

8

Artigo
de Revisão

Doença vascular do enxerto

Ellen Barroso

AFSA - Especialização em transplante cardíaco no Hôpital La Pitié-Salpêtrière da Universidade de Paris. Cardiologista do Serviço de Cirurgia Cardíaca do HUCFF/UFRJ e Coordenadora da Câmara Técnica de Transplante Cardíaco do Rio de Janeiro / SES

A sobrevida após um transplante cardíaco melhorou nos últimos anos graças à introdução da Ciclosporina no início da década de 80 como base do tratamento imunossupressor, o que reduziu a mortalidade relacionada a rejeição aguda e as infecções.¹

Apesar desses resultados encorajantes, ainda nos restam muitas questões a respeito da evolução clínica após o transplante, particularmente sobre a Doença Vascular do Enxerto, que constitui um fator limitante essencial à sobrevida a longo prazo após o transplante cardíaco.

A Doença Vascular do Enxerto (DVE) foi observada pela primeira vez em 1969, por Thompson. Dezenove meses após um transplante por cardiomiopatia isquêmica, o paciente faleceu devido a doença coronariana extensa.²

O comprometimento coronariano foi também constatado pela equipe de Stanford com uma incidência de 40%, a partir do segundo ano, após o transplante nos 18 primeiros transplantados e em todos os que sobreviveram por mais de três anos.³

Essa época marcou o início das pesquisas clínicas em transplante cardíaco e de problemas de ordem imunológica relacionados aos episódios de rejeição aguda e às infecções responsáveis pela mortalidade precoce dos pacientes sob tratamento imunossupressor.

Apesar de todos esses esforços, a doença vascular do enxerto não se modificou, seus mecanismos ainda são controversos e numerosos fatores parecem estar relacionados ao seu aparecimento. Independente do protocolo imunossupressor usado atualmente, a DVE desenvolve-se de forma inexorável.

Vários fatores de risco imunológicos e não imunológicos estão implicados na gênese dessa doença.

A Doença Vascular do Enxerto caracteriza-se por um espessamento intimal difuso, obliterativo, frequentemente distal das artérias coronárias, promovendo uma isquemia responsável por uma deteriorização aguda ou progressiva do enxerto.⁴

Principal causa de morte após o primeiro ano de transplante, essa entidade é diferente da aterosclerose coronária encontrada nos pacientes não transplantados. O termo aterosclerose deve ser evitado porque a história natural e os mecanismos fisiopatológicos dessa doença são diferentes daqueles da aterosclerose habitual.³

Classicamente chamado de “ateroma coronariano do coração transplantado”, a coronariopatia do enxerto é resultado de lesões coronarianas particulares, de causa multifatorial, lembrando o ateroma clássico, porém de evolução mais rápida. As lesões do enxerto são concêntricas, difusas, comprometendo tanto os segmentos coronarianos epicárdicos com também os intramiocárdicos.⁵

O termo Doença Vascular do Enxerto parece mais apropriado por analogia aos processos similares observados nos enxertos renais, hepáticos e no coração – pulmão.⁵

Em razão da freqüente ausência de angor devido a denervação cardíaca, a DVE manifesta-se inicialmente por um comprometimento miocárdico com insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas, infarto agudo do miocárdio ou morte súbita.⁶

Assim que aparecem os primeiros sinais e sintomas clínicos, as lesões coronarianas já são tão evoluídas, frequentemente não responsivas às tentativas de tratamento clínico e de tal forma difusas, que não permitem, salvo exceção, a revascularização cirúrgica ou por angioplastia.⁷

O diagnóstico muito tardio e a gravidade da doença impõem frequentemente a indicação de um retransplante, única solução terapêutica na maioria dos casos.⁸

De outro modo, alguns transplantados de longa data podem apresentar apenas lesões menores, não detectáveis nas coronariografias e sem conseqüências maiores sobre a função do enxerto.

Desta maneira, depois de muitos anos ficou estabelecido a realização de protocolos sistemáticos de coronariografia anual, apesar das limitações dessa técnica que permanece ainda como um dos mais importantes meios de diagnóstico dessa complicação.⁹

2.2 Valor diagnóstico da Coronariografia.

A coronariografia é o método diagnóstico frequentemente empregado para identificar a presença, a localização e o grau de severidade da aterosclerose do enxerto após um transplante cardíaco. Ela é realizada anualmente na maior parte das equipes de transplante cardíaco dentro de um quadro de supervisão sistemática ou diante de uma sintomatologia clínica evocativa de um problema coronariano.¹⁰

Apesar desse papel central, o valor diagnóstico da coronariografia nos pacientes transplantados permanece objeto de controvérsias em especial quanto ao momento da realização do primeiro estudo angiográfico.¹¹

Frequentemente observamos uma subestimação das lesões coronárias ou resultados falso-negativos (respectivamente 66% e 27%), conforme observado

por Boissonat et al. Isso está relacionado às características anatômicas de comprometimento difuso e distal da Doença Vascular do Enxerto.¹⁰

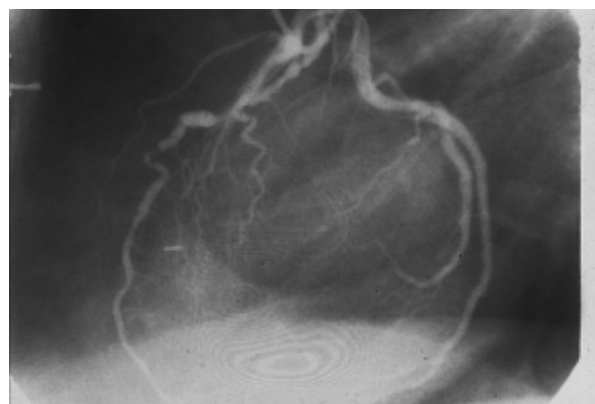


Foto 1

Lesões coronárias típicas do comprometimento da doença vascular do enxerto após 5 anos de transplante cardíaco.

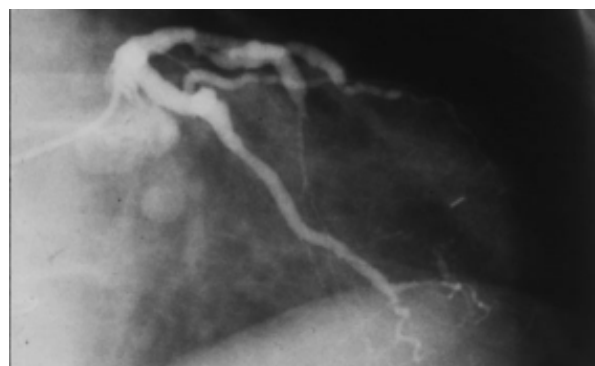


Foto 2

Evolução das lesões coronárias 4 anos após no mesmo paciente. Oclusão da artéria Descendente Anterior com aspecto de ateroma ectasiante.

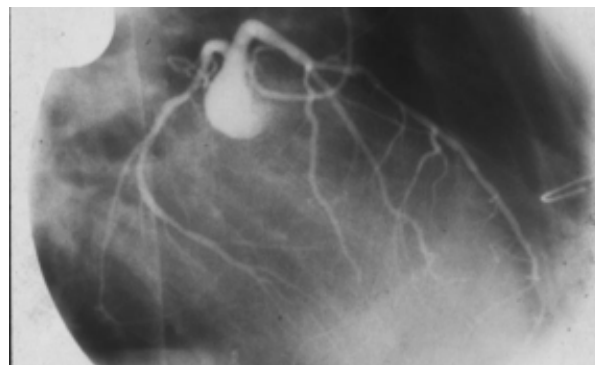


Foto 3

Aterosclerose da artéria Descendente Anterior com estenose do segmento médio e comprometimento difuso dos vasos distais.

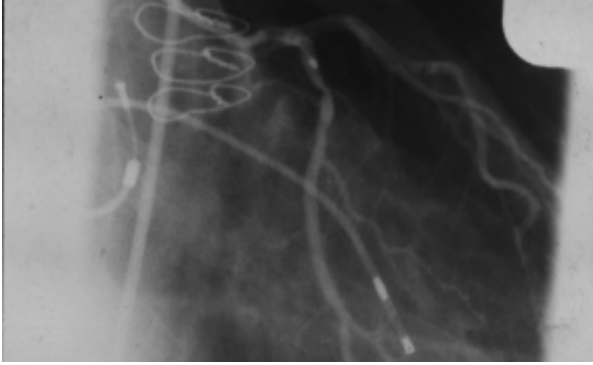


Foto 4

Estenose significativa do terço proximal da artéria Circunflexa descoberta durante realização de coronariografia sistemática dois anos após o transplante. Tentativa de dilatação por angioplastia com sucesso apenas na segunda dilatação.

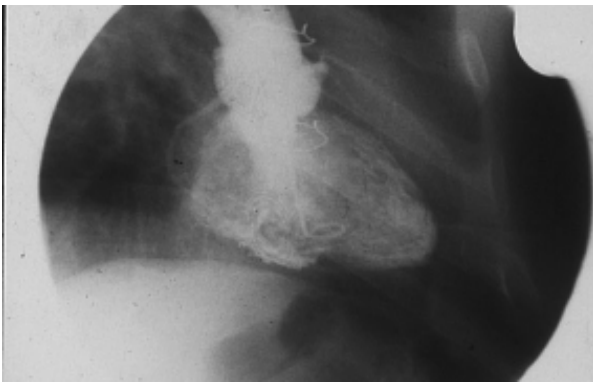


Foto 5

Ventriculografia em diástole de paciente com diagnóstico de Doença Vascular do Enxerto.

2.3 Ultrassom Intra-vascular.

O desenvolvimento do ultrassom intra-vascular permitiu uma maior sensibilidade para a detecção da Doença Vascular do Enxerto. No início dos anos 90 a utilização dessa técnica serviu para o estudo da coronariopatia pós-transplante cardíaco. As medidas obtidas a partir da do ultrassom intra-vascular parece ter uma correlação estreita com o resultado do exame histológico.¹³

A vantagem do ultrassom intra-vascular sobre a angiografia é que ele permite uma avaliação quantitativa mais fidedigna em relação ao desenvolvimento e à progressão da DVE nos estudos longitudinais.

Essa técnica usa as propriedades físicas de penetração tissular do ultra-som para visualizar em imagens topográficas bidimensionais as camadas das paredes coronarianas. Esse exame pode levar a

complicações coronarianas em 3,5% dos casos. O espasmo representa a complicação mais frequente (3%). Outras complicações são mais raras como oclusão aguda e dissecção.

Os catéteres do ultrassom intra-vascular têm em média um diâmetro exterior de 2.9 F a 4.3 F (0.9 mm-1.4mm). As imagens em cross-sectional obtidas possibilitam a avaliação da distribuição e da espessura da hiperplasia intimal e das fibroses que podem ser apreciadas. A capacidade de resolução da detecção da taxa de espessamento intimal é de 0.1 a 0.2 mm.

A vantagem do ultrassom intra-vascular sobre a angiografia é que ele permite uma quantificação segura da espessura intimal, estenoses cross-sectional e outros parâmetros. Vários estudos demonstraram uma excelente correlação entre as medidas com o ultrassom intra-vascular e aquelas que correspondem aos cortes histológicos. Da mesma forma, a variabilidade intra e inter-observador é bem estabelecida.

2.4 Aspectos Histológicos

Dados morfológicos

Os estudos macroscópicos e histológicos realizados a partir de enxertos de pacientes que morreram com intervalos variáveis ou de corações explantados para o retransplante permitiram a individualização de vários tipos de lesões em função do comprometimento proximal ou distal do leito coronariano e uma análise semi-quantitativa das lesões vasculares em função do tempo.

Aspecto macroscópico

Após a exérese cirúrgica ou *pós-mortem* dos enxertos, podemos observar nos corações gravemente comprometidos pela DVE uma dilatação das cavidades com um adelgaçamento das suas paredes e pequenas cicatrizes isquêmicas, assim como áreas de infarto antigo ou recente.

As dissecções das artérias coronárias mostram um espessamento de suas paredes com estenoses por vezes complicadas por trombozes.⁷

Aspectos Histológicos

O aspecto histológico confirma o comprometimento eletivo das paredes arteriais segundo três modalidades de lesões elementares.

1. Endarterite inflamatória
2. Endarterite fibrosa
3. Ateroma.

2.4-1. Endarterite Inflamatória (ou vascularite da rejeição)

A endarterite inflamatória é a mais precocemente observada a partir do segundo mês de pós-operatório até o sexto e décimo mês no máximo, com uma tendência a regressão.

Caracteriza-se por uma infiltração de linfócitos ativados dentro da íntima e mais raramente dentro das demais camadas arteriais. Essa panarterite parece estimular a proliferação de células endoteliais e íntimas promovendo uma estenose parcial da luz arterial. Essas lesões acometem principalmente os vasos intramiocárdicos de médio calibre, mais raramente os ramos principais e por vezes a rede arteríolo-capilar. As lesões de tromboangiíte podem se constituir com a obstrução do lúmen arterial por um trombo constituído por células íntimas e linfócitos.

O comprometimento das artérias intra-miocárdicas de médio calibre e aquelas dos ramos coronários principais é sempre concomitante, ainda que de topografia diferente das lesões miocárdicas intersticiais da rejeição aguda; quando do tratamento imunossupressor da crise, o comprometimento vascular vai frequentemente persistir após a “limpeza” das lesões intersticiais.

Os mecanismos dessas lesões não foi até o momento elucidado. Provavelmente ele está relacionado a secreção de fatores mitógenos que levam a proliferação das células musculares lisas; talvez se aproxime da hiperplasia íntima observada após angioplastia coronária, aterectomia ou implante de stent.

2.4-2 Endarterite Fibrosa

A endarterite fibrosa pode estar associada a vascularite ou isolada e sobrevém quase sempre mais de 10 meses após o transplante, mas sobretudo após 1 ano, e sua freqüência aumenta com o passar dos anos, assim como a difusão e o grau de severidade das estenoses, quando a intensidade das lesões vasculares diminuem.⁷

Pura ou infiltrada por alguns linfócitos isolados, ela realiza uma estenose parcial ou circunferencial dos vasos arteriais muito característica, quando uma disposição concêntrica da fibrose íntima torna-se

muito estenosante, por vezes totalmente obstrutiva. As camadas limitante elástica interna e a média são muito pouco modificadas. Essas lesões comprometem os troncos coronários principais e seus ramos assim como as artérias de médio e pequeno calibre. As tromboes podem se formar dentro da estreita luz residual.

As lesões de rejeição aguda intersticial são freqüentemente relacionadas àquelas da arterite fibrosa, porém em aparência os dois processos são independentes sem relação causal nem paralelismo. Podemos observar a endarterite fibrosa ocorrer fora de todo o contexto inflamatório e de se desenvolver por sua própria conta, não modificado pelo tratamento imunossupressor ou pelos fatores de risco habituais do ateroma.

Suas consequências isquêmicas são de lesões multifocais intramiocárdicas pequenas, necróticas ou fibrosas.

2.4-3 Ateroma

O ateroma pode ter início sob uma forma menor a partir do décimo mês, porém ele desenvolve-se tardiamente depois do segundo ano ou mais. Ele sucede habitualmente as lesões de arterite fibrosa, mas sua topografia é dentro do contexto mais proximal: os grandes troncos coronários.

Eles estão representados pelas placas lipídicas íntimas ricas em células vacuolizadas, com uma mutilação importante da limitante elástica interna. Quando ele se instala isoladamente, realiza um quadro lesional puro com placas fibrinolíticas como aquelas da doença aterosclerótica distal ordinária, mas habitualmente severa, difusa e freqüentemente complicada por tromboes e acidentes isquêmicos (pequenos sítios de necrose ou infartos extensos).

2.5- Fatores de risco não imunológicos da DVE.

Após a primeira descrição da coronariopatia do transplantado, vários estudos foram realizados concernentes aos fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da doença vascular do enxerto.

Apesar desses esforços, os diferentes estudos sofrem da heterogeneidade das populações estudadas, dos protocolos imunossupressores utilizados e sobretudo da falta de precisão da coronariografia convencional, dando um grau elevado de subjetividade aos resultados.

Atualmente, o mecanismo imunológico e infeccioso pelo Citomegalovírus ocupa um lugar importante

dentro das pesquisas sobre o desenvolvimento da DVE, mas o papel da influência dos fatores de risco não imunológicos são também sujeitos de estudos aprofundados.

Fatores de risco não imunológicos

Características do receptor

- Idade do receptor
- Sexo do receptor
- Idade do doador
- Sexo do doador
- Hipertensão arterial
- Tabagismo
- Diabetes mellitus
- Dislipidemia
- Obesidade

2.6 Revisão dos fatores de risco não imunológicos

2.6-1 Idade do receptor

Os progressos mais recentes e constantes dos transplantes tornaram possíveis a extensão das indicações a pacientes com idades mais avançadas.

Existe uma discordância entre os estudos a respeito da idade do receptor e o desenvolvimento da DVE. Em um artigo de revisão, Johnson e col. analisaram seis diferentes estudos sobre esse sujeito. Três dentre eles não forneceram uma correlação entre a idade do receptor e a doença vascular do enxerto.¹⁴

A equipe de Papworth estudou 323 transplantados e observaram que os receptores com idade de mais de 50 anos têm um aumento da incidência do desenvolvimento da DVE e os receptores que têm menos de 30 anos estiveram associados a uma perda dos enxertos por doença coronariana.

Loyola publicou uma revisão em que os pacientes, nos quais foi diagnosticado DVE dois anos após o transplante, eram mais idosos do que aqueles que não tinham coronariopatia do enxerto.

Bidois e al., estudando os fatores de risco de desenvolvimento de DVE nas crianças, observaram que a DVE é tão frequente nas crianças quanto nos adultos.¹⁵⁻¹⁶

2.6-2 Sexo do receptor

O sexo do receptor foi apontado como um dos fatores que afeta a taxa de rejeição e a sobrevida actuarial após o transplante cardíaco. Os piores resultados, após um transplante cardíaco nas mulheres, nos reporta a uma análise das diferenças entre os sexos que podem explicar o fenômeno, como o risco de gestações múltiplas, o mismatch homens/mulheres e a terapia com corticosteróides após o transplante.¹⁷

Como o número de mulheres submetidas a um transplante cardíaco representa 17-19% da população total de pacientes transplantados, nossa conclusão permanece limitada. Vários fatores explicam o pequeno número relativo de mulheres, dentre eles a natureza das doenças cardíacas que afetam as mulheres e a diferença do tempo de aparecimento dos sintomas.

Os estudos sugerem uma maior incidência de rejeição nas mulheres após o transplante cardíaco. Wechsler et al., estudando uma grande população de mulheres, encontraram uma significativa redução da sobrevida actuarial nas mulheres.

Uma das explicações possíveis por essa pior evolução clínica está relacionada a diferença das frequências de doenças auto-imunes nas mulheres. O risco maior de desenvolvimento de doenças auto-imunes como Lupus Eritematoso Sistêmico, Artrite Reumatóide e Doença de Graves nas mulheres é conhecido depois de longa data.

Devido a uma seqüência homóloga existente entre o CMV e o endotélio cardíaco, um mecanismo auto-imunitário leva a um comprometimento corporal que se manifesta com uma reação mais forte nas mulheres em relação aos homens.

O mismatch do CMV nas mulheres é fortemente sugestivo em razão de um significativo aumento do risco de um resultado fatal.

Nas mulheres, existe uma majoração do risco de episódios de rejeição e uma significativa redução da sobrevida abaixo dos 36 meses para aquelas que recebem um enxerto CMV positivo.

Citomegalovírus e Doença Vascular do Enxerto

Um possível mecanismo direto relacionado a aterosclerose do enxerto é a indução do receptor da Imunoglobulina Fc das células endoteliais infectadas pelo CMV. Esses receptores podem interagir com os granulócitos e promover um comprometimento endotelial.

Uma outra teoria é a da adesão do vírus sobre a superfície dos vasos sanguíneos, as quais ativam o sistema imunitário que permite um comprometimento das estruturas vasculares vizinhas e as modificações de marcadores dos antígenos das superfícies das células das paredes dos vasos.

Os cinco primeiros peptídeos do CMV têm uma seqüência homóloga e uma reatividade cruzada imunológica com o HLA-DR b. Essa característica pode levar a um aumento dos episódios de rejeição após o transplante nos pacientes infectados pelo CMV e uma reatividade viral cruzada direta dos anticorpos com as moléculas do HLA. O mesmo mecanismo causa aterosclerose e a rejeição após uma infecção primária ou reativação do CMV.

2.6-3 Sexo do doador

O papel do doador e o sexo do receptor no desenvolvimento da DVE permanecem pouco compreendidos.

Mehra e al., estudando a influência entre o doador e o sexo do receptor na origem da DVE, utilizando a ecografia intravascular, concluíram que os receptores masculinos que receberam um enxerto feminino apresentam um alto grau de hiperplasia intimal detectada pelo ultra-som intravascular um ano após o transplante cardíaco.¹⁸ Para Muluag e al., o doador feminino representa um fator de maior mortalidade após o transplante.

2.6-4 Idade do Doador

A idade representa um elemento importante na escolha do doador e permanece classicamente inferior a 40 anos.

Se o estado de penúria de enxertos tornou-se um lugar comum, dentro de certas circunstâncias somos obrigados a ultrapassar esse limite, quando a necessidade da seleção de doadores mais idosos deverá ser feita com discernimento em razão do aumento do risco relativo de mortalidade no primeiro ano. A falência do enxerto é de grande

proporção nos pacientes que receberam um enxerto de um doador com mais idade, particularmente no primeiro mês após o transplante (idade 45-60 anos: 57,9%; idade abaixo de 35 anos: 41,7%)¹⁹

Os estudos apresentam resultados diversos. Certos autores não encontraram uma correlação significativa entre a idade do doador e a DVE. A equipe de Stanford encontrou um aumento do risco de desenvolvimento da DVE dos doadores com mais idade (mais de 35 anos) e os doadores jovens de menos de 35 anos.¹⁴

2.6-5 Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial é um fator comum nos pacientes transplantados particularmente após a introdução da Ciclosporina. Ela foi observada não somente nos receptores de um enxerto, mas também por outras indicações como no tratamento dos pacientes com doenças auto-imunes. Existem várias evidências do papel principal da Ciclosporina dentro da hipertensão que se desenvolve independente do sexo, raça, idade ou história primária de hipertensão. Os estudos não encontraram uma correlação entre a hipertensão e o desenvolvimento da DVE.²⁰

2.6-6 Tabagismo

O tabagismo é fortemente desencorajado nos pacientes transplantados, mas infelizmente um número significativo dos pacientes retomam o tabagismo. Os estudos não determinaram que o tabagismo seja um fator de risco significativo para o desenvolvimento da DVE.²¹

2.6-7 Diabetes

Depois de pouco tempo pacientes que são diabéticos foram submetidos a um transplante em número significativo. Segundo Johnson e al., nenhum estudo demonstrou uma correlação entre o diabetes e o desenvolvimento da DVE.¹⁴

2.6-8 Hiperlipidemia

O papel de aterogênese da hipercolesterolemia parece estar relacionado ao surgimento da DVE. Vários estudos foram realizados sobre a dislipidemia após o transplante. Os estudos demonstraram que uma hipercolesterolemia com um aumento de LDL colesterol e hipertrigliceridemia se desenvolve entre o 3-18 mês, após o transplante cardíaco. Os níveis de HDL colesterol são mais variáveis com alguns estudos

que não mostram nenhuma modificação, outros que mostram um aumento e outros que evidenciam um aumento precoce após o transplante com um retorno ao normal.

Grady e al. fizeram uma avaliação em uma série de 54 pacientes transplantados antes da intervenção, 1,2,3 anos após a cirurgia. Observaram um significativo aumento do colesterol sérico entre antes da cirurgia e 1 ano após. Os níveis do colesterol foram reduzindo gradualmente no decorrer de 3 anos após o transplante, quando chegaram a níveis quase normais. Uma tendência similar foi observada para os níveis de LDL colesterol dentro dessa população. Os triglicerídeos séricos também aumentaram entre antes da cirurgia e um ano após, mas houve um aumento persistente após 3 anos.

A causa da hiperlipemia pós transplante não foi determinada com exatidão. Os agentes imunossupressores utilizados após o transplante têm um papel no desenvolvimento da hiperlipemia. A Prednisona aumenta a produção hepática da apolipoproteína B. Nos pacientes transplantados renais, os níveis de colesterol e de triglicerídeos diminuía quando alternavam diariamente as doses dos esteróides e, de forma parecida para os transplantados cardíacos, os níveis de colesterol baixavam quando reduziam os esteróides.²²

As anomalias do perfil lipídico observadas no curso do tratamento com corticóides fizeram com que algumas equipes abandonassem o uso dos esteróides no tratamento de base imunossupressor.

2.6-9 Obesidade

A obesidade é um dos fatores de risco não imunes implicados no desenvolvimento da DVE.

Winters e col. concluíram que dentre 40 fatores de risco analisados, o índice de massa corpórea foi o melhor fator preditivo do espessamento luminal patológico. Eles também demonstraram que esse espessamento se faz de forma gradual e aumenta quando outros fatores de risco como o nível de colesterol total, triglicerídeos e as infecções são associados.³

Hauptman e col. encontraram uma correlação significativa entre o índice de massa corporal maior que 29 kg /m² e o aumento do espessamento intimal.¹³

Fatores de risco imunológicos

A correlação entre o desenvolvimento da DVE e os episódios de rejeição aguda ainda permanecem controversos. Vários estudos tentaram estabelecer uma relação entre os episódios de rejeição aguda e a DVE, mas eles são limitados em razão do seu caráter retrospectivo, do pequeno número de pacientes e porque são baseados nos critérios angiográficos de anormalidades coronarianas.

Gao et col. estudaram 126 transplantados cardíacos e não observaram correlação entre os episódios de rejeição independente do tipo histológico, do grau e gravidade associados ao desenvolvimento da DVE. Dentre todos os fatores de risco convencionais, somente os receptores mais idosos e a taxa de triglicerídeos, que era mais elevada nos pacientes com DVE, foi estatisticamente significativa.²³

Tratamento

As terapias utilizadas na intenção de retardar ou inibir o desenvolvimento da evolução da DVE associam uma combinação de medicamentos que tem sua ação sobre diferentes sítios.

Os bloqueadores dos canais de cálcio estão relacionados à inibição da agregação plaquetária com uma redução da liberação de PDGF.

Os inibidores da enzima de conversão podem alterar a história natural da DVE em função do seu papel sobre o desenvolvimento da proliferação intimal.

Schroder utilizou o Diltiazem e/ou um inibidor da enzima de conversão em 33 pacientes transplantados e, após um ano do transplante com ecografia intracoronária, observou que o desenvolvimento da DVE foi menor em relação ao grupo controle com uma redução do diâmetro luminal de 0.2 mm.

Esse estudo mostra o potencial efeito dos agentes farmacológicos sobre a proliferação intimal e sugere que, quando eles são utilizados precocemente, podem prevenir o desenvolvimento da DVE.

A decisão de reinscrever um paciente para o retransplante é muito difícil devido a grande penúria de doadores. Muitos centros como EUA e Canadá decidiram não mais inscrever pacientes

para o retransplante. O serviço de cirurgia cardíaca do Hospital La Pitié-Salpêtrière, de Paris, realizou cerca de 25 retransplantes até 1996, privilegiando os pacientes mais jovens com DVE e sem complicações graves do tratamento imunossupressor.²⁴

Geralmente, o grau de comprometimento coronariano é tão difuso que impede a indicação dos procedimentos habituais de revascularização como a angioplastia ou a revascularização do miocárdio.

A possibilidade do tratamento por revascularização do miocárdio é considerada uma intervenção de alto risco de mortalidade e os critérios de seleção são difíceis de serem estabelecidos.²⁵

Algumas lesões proximais podem ser tratadas por angioplastia, o que representa um caráter paliativo desse procedimento com bons resultados a médio prazo.

Todos os esforços para a descoberta de novas terapêuticas e técnicas de diagnóstico não invasivas devem ser encorajadas para reduzimos o risco do desenvolvimento da doença vascular do enxerto.

Referências bibliográficas:

1. Miller L., Kobashigawa J., Valentine H., Ventura H., Hauptman P., O'Donnell J. et al. The impact of ciclosporine dose and level on the development and progression of allograft coronary disease. *J.Heart Lung Transplantation* 1995; 14: s227-34
2. Thompson J.G. Production of severe atherome in a transplanted human heart. *Lancet* 1969; 2: 1088
3. Miller L. Long term complications of cardiac transplantation *Progress in Cardiovascular Diseases* vol XXXIII, 1991; 4: 229-82.
4. Young J., Smart F. Lowry , Kleiman N. Coronary angiography after heart transplantation: should perioperative study be the "gold standard". *J.Heart Lung Transplantation* 1992; 11: s65-8
5. Hosenpud J., Mauck K. , Hogan K. Cardiac allograft vasculopathy: IgM antibody responses to donor - specific vascular endothelium. *Transplantation* 1997; 63: 1602-606.
6. Gao S. Z., Schroeder J., Alderman E., Hunt J, Silverman J., et al. Clinical and laboratories correlate s of accelerated coronary arteries disease in the cardiac transplant patient. *Circulation* 1987: 76: (supl.V), 56-61.
7. Delcourt A., Mokni M., Italia F., Auriol M. aspect anatomopathologique du rejet du transplant cardiaque. *Grefe Cardiaque* 1996; chapitre 16: 110-25.
8. Cabrol C. Gandjbakhch I., Pavie A., Bors V., Cabrol A., Leger Ph. et al. *Grefe Cardiaque* 1996 ; chapitre: 9.
9. Balk A., Simoons M., Linden M., Feyter P., Mochtar B. Coronary artery disease after heart transplantation : timing of coronary arteriography. *J. Heart Lung Transplantation* 1993; 12: 89-99
10. Boissonat P., Morlet D., Loire R., Gare J.P., Gevigney G., Delaye J., Ninet J., Dureau G., Lorgeril M. Valeur de la coronariographie dans le diagnostique de la maladie des artères coronaires du greffon après transplantation cardiaque. *Archives Mal. Coeur* 1995; 88: 1007-11.
11. Keigh A.M., Valentine M.R., Hunt S., Schroeder J., Mcintosh N., Oyer. Impact of proximal or midvessel discrete coronary artery stenoses on survival after heart transplantation. *J. Heart Lung Transplantation* 1992; 11: 892-901.
12. Johnson J., Kobashigawa J. Quantitative analysis of transplant coronary disease with use of intracoronary ultrasound. *J. Heart Lung Transplantation* 1995; 14: S 198-202.
13. Hauptman P., Davis S., Miller L., Yeung A. and Multicenter Intravascular Ultrasound Transplant Study Group. The role of non immune risk factors in the development and progression of graft atherosclerosis: preliminary insights from a Multicenter Intravascular Ultrasound Study. *J. Heart Lung Transplantation* 1995; 14: S 238-42.
14. Johnson Maryl. Transplant coronary disease : non immunological risk factors. *J. Heart Lung Transplantation* 1992; 11: S 124-32.
15. Bidois J., Ladeia A., Vouhe P., Delogu A., Piechaud J.F., Sidi D. Facteur de risque de la maladie coronaire du greffon après transplantation cardiaque de l'enfant. *Arch. Mal. Du Coeur* 1994
16. Pahl E., Zales V., Friccker F., Adonizio L. Posttransplant coronary artery disease in children: a multicenter national survey. *Circulation* 1995; 90: II 56-60
17. Wechsler M.E., Giardina E-G., Sciacca R., Rose E., Barr M. Increased early mortality in women undergoing cardiac transplantation. *Circulation* 1995; 91: 1029-35
18. Mehra M., Stapleton D., Ventura H., Escobar A., Cassidy C. Influence of donor and recipient gender on cardiac allograft vasculopathy. *Circulation* 1994; 90 : II 78-82.
19. Pearson III R., Reed G., Bennett L., Keck, Hosenpud. Short and intermediate - term implications of using older donors for heart transplantation. *Transplantations Proceedings* 1997; 29: 593-4.

20. Sharples L.D., Caine N., Mullins P. Risk factors analysis for the major hazards following heart transplantation – rejection , infection and coronary occlusive disease. *Transplantation* 1991; 52: 244-52.
21. Uretsky B., Muralis S., Sudhakar R., Rabin B., Anne Lee M.S., Griffih B. *Circulation* 1987; 76: 827-34
22. Lake K., Reutzel T., Pritzker M., Jorgensen C., Emery R. The impact of steroid withdrawal on the development of lipid anomalies and obesity in heart transplant recipients. *J. Heart Lung Transplantation* 1993; 12: 580-89.
23. Gao S-Z., Schroeder J., Hunts S., Valantine H., Hill I., Stinson E. Influence of graft rejection on incidence of accelerated graft coronary artery disease: a new approach to analysis. *J. Heart Lung Transplantation* 1993: 12: 1029-35.
24. Pavie A., Dorent R., Shira B., Leger P., Bors V., Nataf P. Retransplantation cardiaque: l'expérience de La Pitié. *Les Journées de La Pitié* 1996; 90-6 R&J Editions Medicales.
25. Copeland J., Sethi G., Butman S., Arabia F. Surgical treatment of graft atherosclerosis in cardiac transplant recipients: a seven year experience. *Les Journées de la Pitié*; 55-58 R&J Editions Medicales.