

Vasculitis y Eosinófilos en Biopsia Endomiocárdica, como Predictores de Rechazo en Transplante Cardíaco

Reginaldo Cipullo², Marco Aurélio Finger², João Manoel Rossi Neto², Carlos Mendes Contreras², Nádia Van Geen Poltronieri², Mabel de Moura Barros Zamorano², Lílian Mary da Silva², Paulo Chacur², Jarbas Jakson Dinkhuysen², Noedir Antônio Groppo Stolf¹

Instituto do Coração - Universidade São Paulo¹; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia², São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: El significado clínico de vasculitis, lesiones isquémicas, efecto Quilty y de la presencia de eosinófilos en biopsias endomiocárdicas de receptores de transplante cardíaco con rechazos leves no fue aun establecido.

Objetivo: Verificar si esos hallazgos histológicos encontrados en las biopsias endomiocárdicas (eosinófilos, vasculitis, efecto Quilty y lesiones isquémicas) son capaces de predecir rechazo agudo del injerto.

Métodos: Fueron reevaluadas 1.012 biopsias endomiocárdicas consecutivas; de esas, 939 fueron clasificadas como OR o 1R por la Nomenclatura de la Sociedad Internacional de Transplante de Corazón y Pulmón de 2005, y divididas en dos grupos: (1) Biopsias predictoras: aquellas que precedieron rechazo agudo; y (2) Biopsias no predictoras: aquellas que no precedieron rechazo agudo. Comparamos la ocurrencia de los siguientes hallazgos histológicos: vasculitis, lesiones isquémicas, efecto Quilty y eosinófilos por análisis uni y multivariado entre los grupos.

Resultados: Después de análisis estadístico se verificó la presencia de vasculitis intensa y de eosinófilos como mayores predictores para rechazo agudo futuro, presentando respectivamente las siguientes razones de posibilidad: 10,60 (IC95%: 3,62 - 31,06. $p < 0,001$) y 6,26 (IC95%: 3,16 - 12,43. $p < 0,001$).

Conclusión: Vasculitis intensas y eosinófilos en biopsias del miocardio son los principales factores predictores de rechazo agudo post transplante cardíaco. (Arq Bras Cardiol 2011; 97(2) : 163-170)

Palabras clave: Vasculitis, eosinófilos, miocardio, biopsia, rechazo de injerto, transplante de corazón.

Introducción

La biopsia endomiocárdica es usada como herramienta para el diagnóstico de rechazo en receptores de transplante cardíaco hace 35 años¹. A pesar del progreso obtenido en ese período en el conocimiento de la fisiopatología del rechazo del injerto, actualmente no existe procedimiento capaz de sustituirla con ventajas en la evaluación del proceso inflamatorio del injerto², siendo aun hoy considerada como estándar de referencia para el diagnóstico del rechazo agudo³⁻⁹.

Parte del éxito de la biopsia endomiocárdica se debe a la estandarización de la nomenclatura del rechazo del injerto cardíaco, realizada en 1990¹⁰, y un sistema de clasificación simple y fácilmente comprensible fue rápidamente adoptado por los centros de transplante permitiendo el progreso del conocimiento médico en el diagnóstico y tratamiento de los rechazos del injerto¹¹.

En 2005, esa clasificación fue revista y simplificada de acuerdo con el comportamiento clínico de los rechazos, estando

en uso en los días de hoy con buenos resultados¹¹. Entre tanto, existen algunas lesiones histológicas observadas en las biopsias endomiocárdicas que poseen significado clínico incierto. Entre ellas podemos citar: la presencia de eosinófilos en rechazos leves, efecto Quilty, vasculitis en vasos intramiocárdicos y lesiones isquémicas en fibras musculares miocárdicas.

Con la intención de evaluar los resultados obtenidos con microscopía óptica en la profilaxis de los rechazos, este estudio tiene como objetivo determinar si la presencia de efecto Quilty, eosinófilos, vasculitis en vasos intramiocárdicos y lesiones isquémicas en fibras musculares miocárdicas de biopsias con rechazo leve o sin rechazo son capaces de predecir rechazo del injerto en el transcurso de la evolución clínica de esos receptores de transplante cardíaco.

Métodos

Antes del comienzo de la investigación obtuvimos aprobación del comité de ética médica del instituto Dante Pazzanese, bajo el Protocolo n° 3.343, fechado el 31 de marzo de 2005.

Se trata de un estudio de cohorte combinado, retrospectivo de 2002 a 2006 y prospectivo de 2006 a 2009, en el cual reevaluamos por microscopía óptica todas las biopsias endomiocárdicas de 109 pacientes consecutivos sometidos

Correspondencia: Reginaldo Cipullo •

Rua Doutor Roberto Feijó, 513 - Vila Prudente - 03138-001, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: reginaldo@cardiol.br, recipullo@uol.com.br

Artículo recibido el 01/04/10; revisado recibido el 03/12/10; aceptado el 14/02/11.

a transplante cardíaco entre 10 de enero de 2002 y 10 de enero de 2009, y los que le realizaron al menos dos biopsias endomiocárdicas durante su evolución clínica.

La muestra poblacional analizada fue compuesta por 109 pacientes consecutivos sometidos a transplante cardíaco en nuestra institución, entre 10 de enero de 2002 y 10 de enero de 2009, que se realizaron dos o más biopsias endomiocárdicas después de la referida cirugía; 80% de los pacientes pertenecían al sexo masculino; en cuanto al color de la piel, 73% de los pacientes se denominaban blancos. El paciente más joven tenía 11 años, y el mayor, 69 años, siendo la media de edad de ese grupo de 46 ± 13 años en la fecha del transplante. En cuanto a la enfermedad cardíaca previa al transplante, 35% de los pacientes presentaban cardiomiopatía dilatada idiopática; 33%, cardiomiopatía secundaria a coronariopatía; y 22%, cardiomiopatía secundaria a enfermedad de Chagas; 7%, cardiomiopatía secundaria a valvulopatías; y 3%, debido a otras etiologías.

Después del transplante, todos los pacientes recibieron inmunosupresión con ciclosporina en la dosis de 4 mg/kg/día, micofenolato mofetil en la dosis de 1,5 g al día, y metilprednisona en la dosis de 10 mg/kg/día por cinco días, y posteriormente prednisona, inicialmente en la dosis de 0,4 mg/kg. Alteraciones en la terapéutica inmunosupresora fueron realizadas cuando fue necesario, sin embargo 88% de los pacientes se mantuvieron con ciclosporina, micofenolato mofetil y prednisona.

Todos los pacientes fueron sometidos a biopsias del miocardio, de acuerdo con el siguiente protocolo: en el primer mes después de la cirugía esos exámenes fueron realizados semanalmente; en el segundo y tercer mes, quincenalmente; cuarto, quinto y sexto mes, mensualmente; y a partir de esa fecha, cada año después de la cirugía.

Las biopsias fueron realizadas en centro quirúrgico con biótomo de Stanford-Caves y bajo fluoroscopia. Todos los fragmentos recogidos fueron fijados con Formol a 10% enseguida del término del procedimiento y embebidos en parafina formando bloques, que posteriormente fueron divididos en tres planos: superficial, intermedio y profundo. De cada bloque obtuvimos 30 rebanadas de tres micrómetros de espesura, que después de montadas en lámina de vidrio fueron coloreadas con Hematoxilina-Eosina para los tres planos, y tricrómico de Mason apenas para el nivel intermedio.

Todas las láminas fueron reevaluadas con microscopio óptico de la marca Weis®. Procuramos en cada biopsia identificar los siguientes hallazgos histopatológicos: efecto Quilty, lesiones isquémicas y presencia de eosinófilos en el infiltrado inflamatorio miocárdico, bastando la presencia de esas lesiones en apenas una de las cuatro láminas reexaminadas para que ese examen fuese considerado como positivo para la lesión encontrada.

Para medir la frecuencia de las vasculitis, analizamos las láminas coloreadas con Hematoxilina-Eosina de cada biopsia. Elegimos la columna de rebanadas de fragmentos miocárdicos de cada lámina con las lesiones más representativas, realizamos el conteo de los vasos afectados por el proceso inflamatorio encontradas en cada plano y, posteriormente, la suma de esas lesiones vasculares en todas las láminas

analizadas. Ese valor fue dividido por el número de planos analizados, obteniendo la media aritmética de las vasculitis por láminas analizadas. A continuación, dividimos ese resultado por el número de fragmentos miocárdicos recogidos en la biopsia; obtuvimos, así, el número medio de vasos afectados por proceso inflamatorio, por fragmentos analizados.

Definimos vasculitis como proceso inflamatorio, afectando uno o más vasos, con extensión limitada a estructuras adyacentes, pudiendo ser acompañadas de hemorragia o lesión isquémica en el área de distribución de los vasos por causa del daño vascular¹² y clasificamos esas lesiones de acuerdo con las características presentadas por el infiltrado inflamatorio encontrado en la pared de los vasos afectados de la siguiente forma (Figuras 1, 2, 3 y 4):

1. *Vasculitis leves* - Infiltrado inflamatorio focal, afectando parcialmente el perímetro formado por las paredes del vaso, sin señales de necrosis vascular o formación de trombos en la luz del vaso.
2. *Vasculitis moderadas* - Infiltrado inflamatorio afectando todo el perímetro formado por las paredes del vaso, sin señales de necrosis vascular o formación de trombos en la luz del vaso.
3. *Vasculitis intensas* - Infiltrado inflamatorio presente en la pared del vaso asociado a necrosis de su pared o formación de trombos en el interior del vaso.

Los pacientes fueron acompañados en visitas ambulatorias mensuales, el primer año, y bimestrales, a partir del comienzo del segundo año. Con informaciones obtenidas en las consultas ambulatorias e internaciones hospitalarias, se construyó un banco de datos con la evolución clínica de cada receptor de transplante cardíaco de la fecha de su transplante hasta su fallecimiento o 15 de mayo de 2009, fecha del cierre del control clínico de esta investigación.

Consideramos como desenlace de la investigación: Rechazo agudo moderado (2R), diagnosticado por medio de biopsia endomiocárdica, caracterizado como dos o más

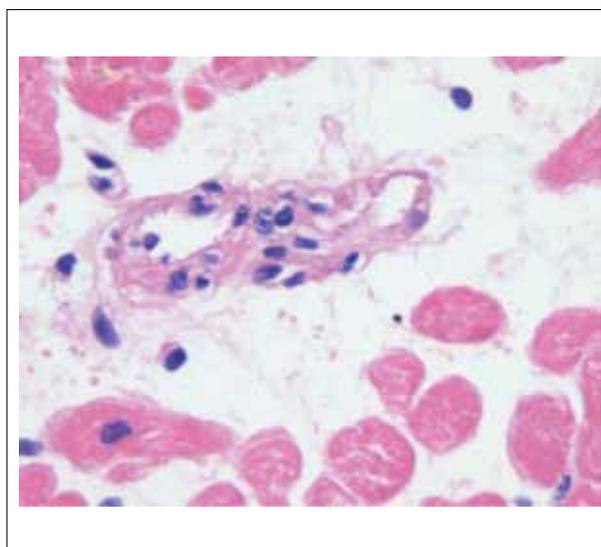


Fig. 1 - Microfotografía mostrando pequeña arteria con infiltrado linfocitario en sus paredes.

focos con infiltrado inflamatorio mononuclear asociado a lesión de fibra miocárdica, o grave (3R), descrita como infiltrado inflamatorio difuso, polimórfico, con múltiples áreas de lesión de agresión celular, pudiendo ser encontrado edema, hemorragia y vasculitis según la nomenclatura de la Sociedad Internacional de Transplante de Corazón y

Pulmón¹¹, o evento clínico que indujo aumento agudo e inmediato de la inmunosupresión que usualmente, pero no siempre, fue acompañado de resultado anormal de la biopsia endomiocárdica¹³.

Todos los pacientes que durante el período estudiado presentaron disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca o muertes por cualquier otra causa no relacionada con rechazo agudo fueron excluidos de esta investigación.

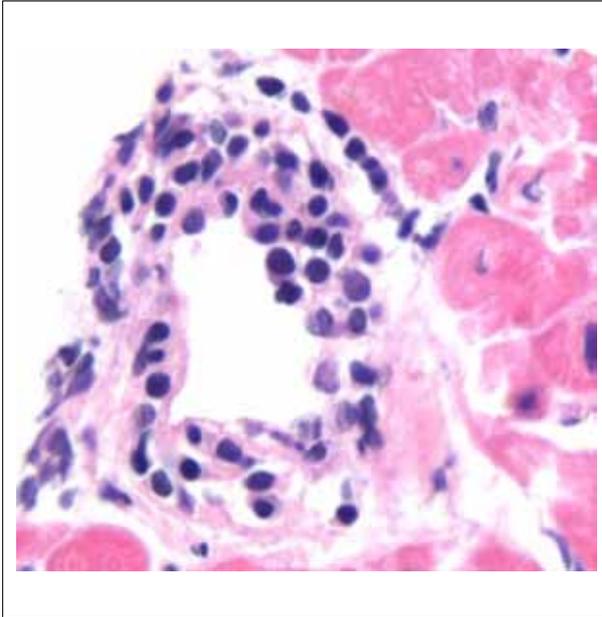


Fig. 2 - Microfotográfica mostrando infiltrado inflamatorio afectando todo el perímetro de la pared de pequeña arteria intramiocárdica caracterizando vasculitis moderada.

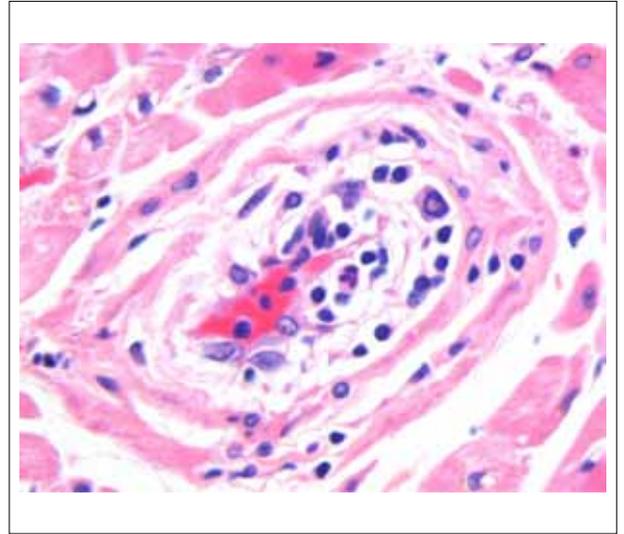


Fig. 3 - Microfotográfica mostrando pequeña arteria intramiocárdica afectada por infiltrado inflamatorio y paredes del vaso deslaminadas.

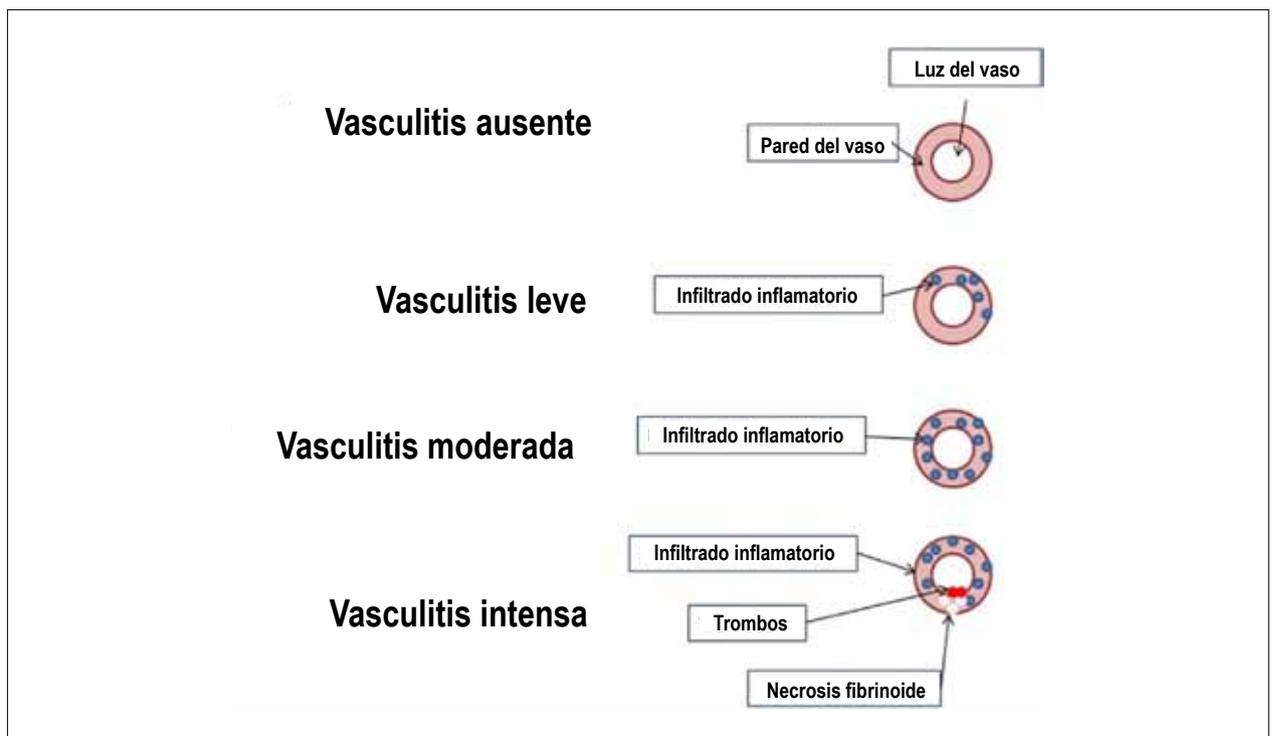


Fig. 4 - Diagrama esquemático mostrando la clasificación de las vasculitis en cuanto a su intensidad.

Entre el 10 de enero de 2002 y el 28 de febrero de 2009, fueron realizadas en el Instituto Dante Pazzanese de Cardiología 1.012 biopsias endomiocárdicas; 64% fueron obtenidas en los primeros seis meses después del trasplante cardíaco; 11,3%, entre el séptimo y el décimo segundo mes de la cirugía; y 24,7%, después del primer año del trasplante cardíaco. Del total de biopsias, 31 (3,06%) biopsias fueron excluidas: 9 por presentar señales de reactivación de la enfermedad de Chagas, y 22 por presentar menos de cuatro fragmentos válidos para el análisis. De las 981 biopsias restantes, fueron excluidas 28 (2,77%) por presentar señales histológicas de rechazo agudo moderado (2R) o grave (3R).

Después de excluir las biopsias con rechazo agudo y con recidiva de la enfermedad de Chagas dividimos las biopsias restantes en dos grupos: el grupo predictor compuesto por biopsias que antecedieron un episodio de rechazo agudo y el grupo no predictor por biopsias que no precedieron esta complicación.

De esta manera, se volvieron entonces elegibles para el estudio 953 biopsias endomiocárdicas, que fueron divididas en dos grupos, a saber: Grupo Predictor, formado por 52 biopsias que precedieron un episodio de rechazo agudo, siendo 28 biopsias que antecedieron episodios de rechazos agudos demostrados por microscopía óptica en pacientes asintomáticos, sumadas a 24 biopsias que precedieron pulsoterapia con inmunosupresores en razón de evidencias clínicas y ecocardiográficas de rechazo agudo. Grupo No Predictor, formado por 901 biopsias endomiocárdicas que no antecedieron episodios de rechazo agudo.

Todos los datos recogidos en esta investigación fueron almacenados en planilla del software Excel 2003 para Windows®, y se utilizó el programa SPSS® versión 10.0 para la realización de los cálculos estadísticos.

Para el análisis univariado, fueron utilizados los tests: Chi-Cuadrado, Mann-Whitney, ANOVA o test exacto de Fisher para las variables categóricas y el test *t de Student* para las variables normales. Fueron consideradas elegibles para análisis multivariado variables con valor de $p \leq 0,10$.

En el análisis multivariado se utilizó el método de regresión proporcional de Cox, para determinar el riesgo ofrecido por cada parámetro estudiado de ocurrencia de rechazo agudo. Para estimativa de la sobrevida y de la sobrevida libre de rechazo (con o sin compromiso hemodinámico), se utilizó el método de Kaplan-Meier y las diferencias entre los grupos fueron verificadas por el cálculo del log Rank Test. Fueron considerados como resultados significativos del análisis multivariado aquellos que presentaban valores de $p \leq 0,05$.

La investigación en cuestión no recibió financiamiento de fuentes de fomentos.

Resultados

Análisis univariado

En el análisis univariado, fueron comparados la intensidad y la frecuencia de vasculitis, efecto Quilty, eosinófilos en el infiltrado inflamatorio y lesiones isquémicas entre las biopsias que antecedieron episodios de rechazo agudo (Grupo predictor), y biopsias que no precedieron esa complicación

clínica (grupo no predictor). La tabla 1 resume los resultados del análisis univariado para el desenlace clínico rechazo agudo.

Análisis multivariado

De todas las variables estudiadas, apenas la frecuencia de vasculitis por fragmento no se correlacionó con rechazo agudo presentando razón de posibilidad de 1,174 (IC95%: 0,357 - 3,861. $p = 0,792$). Retirada esa variable de la ecuación, obtuvimos la vasculitis intensa y la presencia de eosinófilos como mayores predictores de rechazo futuro, presentando respectivamente las siguientes razones de posibilidad: 10,60 (IC95%: 3,62 - 31,06. $p < 0,001$) y 6,26 (IC95%: 3,16 - 12,43. $p < 0,001$). El gráfico 1 resume los resultados del análisis multivariado para el desenlace clínico rechazo agudo.

El grupo de pacientes que no presentaban vasculitis en sus biopsias presentó sobrevida libre de rechazo agudo de $96,3 \pm 0,13\%$ en el primero año después del trasplante cardíaco. Entre tanto, notamos en los pacientes con vasculitis leves o moderadas una reducción semejante de sobrevida libre de rechazo agudo en el mismo período de $86,2 \pm 0,32\%$ y $86,4 \pm 0,45\%$, respectivamente. Los pacientes con vasculitis intensas presentaron menor sobrevida libre de rechazo en el final del primero año post trasplante, con apenas $65,9 \pm 16,8\%$, sin experimentar esa complicación. Como podemos observar en el gráfico 2, las diferencias entre los grupos aumentan en el transcurso del tiempo y, a los cinco años de seguimiento, los pacientes sin vasculitis presentan $91,7 \pm 0,3\%$ de sobrevida libres de rechazo agudo. Ya en los pacientes con vasculitis intensas, apenas $49,4 \pm 19\%$ no presentaron esa complicación después del trasplante cardíaco.

Pacientes que no presentan eosinófilos en el infiltrado intersticial tienen sobrevida libre de rechazo agudo en el primero año después del trasplante cardíaco de $98,5\% \pm 0,05\%$. Entre tanto, en el grupo en que notamos la presencia de esa célula en el infiltrado inflamatorio intersticial miocárdico, la sobrevida libre de rechazo en ese período fue muy reducida a apenas $61,6\% \pm 10,2\%$. El gráfico 3 demuestra la sobrevida libre de rechazo de los pacientes con y sin eosinófilos en el infiltrado inflamatorio.

Tabla 1 - Análisis univariado para el desenlace clínico rechazo agudo

Hallazgos histopatológicos	Grupo no predictor	Grupo predictor	Significación
Vasculitis ausentes	463 (51,4%)	11 (21,2%)	
Vasculitis discretas	239 (26,5%)	24 (46,2%)	
Vasculitis moderadas	163 (18,1%)	12 (23,1%)	
Vasculitis intensas	36 (4,0%)	5 (9,6%)	< 0,001 entre los grupos estudiados
Lesiones isquémicas	190 (21,1%)	14 (26,9%)	0,319
Efecto Quilty	371 (41,2%)	29 (55,8%)	0,038
Eosinófilos	47 (5,2%)	11 (21,2%)	< 0,001
Frecuencia media de vasculitis por fragmento (IC95%)	0,15 (0,13-0,16)	0,28 (0,20-0,36)	< 0,001

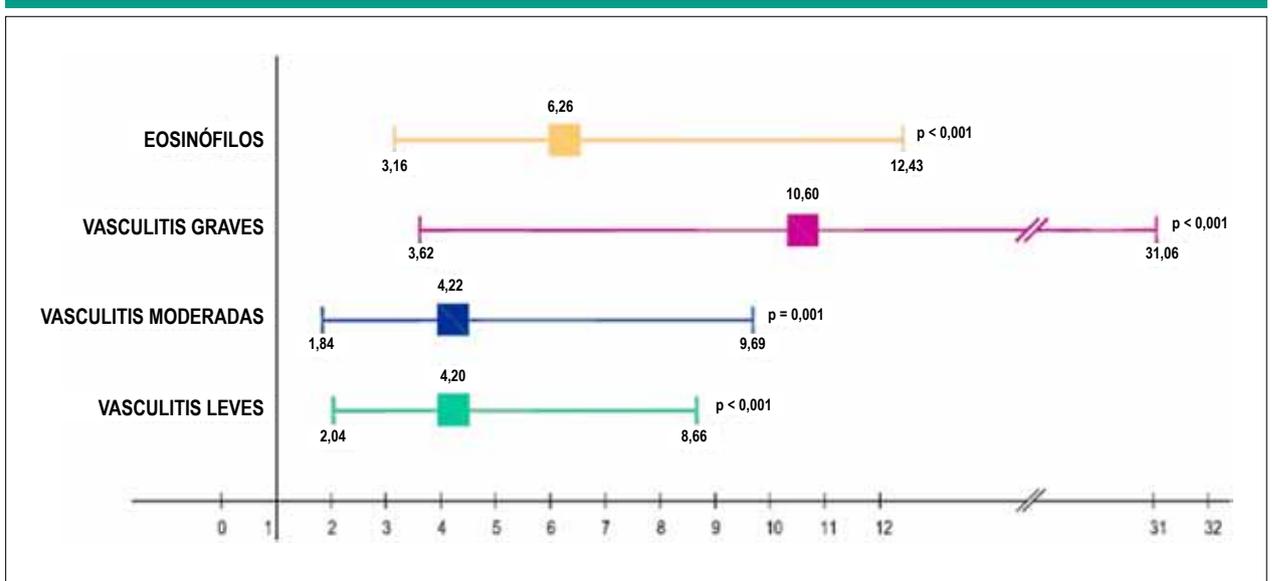


Gráfico 1 - Resultados del análisis multivariado para rechazo agudo.

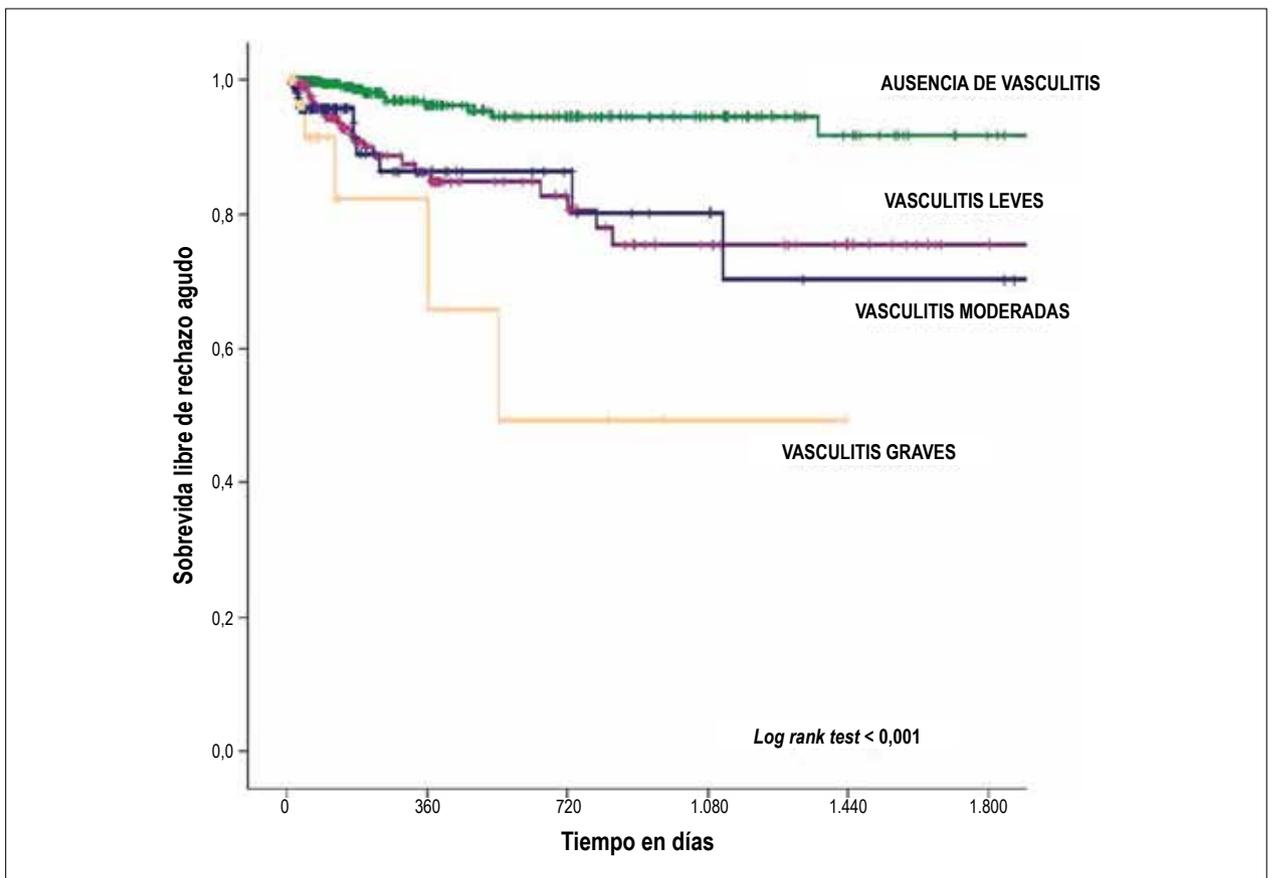


Gráfico 2 - Sobrevida libre de rechazo en pacientes con vasculitis en biopsia endomiocárdica.

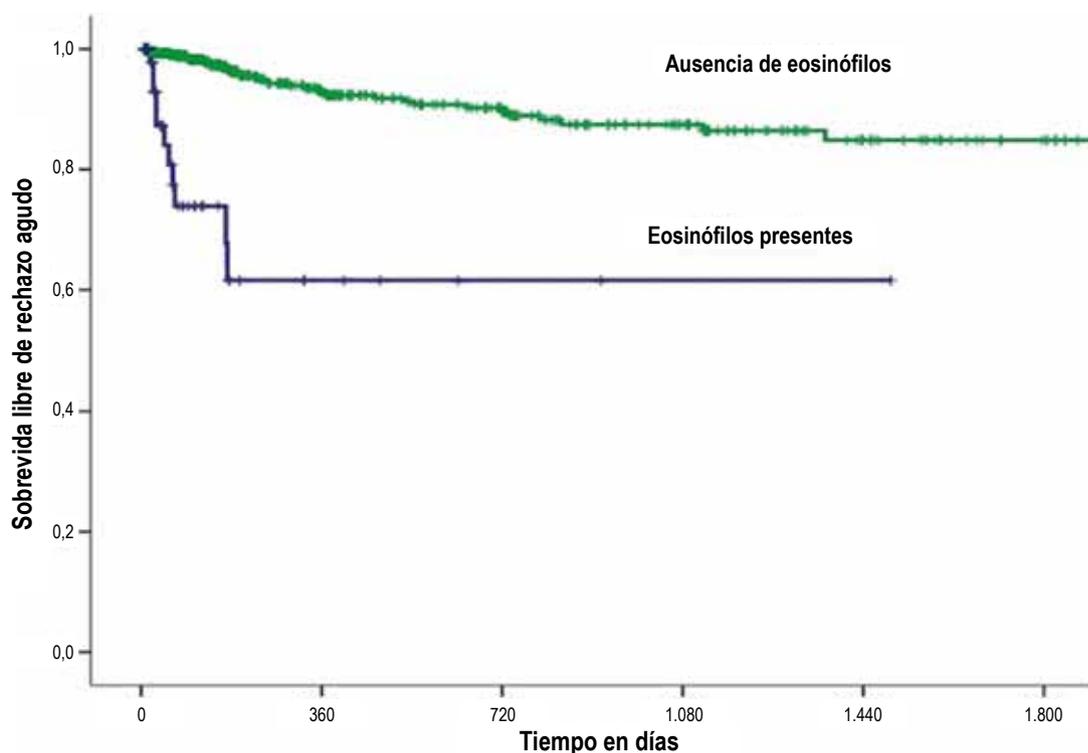


Gráfico 3 - Sobrevida libre de rechazo agudo en pacientes con eosinófilos en el infiltrado intersticial.

Discusión

La utilización de la nomenclatura estandarizada para el diagnóstico^{10,11} de rechazo cardíaco fue de extrema importancia para el crecimiento del conocimiento médico en el área de trasplante cardíaco. Entre tanto, con el uso rutinario de esa clasificación surgieron algunas lagunas en la interpretación de los hallazgos histológicos de las biopsias endomiocárdicas y su relación con la fisiopatología del rechazo y su significado clínico. Entre los hiatos del conocimiento en el trasplante cardíaco están los significados clínicos de las vasculitis, lesiones isquémicas, efecto Quilty y eosinófilos en biopsias del miocardio que presentan rechazo leve.

La identificación de hallazgos en las biopsias que puedan predecir la aparición de rechazo y mala evolución se reviste de enorme importancia clínica, pudiendo ser utilizada como una herramienta importante capaz de indicar en cuales pacientes debemos incrementar la terapia inmunosupresora a fin de evitar agresión inmunológica del injerto.

Pequeños estudios realizados entre las décadas de 1980 y 1990 consideraron las vasculitis como una señal nefasta¹⁴⁻¹⁷ en la interpretación de las biopsias endomiocárdicas, siendo esas asociadas a rechazo grave y muerte. Sin embargo, esa señal histológica no fue valorizada en las nomenclaturas estandarizadas de rechazo de 1990¹⁰ o de 2005¹¹, necesitando hasta hoy estudios capaces de elucidar su real valor clínico.

Los hallazgos de esta investigación corroboran la importancia de las vasculitis como factores predictores

independientes de rechazo agudo, rechazo agudo asociado a grave compromiso hemodinámico y muerte por rechazo agudo. De manera inédita fueron clasificadas las vasculitis morfológicamente de acuerdo con la intensidad del fenómeno inflamatorio y la integridad de sus paredes y su endotelio.

Entre las alteraciones histológicas estudiadas, las vasculitis y la presencia de eosinófilos fueron capaces de prever rechazo agudo. Los pacientes portadores de vasculitis leves y moderadas presentaron posibilidad de rechazo agudo cerca de cuatro veces mayor que los pacientes sin inflamación encontrada en la pared de los vasos; ya los pacientes con vasculitis intensas (acompañadas de necrosis de la pared del vaso o formación de trombos intravasculares) poseen probabilidad aumentada 10 veces de rechazo agudo. La presencia de vasculitis disminuye significativamente la supervivida libre de esa complicación, especialmente en el grupo de pacientes que presentaron vasculitis intensas, donde 50% de los pacientes presentaron rechazo hasta el segundo año de trasplante, contra apenas 5% de los pacientes del grupo sin vasculitis que experimentaron ese desenlace clínico en el mismo período.

Tomando como base los estudios de las vasculitis sistémicas que pueden ser causadas por acción de la inmunidad celular, por el depósito de inmunocomplejos o anticuerpos¹⁸, sería razonable inferir que las vasculitis, en el contexto del trasplante cardíaco, pueden ocurrir tanto en el rechazo celular como en el rechazo mediado por anticuerpos; entre

tanto, hoy existen más evidencias clínicas y experimentales que asocian la presencia de vasculitis al rechazo mediado por anticuerpos¹⁹⁻²¹. La asociación entre vasculitis y el aumento de la expresión de HLA-DR, depósito de anticuerpos IgG o IgM en el lecho vascular, asociados a la fijación de fracciones C3d y C4d del complemento y acumulación de fibrina en las paredes capilares o en el intersticio, fue recién demostrada en receptores de trasplante cardíaco y se correlaciona con aumento de la mortalidad cardiovascular²⁰.

Los mecanismos propuestos para explicar las lesiones vasculares son la fijación del complemento a los anticuerpos depositados en el lecho vascular, su activación llevando la lesión endotelial, trombosis vascular y reclutamiento de neutrófilos en el lugar de inflamación vascular²², originando de esa forma isquemia tisular, que puede ser considerada como el denominador más decisivo de pronóstico en las vasculitis, pudiendo llevar desde la disfunción cardíaca decurrente de alteraciones metabólicas por isquemia pasajera hasta infarto de miocardio ocasionando lesiones definitivas en el corazón²³.

La presencia de eosinófilos componiendo el infiltrado inflamatorio intersticial es asociada frecuentemente a rechazos intensos acompañados de hemorragia, vasculitis intensas, necrosis de fibras musculares, llevando a disfunción del injerto cardíaco y muchas veces a muerte del receptor; entre tanto, en el final de la década de 1980, surge una serie de cuatro casos en que la presencia de eosinófilos en rechazos leves o moderados fue sucedida de graves repercusiones hemodinámicas²⁴. No surgieron nuevas investigaciones desde entonces, capaces de elucidar el significado de los eosinófilos en los rechazos leves.

En nuestra población, la presencia de infiltración eosinofílica en las biopsias cardíacas analizadas fue poco común, ocurriendo en apenas 6,1% de los exámenes reevaluados; entre tanto, ese hallazgo se mostró de gran significado clínico, pues en los pacientes que presentaban eosinófilos haciendo parte del infiltrado inflamatorio intersticial, la posibilidad de rechazo aumentó cerca de seis veces en comparación al grupo de paciente que poseían infiltrado inflamatorio intersticial exclusivamente linfocitario.

Se sabe que los eosinófilos actúan como células efectoras de rechazo cuando la vía del linfocito T citotóxico se encuentra bloqueada o inoperante²⁵. Desencadenadas por los linfocitos T auxiliares del tipo 2 la vía de rechazo de los eosinófilos es dependiente de interleucinas 4, 5 y 9²⁶ acarreado, en última

instancia, aumento de la permeabilidad vascular y destrucción tisular mediada por una serie de proteínas liberadas de los gránulos citoplasmáticos de los eosinófilos, tales como: proteína básica principal, proteína catiónica eosinofílica, neurotoxina eosinofílica y peroxidasa eosinofílica²⁷.

Este es el primero estudio en humanos que correlaciona la infiltración eosinofílica en biopsias sin inflamación intersticial o con rechazo leve, a rechazo agudo.

Una limitación potencial del estudio es su carácter retrospectivo.

Conclusiones

Después de evaluación de los resultados obtenidos en la comparación de los hallazgos histológicos encontrados en los grupos de biopsias predictoras y no predictoras, se concluye que:

1. La presencia de vasculitis en las biopsias sin infiltrado inflamatorio o rechazo leve está asociada a aumento del riesgo de que el paciente desarrolle rechazo agudo. Adicionalmente encontramos relación entre la intensidad de la inflamación de los vasos afectados con la evolución del paciente (la presencia de vasculitis intensa en la biopsia endomiocárdica fue el factor predictor independiente que más se correlacionó con rechazo agudo).
2. El hallazgo de eosinófilos componiendo el infiltrado inflamatorio de pacientes con rechazos leves se correlacionó con aumento de la posibilidad de que el paciente desarrolle rechazo agudo.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Doctorado de Reginaldo Cipullo, por Universidade de São Paulo.

Referencias

1. Fishbein MC, Kobashigawa J. Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy. *Curr Opin Cardiol*. 2004;19(2):166-9.
2. Patel JK, Kobashigawa JA. Should we be doing routine biopsy after heart transplantation in a new era of anti-rejection? *Curr Opin Cardiol*. 2006;21(2):127-31.
3. Stehlik J, Starling RC, Movsesian MA, Fang JC, Brown RN, Hess ML, et al. Utility of long-term surveillance endomyocardial biopsy: a multi-institutional analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(12):1402-9.
4. Bacal F, Souza-Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz brasileira de transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(1 supl 1):e16-e73.
5. White JA, Guiraudon C, Pflugfelder PW, Kostuk WJ. Routine surveillance myocardial biopsies are unnecessary beyond one year after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1995;14(6 Pt 1):1052-6.
6. Tan CD, Baldwin WM 3rd, Rodriguez ER. Update on cardiac transplantation pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(8):1169-91.

7. Gradek WQ, D'Amico C, Smith AL, Vega D, Book WM. Routine surveillance endomyocardial biopsy continues to detect significant rejection late after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(5):497-502.
8. Kirklin JK. Is biopsy-proven cellular rejection an important clinical consideration in heart transplantation? *Curr Opin Cardiol*. 2005;20(2):127-31.
9. Nair V, Butany J. Heart transplant biopsies: interpretation and significance. *J Clin Pathol*. 2010;63(1):12-20.
10. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. *J Heart Transplant*. 1990;9(6):587-93.
11. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(11):1710-20.
12. Davies DJ. Small vessel vasculitis. *Cardiovasc Pathol*. 2005; 14(6):335-46.
13. Mills RM, Naftel DC, Kirklin JK, Van Bakel AB, Jaski BE, Massin EK, et al. Heart transplant rejection with hemodynamic compromise: a multiinstitutional study of the role of endomyocardial cellular infiltrate. *Cardiac Transplant Research Database*. *J Heart Lung Transplant*. 1997;16(8):813-21.
14. Herskowitz A, Soule LM, Ueda K, Tamura F, Baumgartner WA, Borkon AM, et al. Arteriolar vasculitis on endomyocardial biopsy: a histologic predictor of poor outcome in cyclosporine-treated heart transplant recipients. *J Heart Transplant*. 1987;6(3):127-36.
15. Herskowitz A, Soule LM, Mellits ED, Traill TA, Achuff SC, Reitz BA, et al. Histologic predictors of acute cardiac rejection in human endomyocardial biopsies: a multivariate analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9(4):802-10.
16. Smith SH, Kirklin JK, Geer JC, Caulfield JB, McGiffin DC. Arteritis in cardiac rejection after transplantation. *Am J Cardiol*. 1987;59(12):1171-3.
17. Higuchi ML, Benvenuti LA, Demarchi LM, Libby P. Histological evidence of concomitant intramyocardial and epicardial vasculitis in necropsied heart allografts: a possible relationship with graft coronary arteriosclerosis. *Transplantation*. 1999;67(12):1569-76.
18. Guillemin L, Dorner T. Vasculitis: mechanisms involved and clinical manifestations. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(Suppl 2):S9.
19. Steinbruchel DA, Nielsen B, Salomon S, Kemp E. Sequential, morphological, and antidonor antibody analysis in a hamster-to-rat heart transplantation model. *Transpl Int*. 1992;5(1):38-42.
20. Kfoury AG, Renlund DG, Snow GL, Stehlik J, Folsom JW, Fisher PW, et al. A clinical correlation study of severity of antibody-mediated rejection and cardiovascular mortality in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(1):51-7.
21. Wang H, Jiang J, Liu W, Kubelik D, Chen G, Gies D, et al. Prevention of acute vascular rejection by a functionally blocking anti-C5 monoclonal antibody combined with cyclosporine. *Transplantation*. 2005;79(9):1121-7.
22. Fernandes SR. Síndromes vasculíticas- classificação, patogênese e abordagem diagnóstica. In: Lopes AC (ed). *Tratado de clínica médica*. São Paulo: Roca; 2010. p. 1638-41.
23. Somer T. Thrombo-embolic and vascular complications in vasculitis syndromes. *Eur Heart J*. 1993;14(Suppl K):24-9.
24. Gollub SB, Huntrakoon M, Dunn MI. The significance of eosinophils in mild and moderate acute cardiac allograft rejection. *Am J Cardiovasc Pathol*. 1990;3(1):21-6.
25. Goldman M, Le MA, Braun M, Flamand V, Abramowicz D. A role for eosinophils in transplant rejection. *Trends Immunol*. 2001;22(5):247-51.
26. Poulin LF, Richard M, Le MA, Kiss R, McKenzie AN, Goldman M, et al. Interleukin-9 promotes eosinophilic rejection of mouse heart allografts. *Transplantation*. 2003;76(3):572-7.
27. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med*. 1991;324(16):1110-8.