

Achados histológicos em 48 pacientes transplantados do fígado: biópsias do enxerto pós-reperfusão (tempo zero) e de três a 15 dias pós-transplante

Recebido em 07/01/02
Aceito para publicação em 25/03/02

Histological findings in 48 liver transplants: biopsies after reperfusion (time zero) and three to 15 days after transplantation

Alexandre Fonseca de Castro¹
Lúcia Porto Fonseca de Castro²
Virginia Hora Rios Leite³
Eduardo Paulino Júnior⁴
Agnaldo Soares Lima⁵
Luciana Gazzola⁶
Nivaldo Hartung Toppa³

Rio de Janeiro, v. 38, n. 4, p. 301-306, 2002

301

Journal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial

unitermos

Transplante de fígado
Rejeição aguda
Endotelialite portal
Agressão ductal

resumo

Introdução: As relações entre a morfologia do enxerto transplantado e a do período pós-transplante são importantes no acompanhamento dos pacientes e no direcionamento dos tratamentos instituídos. **Objetivo:** Analisar os achados histológicos do enxerto hepático em biópsias realizadas pós-reperfusão (tempo zero) e naquelas realizadas de três a 15 dias pós-transplante. **Materiais e métodos:** Noventa e seis biópsias de 48 pacientes foram selecionadas por terem sido colhidas no tempo zero (pós-reperfusão) e no período compreendido entre o terceiro e o 15º dia pós-transplante, com identificação das lesões hepatocitárias degenerativas, necrose e atividade inflamatória. As biópsias pós-transplante foram ainda graduadas quanto ao índice de atividade de rejeição (IAR), segundo o consenso de Banff. **Resultados:** Os achados histopatológicos mais freqüentes nas biópsias pós-reperfusão foram de degeneração hidrópica discreta (acometimento de até 50% dos hepatócitos) em 87,5% dos casos e necrose focal intralobular (lítica, apoptose) presente em 75% dos pacientes, em graus variáveis. Nas biópsias realizadas pós-transplante encontrou-se degeneração hidrópica discreta também em 87,5% dos casos e rejeição aguda em 38 (79,2%) pacientes. Nestas biópsias com rejeição aguda, chamou atenção a intensidade da agressão a ductos biliares em grau moderado (2) e acentuado (3) presentes em 42,1% dos casos, enquanto a endotelialite portal, nestas mesmas intensidades, ocorreu em 21,05%. **Conclusão:** Nossos dados evidenciaram lesões relacionadas à preservação (lesões do tipo *harvesting*) nas biópsias pós-reperfusão. As biópsias pós-transplante revelaram índice de rejeição morfológica na maioria dos casos, como evidenciado na literatura, destacando-se aqui a intensidade da agressão a ductos biliares.

abstract

Introduction: The morphology of the donor graft and of the post-transplant period are important in the follow-up and management of liver transplanted patients. **Objective:** Analyse the morphological findings of the liver graft in post-reperfusional biopsies (time zero) and in biopsies taken three to 15 days after transplantation. **Materials and methods:** Ninety six (96) biopsies of forty eight (48) patients were selected for being performed in time zero (after reperfusion) and in the period between the 3rd and the 15th day after transplantation, with identification of degenerative findings, necrosis and inflammatory activity. The post-transplantation specimens were also graduated using the Rejection Activity Index (RAI), according to the Banff consensus. **Results:** The most common findings in time-zero biopsies were discrete hepatocyte ballooning (up to 50% of hepatocytes) in 87.5% of cases and intralobular focal necrosis (lytic, apoptosis) seen in 75% of the patients. In biopsies taken after transplantation mild hepatocyte ballooning was also seen in 87.5% of the cases. Acute rejection was seen in 38 (79.2%) of these biopsies. Moderate (2) and intense (3) bile-duct damage was present in 42.10% of the post-transplant biopsies with acute rejection, while portal endotelialitis at the same degree of intensity was present in 21.05% of these cases. **Conclusion:** Our findings reveal preservation related findings ("harvesting") in time zero biopsies. Acute rejection was seen in most cases of post-transplant specimens, according to the literature, with emphasis to the intensity of bile-duct damage.

key words

Liver transplantation
Acute rejection
Portal endotelialitis
Bile-duct damage

1. Aluno do 5º ano do curso de graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).
2. Professora assistente do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG.
3. Professor adjunto do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG.
4. Professor assistente do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG.
5. Professor assistente do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG; coordenador do Grupo de Transplantes de Órgãos do Serviço GEN - CAD do Hospital das Clínicas da UFMG.
6. Aluna do 6º ano de graduação da Faculdade de Medicina da UFMG. Trabalho realizado no Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG e no Laboratório Análise, em Belo Horizonte, Minas Gerais. Trabalho apresentado no XXIII Congresso Brasileiro de Patologia (apresentação oral) realizado em Salvador no período de 6 a 10 de junho de 2001.

Introdução

O transplante hepático é hoje um procedimento difundido em todo o mundo para o tratamento de grande número de doenças do fígado. O aprimoramento da técnica cirúrgica, o surgimento de novos medicamentos imunossuppressores e de métodos eficazes de conservação de órgãos e a melhor compreensão dos fenômenos imunológicos contribuíram de forma significativa para a redução das taxas de complicações e para o aumento da sobrevida dos pacientes transplantados (9). De fundamental importância é a análise histopatológica no transplante, útil na avaliação da viabilidade do órgão, na monitorização terapêutica e na avaliação de possíveis complicações (5, 7, 8). A biópsia pós-reperfusão (tempo zero) permite avaliar o grau de lesões que ocorrem desde a morte encefálica do doador até o final da cirurgia do receptor (lesões de preservação), servindo como parâmetro comparativo para biópsias subsequentes, além de possibilitar a avaliação prognóstica do enxerto. As biópsias hepáticas no período pós-transplante são úteis na identificação de complicações e no diagnóstico diferencial entre elas, sendo importantes no acompanhamento e direcionamento dos tratamentos instituídos. As relações entre os achados pós-reperfusão (tempo zero) e os do período pós-transplante são, portanto, essenciais na abordagem do paciente transplantado.

Objetivo

O objetivo do presente trabalho é analisar os achados histológicos de biópsias hepáticas que foram realizadas no tempo zero (pós-reperfusão) e os achados morfológicos do fígado do terceiro ao 15º dia pós-transplante. As biópsias pós-transplante foram ainda analisadas semiquantitativamente, de acordo com o esquema de Banff (4).

Materiais e métodos

Noventa e seis biópsias hepáticas de 48 pacientes transplantados de fígado foram selecionadas no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e do Laboratório Analys, em Belo Horizonte, por terem sido colhidas no tempo zero (pós-reperfusão) e no período compreendido entre o terceiro e o 15º dia pós-transplante. Rotineiramente, a segunda biópsia é realizada no sétimo dia pós-transplante, conforme protocolo existente no serviço. Todavia esta variação entre o terceiro e o 15º dia

se dá em virtude de intercorrências clínicas e/ou da disponibilidade do serviço de transplantes na execução do procedimento. As biópsias foram realizadas com agulha do tipo Hepafix 14G por um dos membros do serviço de transplantes. Os fragmentos de fígado obtidos foram fixados em solução de formol tamponado a 10% por um período mínimo de três horas e processados conforme as técnicas histológicas de rotina até a inclusão em parafina. Foram feitos vários cortes histológicos com 3mm a 5mm de espessura, corados por hematoxilina e eosina e tricrômico de Gomori. As lâminas foram analisadas sem o conhecimento do tempo de realização da biópsia. A análise foi feita com protocolo que considerou as lesões hepáticas gerais (degeneração hidrópica, esteatose, diferentes tipos de necrose hepatocelular e inflamação), sendo estas graduadas em discretas (acometimento de até 50% dos hepatócitos), moderadas (acometimento de 50% a 75% dos hepatócitos) ou acentuadas (acometimento de mais de 75% dos hepatócitos). A caracterização de rejeição celular aguda (RCA) nas biópsias pós-transplante considerou a presença de no mínimo duas da tríade das lesões descritas (10) (inflamação portal mista com predomínio de células mononucleadas, contendo células blásticas, neutrófilos e frequentemente eosinófilos; lesão de ducto biliar; endotelialite portal ou de vênula hepática terminal), sendo que estes achados foram analisados e pontuados empregando-se o índice de atividade de rejeição (IAR) do Consenso Internacional de Banff (3, 4). Aquelas biópsias pós-transplante em que os achados histopatológicos levaram à suspeita de outro evento predominante que não a rejeição aguda foram reanalisadas. Os critérios utilizados para selecionar estas biópsias foram a presença de agressão ductal por infiltrado predominantemente neutrofílico e sem endotelialite, ou a presença de necrose panacinar. Estas biópsias, ao contrário daquelas em que a rejeição aguda é o único evento, ou pelo menos o predominante, são especialmente difíceis de serem classificadas pelo índice de atividade de rejeição, já que outras complicações (bilíares, por exemplo) podem mostrar alterações semelhantes às incluídas no esquema de classificação.

Resultados

Tempo zero (pós-reperfusão)

Os achados histológicos nas biópsias do tempo zero estão representados na **Tabela 1**. As alterações histológicas nestas biópsias foram de grau discreto a moderado. A degeneração hidrópica dos hepatócitos esteve presente

Tabela 1**Achados histopatológicos nas 48 biópsias realizadas no tempo zero (pós-reperfusão) dos pacientes submetidos a transplante hepático**

Tipos de lesão	Grau					
	Ausente		Discreto		Moderado	
	n	%	n	%	n	%
Degeneração hidrópica	1	2,1	42	87,5	5	10,4
Esteatose macrovacuolar	31	64,6	17	35,4	0	0
Esteatose microvacuolar	27	56,2	19	39,6	2	4,2
Necrose focal	12	25	33	68,7	3	6,3
Necrose confluyente focal	47	97,9	1	2,1	0	0
Necrose em zona 3	44	91,7	4	8,3	0	0
Infiltrado inflamatório portal	25	52,1	23	47,9	0	0
Infiltrado inflamatório lobular	11	22,9	35	72,9	2	4,2
Colestase intracelular	35	72,9	12	25	1	2,1
Colestase intracanalicular	47	97,9	1	2,1	0	0

Grau discreto = acometimento de até 50% dos hepatócitos; grau moderado = acometimento de 50% a 75% dos hepatócitos; grau acentuado = acometimento de mais de 75% dos hepatócitos.

em 47 biópsias, sendo discreta em 42 casos (87,5%) e moderada em cinco (10,4%). A esteatose hepática, tanto macrovacuolar como microvacuolar (distribuída principalmente nas zonas 2 e 3 do ácino), foi evidenciada em grau discreto em 17 (35,4%) e 19 (39,6%) das biópsias, respectivamente. Em apenas dois casos a esteatose comprometia 50% a 75% dos hepatócitos, sendo de padrão microvacuolar. A necrose focal de hepatócitos foi achado frequente (75%), predominando a de grau discreto (68,7% das biópsias). De um modo geral, em correspondência a estes focos de necrose, havia um infiltrado inflamatório de células polimorfonucleares também discreto (72,9% das biópsias). A necrose de hepatócitos perivênula hepática terminal (zona 3) ocorreu em apenas quatro casos (8,3%). A colestase intracelular foi vista em 25% dos casos, com predomínio também na zona 3. Em um caso havia colestase intracanalicular discreta pericentrolobular. Em 23 biópsias (47,9%) havia infiltrado inflamatório portal misto de grau discreto, de células polimorfo e mononucleares.

Três a 15 dias pós-transplante

A rejeição celular aguda foi observada em 38 (79,2%) biópsias pós-transplante. Aplicando-se o IAR de Banff (3) a estas biópsias (**Tabela 2**) verificou-se que 27 (71,05%) apresentaram rejeição discreta (IAR menor que 6); oito (21,05%), rejeição moderada (IAR 6 e 7); e três (7,89%), rejeição acentuada (IAR 8 e 9). Entre estas biópsias em que a rejeição aguda foi o evento predominante, a endotelialite portal e a agressão ductal pelo infiltrado inflamatório

Índice de atividade de rejeição (IAR) nas biópsias hepáticas pós-transplante dos pacientes em que a rejeição celular aguda estava presente**Tabela 2**

IAR	n	%
2	7	18,42
3	6	15,79
4	4	10,52
5	10	26,32
6	4	10,52
7	4	10,52
8	3	7,89
9	0	0

tiveram intensidade variável, como pode ser observado na **Tabela 3**. A endotelialite portal foi identificada (em graus variáveis) em 32 (84,2%) dos 38 pacientes, sendo de grau moderado ou acentuado em oito (21,05%). A agressão ductal pelo infiltrado inflamatório ocorreu em 34 (89,47%) destes pacientes, sendo de grau moderado ou acentuado em 16 (42,10%).

Em dez (20,8%) das 48 biópsias, a rejeição aguda não esteve presente ou não foi o evento predominante (critérios de seleção já discutidos na seção *Materiais e Métodos*): cinco (10,42%) mostraram apenas alterações inespecíficas compatíveis com lesões do tipo *harvesting*, com degeneração hidrópica, esteatose macrovacuolar e

Tabela 3**Endotelialite portal e agressão ductal encontradas nas biópsias hepáticas com rejeição celular aguda**

Grau	Endotelialite portal		Agressão ductal pelo infiltrado	
	n	%	n	%
Ausente	6	15,79%	4	10,53%
Discreto	24	63,16%	18	47,37%
Moderado	7	18,42%	12	31,58%
Acentuado	1	2,63%	4	10,52%

esteatose microvacuolar em graus semelhantes aos observados no tempo zero; quatro (8,33%) evidenciaram necrose panacinar, compatível com alteração de caráter isquêmico; um apresentou inflamação portal predominantemente neutrofílica com agressão ductal pelo infiltrado e colestase intracelular e intracanalicular, sem nenhum grau de endotelialite, quadro compatível com complicação biliar sem rejeição aguda. Os achados histológicos nas 48 biópsias pós-transplante, sem discriminação por diagnóstico, estão agrupados na **Tabela 4**.

Discussão

A biópsia hepática é um exame importante na propedêutica de monitoramento do fígado transplantado. Nos grandes centros de transplante a biópsia é feita de acordo com um protocolo preestabelecido (12). No Hospital das Clínicas da UFMG realiza-se a biópsia hepática logo após a reperusão do órgão (tempo zero) e no sétimo dia pós-transplante. Todavia ela pode ser feita em qualquer momento em que o paciente apresente manifestações clínicas e/ou alterações laboratoriais da função hepática. A avaliação histológica da biópsia no tempo zero permite não somente identificar alterações preexistentes no fígado do doador, como também as decorrentes da preservação do órgão, servindo ainda como parâmetro para análise das biópsias subseqüentes. No presente trabalho pode-se constatar que, no tempo zero, as 48 biópsias hepáticas apresentaram como lesões mais freqüentes: degeneração hidrópica de hepatócitos, esteatoses macro e microvacuolar, agregados intralobulares de neutrófilos, necrose hepatocelular focal e colestase intracitoplasmática. Estas

Tabela 4**Achados histopatológicos nas 48 biópsias realizadas entre o terceiro e o 15º dia pós-transplante dos pacientes submetidos a transplante hepático**

Tipos de lesão	Grau							
	Ausente		Discreto		Moderado		Acentuado	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Degeneração hidrópica	4	8,3	42	87,5	2	4,2	0	0
Esteatose macrovacuolar	32	66,7	15	31,2	1	2,1	0	0
Esteatose microvacuolar	32	66,7	13	27,1	3	6,2	0	0
Necrose focal	3	6,3	40	83,3	5	10,4	0	0
Necrose em saca-bocados	36	75,0	10	20,8	2	4,2	0	0
Necrose confluyente focal	41	85,4	7	14,6	0	0	0	0
Necrose em zona 3	39	81,2	8	16,7	1	2,1	0	0
Necrose em zona 3 com pontes ocasionais	45	93,7	2	4,2	1	2,1	0	0
Necrose em zona 3 com múltiplas pontes	47	97,9	1	2,1	0	0	0	0
Necrose panacinar ou multiacinar	44	91,7	0	0	4	8,3	0	0
Infiltrado inflamatório portal	4	8,3	19	39,6	25	52,1	0	0
Infiltrado inflamatório lobular	4	8,3	38	79,2	6	12,5	0	0
Colestase intracelular	4	8,3	34	70,8	10	20,8	0	0
Colestase intracanalicular	10	20,8	23	47,9	15	31,3	0	0
Endotelialite portal	14	29,2	26	54,2	7	14,6	1	2,1
Endotelialite de vênula hepática terminal	30	62,5	13	27,1	5	10,4	0	0
Agressão ductal pelo infiltrado inflamatório	10	20,8	20	41,7	14	29,2	4	8,3
Degeneração de células ductais	14	29,2	22	45,8	11	22,9	1	2,1
Necrose do epitélio ductal	36	75	11	22,9	1	2,1	0	0

Grau discreto = acometimento de até 50% dos hepatócitos; grau moderado = acometimento de 50% a 75% dos hepatócitos; grau acentuado = acometimento de mais de 75% dos hepatócitos.

alterações foram semelhantes à descritas na literatura (6-8, 10) e, em sua maioria, discretas e localizadas na zona 3 do ácino hepático. É possível que estas alterações se desenvolvam desde a fase agônica do doador até o momento de implantação e reperfusão do órgão (8). A degeneração hidrópica, a esteatose microvesicular e a colestase são denominadas lesões de preservação (lesões do tipo *harvesting*). Usualmente são decorrentes da isquemia a que o fígado é submetido, porém outros fatores como as drogas utilizadas e toxinas também podem causá-las (8, 10, 11). Os agregados intralobulares e portais de neutrófilos observados em 77,08% das biópsias são atribuídos à manipulação do órgão durante o procedimento, sendo esta alteração denominada "hepatite cirúrgica" (8). As alterações descritas no tempo zero são reversíveis e em geral desaparecem uma semana após o transplante. Todavia estas lesões, quando mais intensas, podem levar à disfunção grave ou ao não-funcionamento do fígado enxertado (5). A esteatose macrovacuolar foi discreta e esteve presente em 17 casos (35,42%). É possível que este achado já estivesse presente no fígado do doador antes da retirada do órgão, uma vez que sua patogênese envolve múltiplos fatores. A presença de esteatose macrovacuolar no fígado do doador deve ser quantificada, pois os grandes vacúolos de gordura interferem na perfusão do órgão (6). Admite-se também que os lípidos intracelulares podem ativar fosfolipases com formação de radicais livres, exacerbando qualquer lesão de reperfusão (6). Um fígado com esteatose macrovacuolar comprometendo 60% a 70% dos hepatócitos não deve ser utilizado, uma vez que é grande o risco de não-funcionamento do enxerto (8). As biópsias realizadas entre o terceiro e o 15º dia pós-transplante apresentaram rejeição celular aguda em 38 casos (79,2%), a maioria de grau discreto (71,05%). A RCA é um evento muito freqüente no transplante hepático, sendo diagnosticada em cerca de 70% dos casos no primeiro mês pós-transplante (10). O diagnóstico histológico de RCA é baseado na seguinte tríade: infiltrado inflamatório portal misto, com predomínio de linfócitos ativados (blastos), neutrófilos e eosinófilos; endotelialite das veias portais e/ou hepáticas terminais; lesões do epitélio ductal (Figura 1). Para o diagnóstico de RCA é necessária obrigatoriamente a presença de pelo menos dois destes achados. Uma vez caracterizado, aplica-se o sistema de Banff (4) para a sua graduação. A evidência de RCA é muito importante, pois ela pode ser controlada com o uso de imunossupressores. Entre os achados histológicos que compõem a tríade diagnóstica de RCA, o infiltrado inflamatório portal é o *hallmark*, e esteve presente em 44

casos (91,7%). A endotelialite em graus variáveis foi observada em 32 casos (84,21%), e a lesão ductal, em 34 (89,47%). Estas alterações em graus moderado a acentuado foram observadas nos ductos biliares em 16 casos (42,1%) e nos vasos portais, em oito (21,05%). A maior intensidade destas lesões ductais pode ser atribuída à concomitância de outros eventos, como a isquemia arterial e/ou complicações biliares (7, 10). O seguimento desses pacientes, acompanhado de tratamento imunossupressor e de exames complementares, poderá dizer se a lesão ductal é de fato devida apenas à rejeição. Apesar de encontrarmos uma alta freqüência de lesão ductal, a endotelialite é o achado mais específico da RCA (10). Apesar disso, deve-se ficar atento para não superestimá-la, uma vez que, para o diagnóstico de endotelialite, há a necessidade de linfócito ocupar o espaço subendotelial, de modo que estas células e o endotélio façam protrusão para a luz vascular (Figuras 2 e 3). Em suma, a incidência de eventos concomitantes à rejeição que exacerbam a lesão ductal, a superestimação da endotelialite e outras dife-

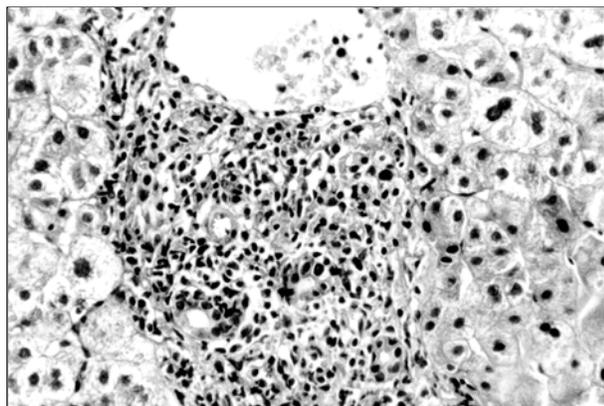


Figura 1 – Infiltrado inflamatório portal misto, endotelialite e agressão ductal: tríade da rejeição celular aguda (400x)

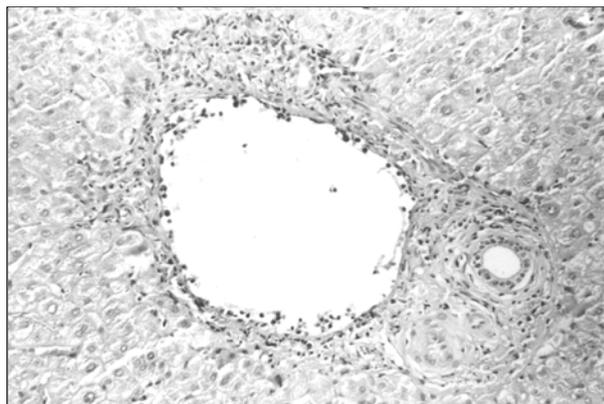


Figura 2 – Endotelialite portal: notar linfócitos ocupando o espaço subendotelial fazendo saliência para a luz do vaso (200x)

renças em critérios utilizados na graduação das lesões podem contribuir para a variação na intensidade dos achados de RCA encontrados na literatura (2, 10). A presença de outras alterações encontradas nas biópsias realizadas entre o terceiro e o 15º dia pós-transplante como esteatose, degeneração hidrópica, necrose hepatocelular focal e colestase foi discreta e, possivelmente, secundária à preservação do órgão.

Conclusão

A biópsia hepática no tempo zero (pós-reperusão) mostrou-se importante na detecção de lesões preexistentes no fígado do doador e de lesões relacionadas à preservação (lesões do tipo *harvesting*). No presente trabalho, estas lesões foram discretas e semelhantes às descritas na literatura. As biópsias hepáticas do terceiro ao 15º dia pós-

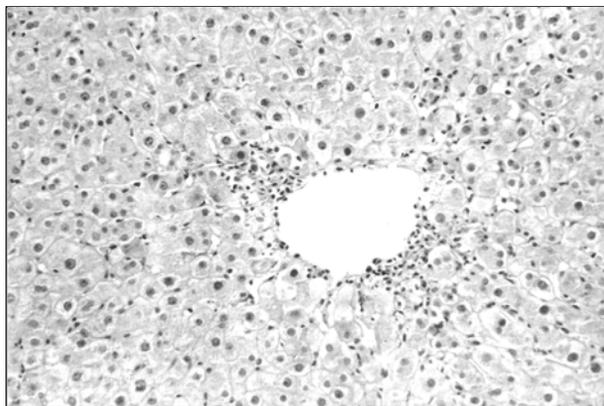


Figura 3 – Endotelialite em vênula hepática terminal (200x)

transplante mostraram, em sua maioria, lesões de rejeição celular aguda. A endotelialite e a lesão ductal estiveram presentes na maior parte das biópsias em proporções semelhantes, porém a lesão ductal foi mais intensa.

Referências

- Demetris, A.J. Acute liver allograft rejection and its differential diagnosis pathology. In: Blommer J. R., Goodman Z. D., Ischak K.G. (eds.) Clinical and pathological correlations in liver disease: approaching the next millennium. *The Armed Forces Institute of Pathology, The American Registry of Pathology, The American Association for the Study of Liver Diseases*, 1998, p. 108-21.
- Demetris, A.J. et al. Intraobserver and interobserver variation in the histopathological assessment of liver allograft rejection. *Hepatology*, 14(5): 751-5, 1991.
- Demetris, A.J. et al., for the International Working Party. Terminology for hepatic allograft rejection. *Hepatology*, 22(2): 648-54, 1995.
- Demetris, A.J. et al. Banff schema for grading liver allograft rejection: An international consensus document, 25(3): 658-63, 1997.
- Gayotto, L.C.C. & Mello E. S. *Patologia hepática*. Hand out, Curso Curto (CC14), XXII Congresso Brasileiro de Patologia, 1999.
- Lemasters, J.J.; Bunzendahl, H. & Thurman, R.G. Preservation of the liver. In: Maddrey, W.C.; Schiff, E.R. & Sonell, M.F. (eds.) *Transplantation of the Liver*. 3. ed. Lippincott: Williams & Wilkins, 2001, p. 250-3.
- Ludwig, J. & Lefkowitz, J.H. Histopathology of the liver following transplantation. In: Maddrey, W.C.; Schiff, E.R. & Sonell, M.F. (eds.) *Transplantation of the Liver*. 3. ed. Lippincott: Williams & Wilkins, 2001, p. 229-50.
- Portmann, B. & Koukoulis, G. Pathology of the liver allograft. *Curr. Top. Pathol.*, 92: 61-105, 1999.
- Schafer, D.F. Looking back, looking forward. In: Maddrey, W.C.; Schiff, E. R. & Sonell, M. F. (eds.) *Transplantation of the liver*. 3rd ed. Lippincott: Williams & Wilkins, 2001, p. 1-3.
- Snover, D.C. Problems in the interpretation of liver biopsies after liver transplantation. *Am. J. Clin Pathol.*, 13(1): 31-8, 1989.
- Snover, D.C. et al. Acute rejection in human liver grafts: A comparative study of cases maintained on azathioprine and prednisone versus ciclosporine A and low-dose steroids. *Hum. Pathol.*, 19(9): 1036-42, 1988.
- Wight, D.G.D. Aspects of liver transplant pathology with emphasis on rejection and its mechanisms. *J. Clin. Pathol.*, 47(4): 296-9, 1994.

Endereço para correspondência

Lúcia Porto Fonseca de Castro
Rua Cláudio Manoel 99/101
Bairro Funcionários
CEP 30140-100 – Belo Horizonte-MG
e-mail: lupatol@terra.com.br
lecoar@hotmail.com