

RESUMEN DE LA HISTORIA CLINICA

Paciente de sexo masculino de 44 años, hospitalizado con diagnóstico de síncope. Era portador de una miocardiopatía dilatada post miocarditis en fase terminal y a los 36 años fue sometido a trasplante cardíaco ortotópico.

En el post operatorio inmediato desarrolló insuficiencia renal aguda que requirió de hemofiltración, y rechazo celular que se trató con metilprednisolona. Desde el comienzo recibió triple esquema inmunosupresor (ciclosporina, azathioprina y prednisona), profilaxis antibiótica con cotrimoxazol y diuréticos. Durante un seguimiento de siete años post trasplante cardíaco se llevaron a cabo biopsias endomiocárdicas periódicas y cinecoronariografías anuales. La ciclosporinemia se mantuvo entre 250 y 300 ng/dl y la creatinina alrededor de 1.5 mg/dl. Los valores de L.D.L. y triglicéridos fueron normales sin tratamiento específico. Su peso variaba entre 81 y 90 kg y no desarrolló hipertensión arterial. En total se registraron 7 rechazos celulares que requirieron pulsos de metilprednisolona. A partir del tercer año post trasplante la cinecoronariografía mostró irregularidades arterioescleróticas no significativas y los ecocardiogramas revelaron hipertrofia del ventrículo izquierdo.

En reiterados controles ambulatorios en el último año de vida, el paciente refirió disnea paroxística no relacionada a esfuerzos y a veces acompañada de tufaradas o mareos.

En los últimos meses la disnea apareció ante esfuerzos moderados pero en forma inconstante. Un ecocardiograma reveló hipertrofia del ventrículo izquierdo (septum 2.1/ pared posterior 1.6), ventrículo izquierdo en diástole 3.7 cm, fracción de eyección 62 %, aurícula izquierda 5 cm., onda E con tiempo de desaceleración de 76 mseg, insuficiencia tricuspídea leve. El Holter de 24 hs reveló paroxismos de taquicardia de hasta 136 latidos por minuto, no pudiéndose determinar el origen del estímulo. El Talio 201 de esfuerzo no mostró anormalidades. Con la sospecha de res-

Presenta: Dr. Oscar Salomone ⁽¹⁾
Moderador: Dr. Roque Córdoba ⁽²⁾
Discute: Dr. Guillermo Bortman ⁽³⁾
Anatomía Patológica: Dra. Patricia Calafat ⁽⁴⁾
Hospital Privado de Córdoba

tricción por hipertrofia y taquicardias auriculares sintomáticas comenzó con verapamilo el cual no mejoró su condición clínica y debió ser suspendido por edemas e intolerancia. Una coronariografía practicada seis meses antes de su hospitalización mostró: coronaria izquierda dominante sin lesión significativa; coronaria derecha hipoplásica; AP: 42/25 (35); VD: 42/17-27; aurícula derecha: 18 mmHg (con curva de deep-plateau); ventrículo izquierdo: 135/27; aorta: 135/105 (115); VE: 17.3 cc/m²/asc; VFE: 30.3 cc/m²/asc; VFS: 13 cc/m²/asc; FE: 57 %. La biopsia endomiocárdica en esa oportunidad mostró rechazo grado III recibiendo 3 gs de metilprednisolona. Se suspendió la azathioprina la cual fue reemplazada por micofenolato (mofetil).

En el último control ambulatorio practicado 20 días antes de su internación se mantenía con disnea clase II y sin edemas. Peso 85 kg. Presión arterial 120/100, glóbulos blancos 81, hemoglobina 14, potasio 3.5, urea 71, creatinina 1.45, glucemia 98, colesterol 161, triglicéridos 139, H.D.L. 26, L.D.L. 110, G.O.T. 19, G.P.T. 16, ciclospirinemia 357. Recibía 75 mg de ciclosporina cada 12 hs., 1 gr de microfenolato mofetil cada 12 hs., 5 mg de prednisona, 40 mg de furseimida y 50 mg de hidroclortiazida/amilorida.

El día de su admisión el paciente había tenido una discusión familiar luego de la cual sufrió una pérdida de conocimiento con caída y traumatismo frontal. La recuperación fue espontánea. A su ingreso se constató PA: 100/70 mmHg, con frecuencia cardíaca de 100 latidos por minuto, galope de 4 tiempos, pulmones limpios y edemas leves en miembros inferiores. Lab: Hb: 12,8; Plaquetas 140.000; Hto 38; G.B. 6.500; Gases venosos 750/27/21/+03; CPK 83; Urea 64; Creatinina 1.40; Sodio 139; Potasio 3.1; Glucemia 170. Electrocardiograma: bloqueo completo de rama derecha hemibloqueo anterior izquierdo y ST supradesnivelado en V3 a V6, DI y A.V.L. Ecocardiograma:

(1) Médico del Servicio de Cardiología - Hospital Privado.

(2) Jefe del Servicio de Cirugía Cardiorrástica - Hospital Privado.

(3) Director Clínico del Programa de Trasplantes Cardíacos del Hospital Español de Buenos Aires.

(4) Médica adjunta del Servicio de Anatomía Patológica - Hospital Privado.

hipertrofia del ventrículo izquierdo, insuficiencia tricuspídea moderada e hipoquinesia apical.

Recibió nitroglicerina, heparina y aspirina. Un control de CPK a las seis horas fue de 342 con MB de 41 y a las 24 hs. de 637 con MB de 84. A las 36 hs de su ingreso se constató una convulsión tónico clónica generalizada con bradicardia extrema que no respondió a las medidas habituales de reanimación.

DISCUSION

EXPONE DR. GUILLERMO BORTMAN

Quisiera agradecer al Dr. Roque Córdoba y al Dr. Marcos Amuchástegui esta invitación.

Antes de empezar quisiera hacer una pregunta: ¿después de la octava biopsia (bx) con rechazo grado III se volvió a biopsiar para controlar después del pulso?

Respuesta del Dr. Salomone: no, porque en las biopsias era muy difícil discernir si la fibrosis eran por rechazo o cicatrización residual a la bx previas.

Como consideración inicial debo decir que para mí sí tiene enfermedad coronaria no epicárdica sino distal. Si vemos la coronariografía se puede apreciar en todo el árbol arterial como el vaso se acorta y se afina y como parece un árbol de invierno. En la película se ve bien especialmente en la descendente anterior y, en la diagonal la arteria se ve mejor y se observa como sucia con una placa, obviamente mas severa en el tercio distal y tercio medio. Eso en primer lugar, el paciente (pte.) tiene rechazo vascular desde hace seis meses atrás. Otro dato importante a considerar es que el ventrículo está con disfunción sistólica marcada y por ECO también se ve que tiene disfunción diastólica. O sea es un pte. que está teniendo daño o por su rechazo celular agudo, (que como se recordará según la clasificación de la Sociedad Internacional de Trasplante va de 0 a 4); 0 es normal; y 4 es el rechazo grave con hemorragia infiltración y necrosis; 3 puede ser A o B, y en este caso estamos hablando de un rechazo moderado importante. Razón por la cual si

tenemos en cuenta que el paciente lleva 7 años de trasplante y ocho episodios de rechazo, cosa muy extraña porque la literatura habla de que el 90 % se dan en los primeros tres meses, luego va disminuyendo debido a que el organismo va teniendo mas tolerancia y la inmunosupresión la vamos disminuyendo, pero 8 episodios son muchos. Mi duda es si recibió 8 pulsos de solumedrol y no recibió otra terapéutica mas agresiva. Si hubiera sido mi pte. al 3er. episodio de rechazo hubiera utilizado un tratamiento mas agresivo porque está demostrado que los rechazos agudos a la larga reiterados terminan provocando un rechazo vascular sumado al rechazo crónico. Hoy contamos con una técnica que es la ECO intracoronaria. Se coloca una sonda en la luz de la arteria y con ello podemos ver todo el espesor de la pared con sus componentes y determinar si el pte. tiene o no realmente una vasculopatía. Recuerden que la película no es lo ideal para ver realmente lo que tienen las arterias. No es raro que el cirujano cardiovascular nos dice que vio las arterias peor de lo que le mostraba la película o a veces mejor, porque decididamente la arteriografía muchas veces se "come" la información. Así que en este caso creo que tenemos los dos componentes: un pte. con rechazo vascular y con rechazo celular. En cuanto al episodio de la caída al piso uno debe pensar que tiene arritmias de AV completo con extrasistolias, y yo interpreto la taquicardia sinusal parasinusal que hizo en el Holter como signos de insuficiencia cardíaca. El corazón se pone rígido con presión capilar muy alta y la presión del VI diastólica de 27 es muy alta. Evidentemente el pte. tiene disfunción diastólica, razón por la cual hay varias cosas para discutir. Primero el tto. de inmunosupresión: el micofenolato que en el mercado se lo conoce como CELL CEPT es la droga que comercializa Roche en nuestro país. Viene en comprimidos de 250 mg y se la utiliza desde enero para trasplante (tx), cardíaco. Hasta ese momento se la utilizaba para tx. renal, pero en un trabajo de 157 pacientes, realizado por la Sociedad Internacional de tx Cardíaco, demostró los beneficios especialmente en el rechazo vascular crónico, y es una excelente alternativa para "limpiarlo" al pte., ya que

cuando hace muchos episodios de rechazo es un “rechazador”, por lo que habría que rescatarlo y pasarlo a una droga que haya demostrado ser útil en rescate, como la FK 506 cuyo nombre de laboratorio es el Tacrolimus. Su nombre comercial es el PROGRAFT en la Argentina. Viene en cápsulas de 1 o 5 gs, es parecida a la ciclosporina pero mas potente, es un inhibidor de la interleukina 2 y tiene algunos efectos colaterales. Es mas diabetógena, provoca menos hipertrofia gingival que la ciclosporina pero es una droga de amplia utilización en estos ptes. rechazadores, y este era un candidato a haberlo cambiado a esta droga. De cualquier manera si el pte. tiene rechazo vascular de 6 meses, es un candidato a un re-trasplante y la otra es nada porque no se puede revascularizar cuando no tiene lesiones epicardicas.

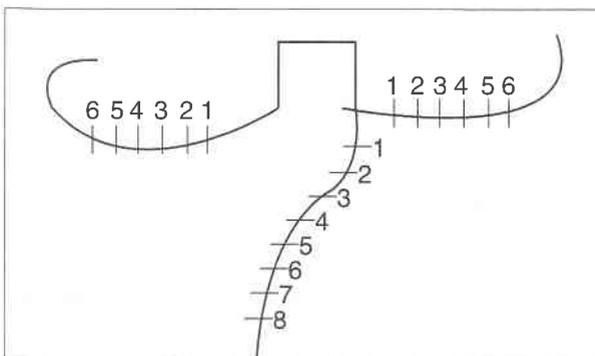
En un trasplantado no hay que esperar que se deteriore su función ventricular para pensar que está teniendo un rechazo vascular. Pueden tener hasta un talio normal, porque como sabemos hay falsos negativos. Por lo que yo creo, este pte. termina haciendo espasmos sobre esa arteria con necrosis apical. La otra cosa que quería comentar, es que cuando hace seis meses se le realizó el talio y vieron esa taquicardia y se le indicó verapamilo, la otra opción hubiera sido darle beta bloqueantes. Nosotros en el primer año hacemos una biopsia semanal, (que estamos tratando de disminuir las) hasta las 6 semanas; cada 15 días, hasta los 90 días, o sea que tiene 6 más 3; y una por trimestre hasta completar el primer año del tx. vale decir, unas 12 biopsias durante el primer año. Después lo controlamos por eco y le hacemos biopsias al acecho. No es fácil y da mucha angustia porque es mucho mas fácil hacerle la bx con lo que uno se queda mas tranquilo.

En conclusión yo creo que este pte. se muere por un infarto en la arteria descendente anterior, donde se ve que tiene una placa y termina haciendo una lesión isquémica de cara anterior con elevación enzimática y con una hipoquinesia apical.

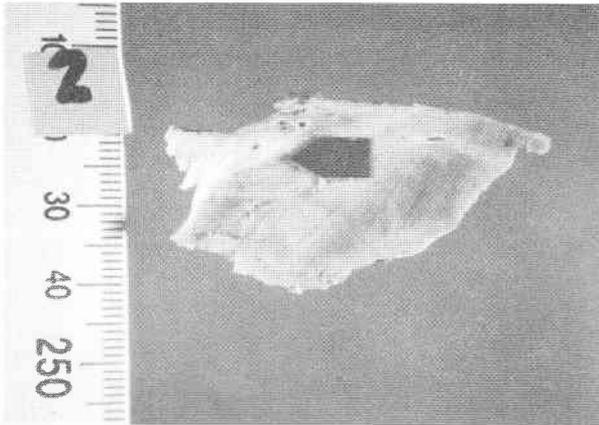
ANATOMIA PATOLOGICA EXPONE DRA. PATRICIA CALAFAT

Al examen macroscópico el corazón trasplantado pesaba 420 gramos, su superficie estaba adherida a pared costal anterior, la cavidad pericárdica estaba ocupada por tabiques y pseudo-quistes que contenían un líquido amarillento. Al corte no se observaron trombos, ambas cavidades estaban dilatadas y la pared del septum y ventrículo izquierdo median 1,7 cm. Para la disección de las arterias coronarias, se utilizó una técnica en la cual se realizan cortes seriados transversales cada un centímetro de cada arteria: descendente anterior, derecha y circunfleja.

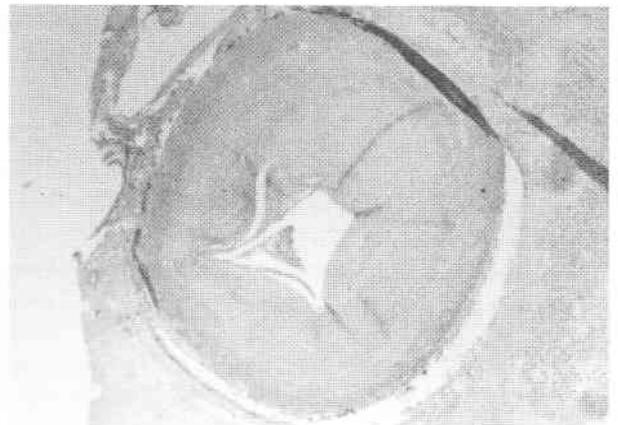
ESQUEMA



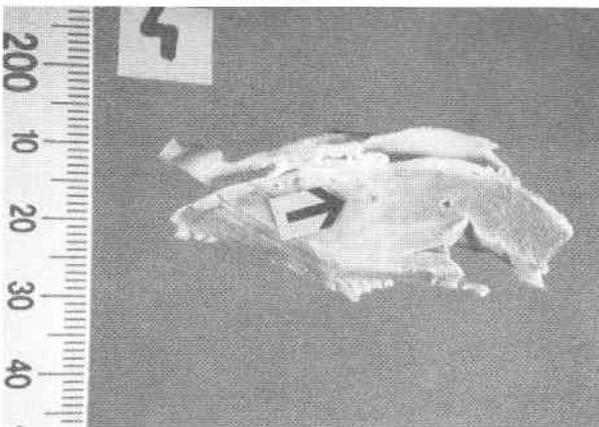
En ellos encontramos la luz de las arterias muy obstruidas, puntiformes, con una pared prominente y blanquecina. En la descendente anterior a partir del quinto corte (5 cms) hasta el punto (8 cms) se observó un trombo que ocluía totalmente la luz, acompañado macroscópicamente por una lesión pardo rojiza en el miocardio en punta y cara anteroseptal que correspondía, también histológicamente, a un infarto, con las células miocárdicas que presentaban una pérdida de sus estriaciones y sobre ellas habían numerosos leucocitos neutrófilos, que llegan al lugar luego de las 24 hs de producida la isquemia.



Corte seriado a los 2 cms en arteria descendente anterior



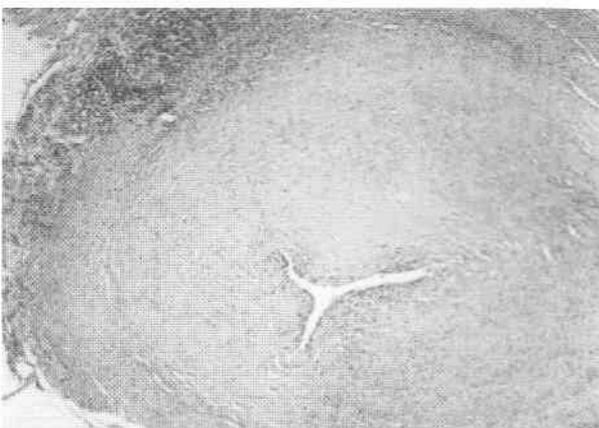
2 cms - arteria descendente anterior



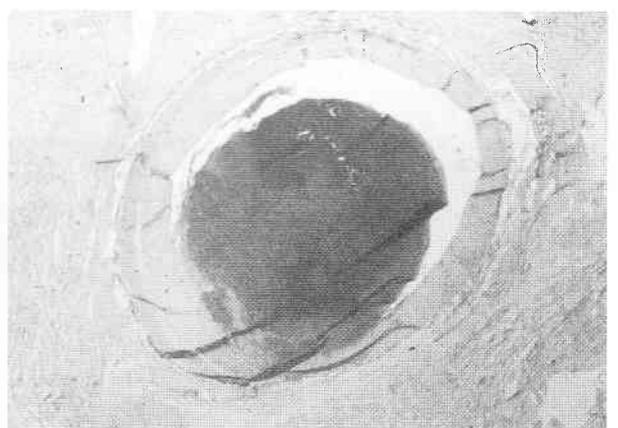
Corte a los 4 cms en arteria descendente anterior



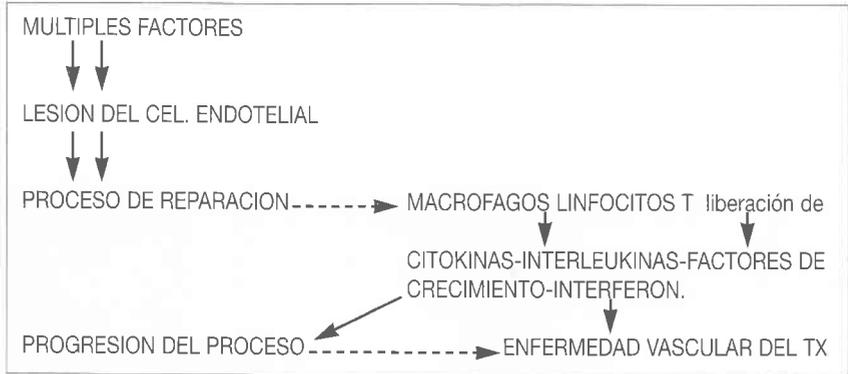
4 cms - arteria descendente anterior luz pintiforme. Hiperplasia de capa íntima con proliferación de fibras musculares



Rechazo vascular con proliferación de la íntima, luz puntiforme y un infiltrado mononuclear.



8 cms. - trombo en arteria descendente anterior



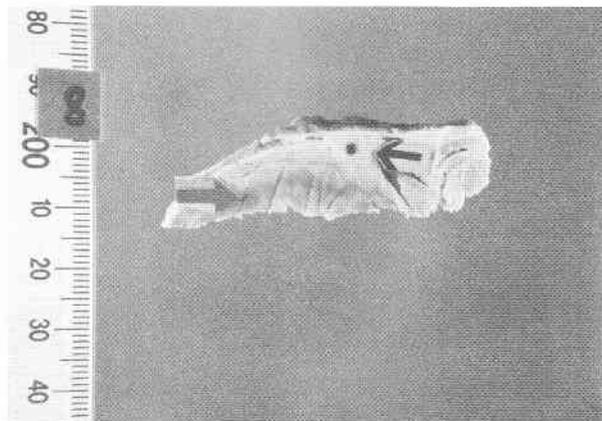
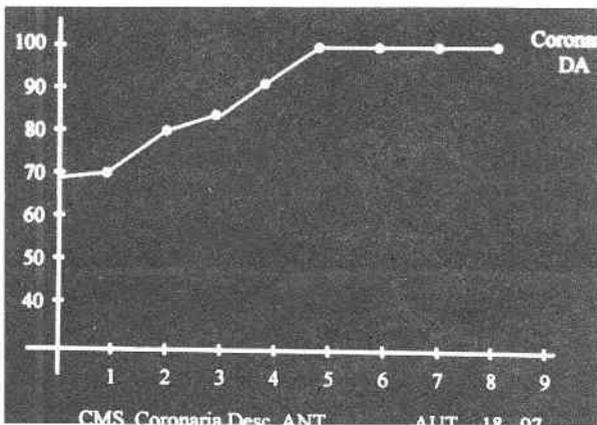
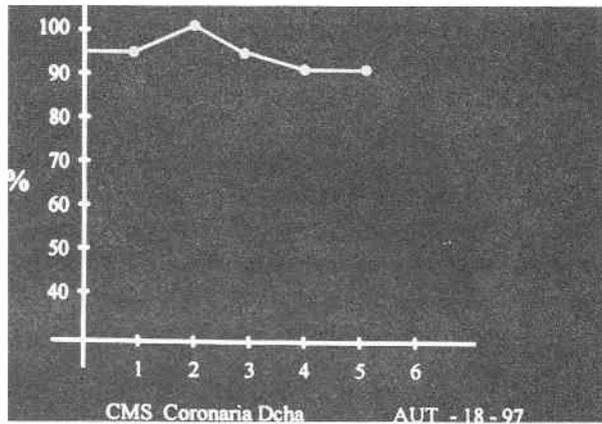
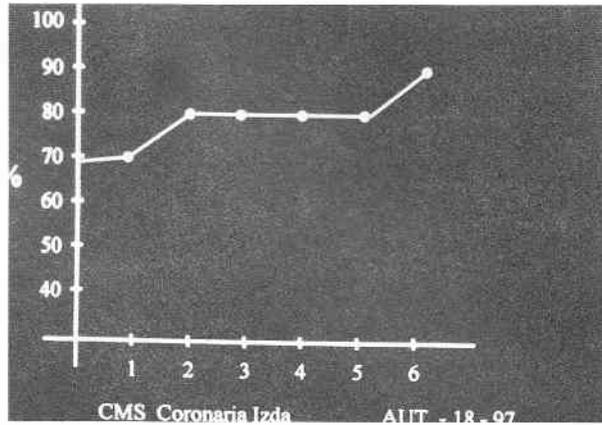
La lesión encontrada en arterias coronarias y epicardicas en el corazón tx se denomina ENFERMEDAD CORONARIA DEL TRASPLANTE O RECHAZO VASCULAR y se caracteriza histológicamente por:

- Difusa y concéntrica proliferación de la íntima.
- Proliferación de células musculares modificadas en la íntima
- Infiltrado en la pared arterial de linfocitos T, macrófagos monocitos.
- Tardíamente se forman placas de arterioesclerosis con macrófagos de citoplasma espumoso y calcificación.

ETIOLOGIA-FISIOPATOLOGIA

La célula endotelial es el factor mas importante en la función vascular, normalmente inhibe la formación de trombos, la vasoconstricción y proliferación de células musculares. En el rechazo vascular hay múltiples factores que pueden lesionarla:

- Peritrasplante injuria del miocardio.
- Infección por CMV (gran afinidad del virus por las células endoteliales).
- Antígenos HLA.
- Factores dependientes del receptor: edad, sexo, obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes.
- Factores del donante: edad, sexo, enf. coronaria preexistente, tiempo de isquemia.



Trombo oclusivo a 8 cms. de arteria D.A. con infarto

Las arterias presentaban todas las lesiones descriptas. Para confirmarlas se realizaron técnicas de PAS, MASON, ORCEINA. Y TEC DE INMUNIHISOQUIMICA PARA FIBRAS MUSCULARES (ACTINA). También se encontró un trombo oclusivo pequeño en coronaria derecha y un infiltrado difuso de linfocitos entre las fibras musculares y focos perivasculares. Para demostrar los hallazgos de acuerdo al esquema mencionado antes, se realizan estos cuadros.

En el resto de los órganos se hallaron: un edema agudo de pulmón, un infiltrado inflamatorio intersticial de riñón, 2 pólipos adenomatosos de colon y divertículos en el sigmoides.

DIAGNOSTICO FINALES

TRASPLANTE CARDIACO DE 7 AÑOS DE EVOLUCION

1 - PERICARDITIS ADHESIVA

2 - RECHAZO CRONICO:

Enfermedad vascular del trasplante, severo, afectando arterias coronarias y epicárdicas, complicado con trombosis de coronaria descendente anterior e infarto agudo de miocardio en septum y punta del corazón. Trombosis de coronaria derecha.

3 - FIBROSIS E HIPERTROFIA MIOCÁRDICA CON CARDIOMEGALIA

4 - EDEMA AGUDO DE PULMÓN

5 - HEPATO Y ESPLENOMEGALIA CONGESTIVA

6 - NEFRITIS INTERSTICIAL CRÓNICA.

7 - POLIPOS ADENOMATOSOS DE COLON (2)

8 - DIVERTICULOSIS COLÓNICA.