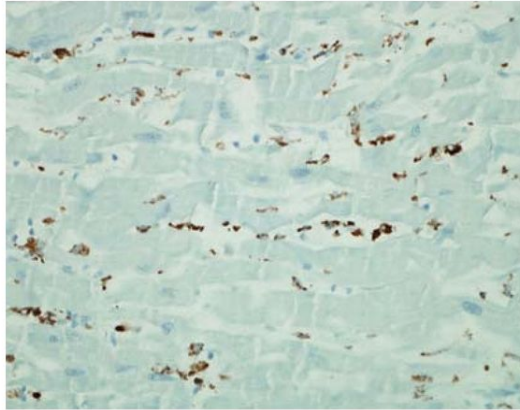




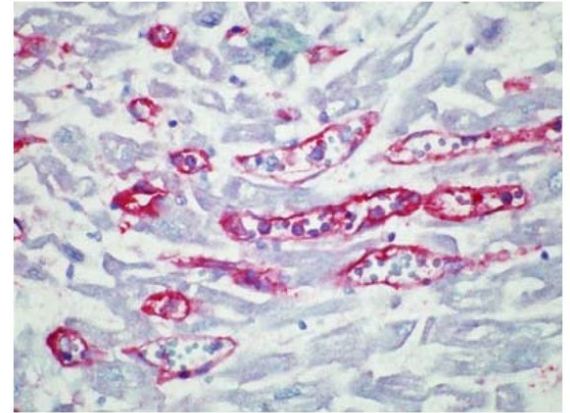
Labs Histológicos - Pós Mortem



Seção longitudinal de capilar com **leve inchaço das células endoteliais e macrófagos se acumulando no lúmen.**



A coloração por imunoperoxidase com **CD68** destaca os macrófagos.



C4d - nas células endoteliais corada com imunoperoxidase.

Discussão e conclusão

REJEIÇÃO AGUDA HUMORAL



	Histologia	Imunopatologia	Prognóstico	Tratamento
pAMR 0	Negativa	Negativa	Bom	Manutenção
pAMR 1 I+	Negativa	Positiva	Limitado	<u>Assintomático</u> : Intensificar manutenção, vigilância de DSAs, função VE/VD e DVE. <u>Sintomático</u> : Corticosteróide, IVIg, Plasmaférese Anticorpo antilinfócito Rituximab/Bortezomib
pAMR 1 H+	Positiva	Negativa	Limitado	
pAMR 2	Positiva	Positiva	Limitado	
pAMR 3	Positiva	Positiva	Ruim	Corticosteroide, IVIg, plasmaférese, anticorpo antilinfócito, rituximabe/bortezomibe

Discussão e conclusão



REJEIÇÃO AGUDA HUMORAL

- Apenas um episódio documentado de rejeição celular branda diagnosticada na biópsia no primeiro mês perioperatório
- A falta de confirmação patológica e a falta de anticorpos circulantes detectáveis dificultaram seu tratamento empírico para RAH
- Na internação final, as biópsias (BEM) não foram realizadas, pois não houve alterações em seu ecocardiograma quando comparada com o obtido quatro meses antes com biópsia negativa.

Critérios histológicos	Critérios imunopatológicos
Células mononucleares intravasculares ativadas e edema endotelial	C4d (IF e IH) e C3 (IF) distribuição nos capilares
Rejeição humoral grave	CD68 (IH) distribuição nos capilares

Referências

1. PAJARO, OE et al. "Antibody-mediated rejection in heart transplantation: case presentation with a review of current international guidelines." *Journal of transplantation* vol. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3235906/>
2. MANGINI, Sandrigo et al . Heart transplantation: review. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo , v. 13, n. 2, p. 310-318, June 2015 . Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082015000200025&lng=en&tlng=en
3. LEFAUCHEUR C, et al. IgG Donor-Specific Anti-Human HLA Antibody Subclasses and Kidney Allograft Antibody-Mediated Injury. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(1):293-304. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4696574/>
4. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/abc/v111n2/0066-782X-abc-111-02-0230.pdf>
5. AYUB-FERREIRA, SM et al . Diretriz de Assistência Circulatória Mecânica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 107, n. 2, supl. 2, p. 1-33, Aug. 2016 . Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2016004700001
6. MAK, TW; SANDERS, ME. Transplantation. **Immune Response**: Basic and Clinical Principles. Academic Press, 2006, p.873-921. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780120884513500296#cesec8>