

PATOGENIA DE LA INFECCIÓN Y ENFERMEDAD CHAGÁSICA

Dr. E. Manzullo

Uno de los aspectos notables de la Enfermedad de Chagas, es la aparente discrepancia entre lo encontrado en la fase aguda, con un frecuente compromiso cardíaco, generalmente autolimitado y con expresión clínica que puede ser escasa o nula, con un cuadro histológico de una miocarditis con extensas manifestaciones infiltrativas y exudativas, acompañada de la presencia del parásito en las lesiones y la circulación. Seguida de una fase de latencia, y eventualmente la posterior aparición de una fase crónica, que puede ser grave y hasta mortal, caracterizada por la escasez del parásito y un cuadro histológico inespecífico, en que predomina la fibrosis. (Laranja:1)

Explicar esta secuencia demandó el esfuerzo de numerosos investigadores, la formulación de diversas hipótesis, y por lo tanto la existencia de una controversia científica que aún continúa.

Las primeras concepciones hacían hincapié en la destrucción mecánica de las células nobles, como mecanismo patogénico; posteriormente se postuló la existencia de una toxina para explicar hechos como el observado por Vianna (2) en 1911, quien describe la multiplicación del parásito dentro de una célula, que mientras se mantiene íntegra no está rodeada de reacción inflamatoria, la que sí ocurre al romperse el pseudo quiste y liberarse los parásitos, con afectación de los tejidos vecinos.

Más recientemente se consideró la existencia de diversos mecanismos inmunológicos, cuya participación puede inferirse, si bien no está definitivamente definida su naturaleza ni su importancia.

En 1929, Magarinos Torres (3), formuló la hipótesis de que en la génesis de la cardiopatía había fenómenos de alergia, de reacción modificada como respuesta a fracciones del T. Cruzi, concepto posteriormente seguido por Mazza y Jörg (4,5,6,7).

Sabemos que tanto en humanos como en animales, aparecen anticuerpos circulantes que se identifican mediante diversas técnicas (ej.: Inmunofluorescencia). No obstante el papel de los anticuerpos circulantes en la protección y resistencia a la enfermedad son controvertidos, al igual que el posible efecto protector del inmunosuero de chagásicos, que no sería capaz de proteger a animales de experimentación ante una inyección de Tripanosomas.

La inmunosupresión inducida experimentalmente en animales, provoca el aumento de la parasitemia, del parasitismo en los tejidos y la mortalidad (8). Tenemos como hechos que avalan la participación de la inmunidad medida por células, estudios que demuestran que con linfocitos esplénicos de cobayos infectados por una cepa avirulenta, al ser transferidos a otros cobayos se les confería protección ante clases de T.cruzi altamente virulentos (9).La aparición de HIV demostró tristemente la reagudización de la enfermedad de Chagas en pacientes crónicos.

La participación de los macrófagos se demuestra con el bloqueo o la estimulación del SRE, que lleva a una exacerbación de la infección, o a un momento de la resistencia misma, respectivamente, este estudio realizado en cobayos sugiere que los macrófagos tienen un rol en los mecanismos de protección (9).

También ha sido postulada la posibilidad de que las fibras miocárdicas destruidas liberarían antígenos, los que provocarían la formación de anticuerpos contra el miocardio. Según esta teoría las consecuentes reacciones de autoagresión darían por resultado la cronificación del proceso.

Patricio Cosío detectó en suero de pacientes con infección chagásica anticuerpos que reaccionaban contra células endocárdicas (E), intersticio (I), y vasos (V), de allí el nombre de Anticuerpo anti EVI (10).

Mucho se investigó sobre la jerarquía de estos anticuerpos en relación al esclarecimiento de la fisiopatología, e incluso la posible y precoz detección de la cardiopatía. Esto último no pudo ser confirmado. También se señala que este anticuerpo es de reactividad cruzada, no siendo por lo tanto específico para la Tripanosomiasis Americana.

Trezza (11) señaló la presencia de anticuerpos antimiocárdicos por medio de reacciones de inmunofluorescencia indirecta, en sueros de chagásicos crónicos, comparando los resultados con un grupo de individuos sanos y otro grupo que fuera sometidos a cirugía de reparación de valvulopatías. Encontró anticuerpos en el 32,8 % de los chagásicos, el 56,2 % de los operadores y el 6% de los sanos. Lo que no pudo establecer es el verdadero rol que estos anticuerpos provocan en la patogenia de la enfermedad, ya que pueden ser tanto causa como consecuencia del proceso.

Santos Bush y Texeira (12) demostraron que linfocitos sensibilizados de partículas antigénicas de *T. cruzi*, son capaces de destruir fibras miocárdicas, poseedoras de un antígeno cruzado con el *T. Cruzii*. La reacción es órgano específica, ya que estos linfocitos no actúan sobre células, como las renales, por ejemplo. Para estos autores, este hecho probado *in vitro* sería la base del proceso que lleva a las manifestaciones crónicas. Una secuencia probable sería la siguiente: Una reacción de hipersensibilidad destruye fibras miocárdicas, las que liberarían un antígeno que sensibilizaría a linfocitos, que reaccionando contra el miocardio perpetúan la secuencia de destrucción celular.

Köeberle (13) sostuvo la teoría de la denervación chagásica, la que tiene el atractivo de explicar la patogenia de los megas tanto como la de la cardiopatía crónica. Para este autor la destrucción neuronal, ocurrida en la fase aguda, lleva a los trastornos cardíacos por falta del control nervioso del órgano. Sostiene que los hallazgos más importantes como la dilatación, hipertrofia, miocitosis y posterior fibrosis y los aneurismas son debidas a la falta de adaptación del órgano a los requerimientos instantáneos. Desecha la posibilidad de que los aneurismas sean causados por hipoxia, la que sería solo un coadyuvante y no un factor esencial. A la pérdida del equilibrio entre los tonos vagal y simpático se agrega la hipersensibilidad de las estructuras denervadas a los mediadores químicos. En apoyo a esto menciona la posibilidad de provocar aneurismas de punta de animales de experimentación por medio de la inyección de catecolaminas. Reconoce, además, que la patogenia de la

cardiopatía es más compleja que la de los megas, necesitándose estudios adicionales para aclararla.

En resumen, la destrucción neuronal, cuyo mecanismo es desconocido, ocurre en la fase aguda, constituyendo las manifestaciones tardías, secuelas de aquella destrucción. Por eso considera que el porvenir del chagásico se decida en la fase aguda, lo que implica que la actitud terapéutica lógica consiste en evitar o acortar esa etapa.

Podemos concluir señalando que existe un proceso inflamatorio local (cardíaco), inicialmente frondoso que luego se perpetúa en menor escala afectando miofibrillas, sistema exito-conductor y ganglios nerviosos. El mecanismo de agresión directa nos resulta muy difícil de desechar, mientras aceptamos la presencia de parásitos en el infectado crónico, demostrados directamente por xenodiagnóstico o cultivo, o bien indirectamente por reacciones serológicas. Sin embargo no pueden descartarse mecanismos hiperérgicos ni autoinmunes agregados. En cuanto a la vasculitis, tan discutida, y dado que los vasos tienen una función esencial en la inflamación, resulta dificultoso saber si son efecto o causa de las lesiones perivasculares observadas.

Debemos tener en consideración que cualquiera que fuere la causa que provoca la destrucción de algunas células cardíacas, las restantes quedan sometidas a un mayor esfuerzo con la consiguiente hipertrofia compensadora. En el transcurso del tiempo puede existir una disfunción contráctil de las fibras hipertróficas, con insuficiencia y dilatación del miocardio.

Si las miofibrillas continúan siendo dañadas o destruidas y en especial si existe una alteración en la microcirculación, el proceso puede acelerarse al disminuir el número de fibras funcionalmente útiles.

Factor S.M. (14), estudiando la microcirculación con partículas de silastic en animales de experimentación (en variadas miocardiopatías) encuentra que el espasmo vascular esta presente en forma frecuente y precoz. Este mecanismo de progresiva y lenta descompensación puede adicionarse a cualquiera de los procesos descriptos. La confirmación del espasmo vascular o coronaritis son de muy especial interés en la cardiopatía chagásica, por las posibilidades terapéuticas que implican.

En la interacción huésped-parásito, los tópicos enunciados pueden variar cuantitativamente de un individuo a otro, dando como resultado respuestas distintas. Es decir, si suponemos que la infección se desarrolla con agresión directa, hiperergia, autoinmunidad, etc., vamos a encontrar que en algunos individuos predomina más un mecanismo que otro.

Para ser más claros tomaremos como ejemplo la difteria: En primer lugar recordamos que existen individuos con *Corynebacterium diphtheriae* en fauces que no se infectan teniendo o no defensas específicas. También podemos recordar que la miocarditis no la padecen todos y que la veloplejía u otros trastornos neurológicos pueden estar presentes independientemente de la miocarditis. El paciente puede morir por un croup o por miocarditis sin que la presencia de un mecanismo de agresión presuponga la existencia del otro. Sin embargo el bacilo actúa en forma

mecánica generando las clásicas pseudomembranas y por su poderosa exotoxina a distancia provocando miocarditis, agresiones neurológicas, etc.

Puede ser que en la infección chagásica siendo el *T. cruzi* un microorganismo complejo provoque en el huésped respuestas sumamente variadas, dependientes tanto del parásito como del huésped.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Vianna en 1911 (2) describe la existencia, en la etapa aguda de una verdadera pancarditis con exudado linfopasmocitario, neutrófilo y eosinofílico.

Se encuentran gran cantidad de parásitos formando nidos de amastigotes. La célula miocárdica puede estar entera con parásitos en su interior, o rota, rodeada de gran inflamación. Las fibras no parasitadas presentan lesiones intracelulares. El sistema de conducción no escapa a la agresión, padeciendo las alteraciones descritas. La frecuente destrucción de plexos nerviosos explican la probable denervación cardíaca.

CARDIOPATÍA

La anatomía patológica en la cardiopatía crónica se caracteriza por la dilatación de las cavidades, siendo frecuente el hallazgo de trombos murales principalmente en ventrículo izquierdo. Existe también cierta hipertrofia muscular. Es común encontrar derrame pericárdico y alteraciones en pericardio visceral de aspecto nodular, nacarado y tractos fibrosos (Reis Lopez)(15-16-17)

Como signo considerado distintivo existen aneurismas, siendo el más típico el de punta de ventrículo izquierdo. Z. Andrade (18) considera que el mismo puede diferenciarse claramente del producido por enfermedad coronaria, pero no del de otras miocardiopatías.

También hay aneurismas en otras localizaciones, siendo su tamaño variable.

El aspecto histológico muestra escasos focos inflamatorios, pocos o ningún parásito, fibrosis e inflamación perivascular. Con respecto a las lesiones del sistema excito-conductor son similares a las del resto del corazón. No obstante se discute si existe un tropismo especial hacia los haces de conducción. (Jorg, Laranja). (6-1).

A lo descrito se deben agregar como hallazgo casi constante, alteraciones de los plexos nerviosos epicárdicos (Chapadeiro). (19-20).

Las enjundiosas investigaciones de Z. Andrade (21-22) demuestran una correlación entre las lesiones anatómicas y las detecciones electrocardiográficas. Así, la vulnerabilidad de la rama derecha por su ubicación y longitud, situación similar a la hemirrama anterior izquierda explican la frecuencia de los bloqueos de rama derecha y el hemibloqueo anterior. Las lesiones difusas en el miocardio pueden afectar la red

de Purkinje constituyendo un probable mecanismo de arritmias ventriculares. La destrucción celular, inflamación y fibrosis generan zonas eléctricamente inactivas y trastornos primarios de repolarización. Los aneurismas y las zonas hipóxicas que los rodean son otro mecanismo generador de arritmias.

En los bloques Hisianos se observan daños anatómicos que justifican las diversas severidades de los cuadros clínicos. (22).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- LARANJA, F. et.al.: Clinica e terapêutica da doença de Chagas. Rev. Bras. Med.5:1-26, 1948.
- 2- VIANNA, g.: Contribuição para el estudio da anatomía patológica de molestia de Carlos Chagas. Memorias Ins.O.Cruz.3:276-394,1911.
- 3- MAGARINOS TORRES, C.: Patogenia de la miocarditis crónica en la enfermedad de Chagas. Quinta Reunión de la Sociedad Argentina de Patología Regional del Norte. 2:902, 1929.
- 4- MAZZA,S.; MONTAÑA,A., BENITEZ,C. y JUANZI,E.: Investigaciones sobre la enfermedad de Chagas. MEPPA (Argentina). Publ.28: 41, 1936.
- 5- JORG,M.: Destrucción de vasos capilares miocitolisis e aneurisma apical en la cardiopatía chagásica. Prensa Med. Arg.61:94-106, 1980.
- 6- JORG,M.: La patogenia de la miocardiopatía en la tripanosomiasis cruzi humana. Sem. Med.143: 1523, 1973.
- 7- JORG,M.: Tentativas experimentales de producción de cardiopatía crónica con T.cruzi y condicionamientos bioquímicos. Prensa Med.Arg.23:52-1435,1965.
- 8- RIBEIRO DOS SANTOS, Ricardo: Inmunopatologia da doença de chagas. Primera Reunión Nacional sobre la enfermedad de Chagas. Bolivia, 1974.
- 9- RIBEIRO DOS SANTOS, R.: Contribuição ao estudo da imunidade na fase aguda da doença de chagas experimental. Rev.Pat. Trop.2 (4) 433-463, 1973.
- 10- COSSIO, P. et.al.: Chagasic cardiopathy: antibodies reacting with plasma membrane of striated muscle and endothelial cells. Circulation. 50,6:1 252, 1974.
- 11- TREZZA, E. y cols.: Anticorpos antimiocardio na doença de Chagas crónica. Correlação entre sorología e a electrocardiografia. Arquivos Brasileiros de Cardiología. 28: 327-344, 1975.
- 12- SANTOS-BUSCH,C.A. y TEXEIRA, A.R.L.: The immunology of experimental Chagas disease. III. Rejection of allogenic heart cells in vitro. J. Exp. Méd. 140: 38-53, 1974.
- 13- KOEBERLE, Fritz.:MELLO DE OLIVEIRA, A.BECKER, Paulo, F.L. Patogenia da cardiopatía chagásica crónica. Primera Reunión Nacional sobre la Enfermedad de Chagas. Bolivia, 1974.
- 14- FACTOR, S.M. et.al.: Espasmo vascular como causa de miocardiopatías. Department of Pathology and Medicine, Albert Einstein. College of Medicine, Bronx, N.Y.EE.UU.
- 15- REIS LOPEZ, E.: Miocardite chagásica aguda humana. Rev. Inst. Med. Trop. S.Paulo. 19(5): 301-309, 1977.

- 16- REIS LOPEZ, E.: Anatomía patológica do coração na chamada
- 17- REIS LOPEZ, E.: Morte súbita em área endêmica da doença de chagas-Sua importância Médico-Legal. Tesis presentada para o concurso de Professor Titular de Medicina Legal e Deontología Médica de Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro. Uberaba. M.G. Brasil, 1981.
- 18- ANDRADE, Z.: A lesão apical do coração na miocardite crónica chagásica. Htal. R. de Janeiro. 50: 803-812, 1965.
- 19- CHAPADEIRO, E. et.al.: Peso de coração e tipo de morte no chagásico crónico. Rev. Goiana Med. Bras. 43-46, 1980.
- 21- ANDRADE, Z.: Patología do sistema exito-conductor do coração na miocardiopatía chagásica. Tesis Prof. Titular, S.Salvador. Bahía. Brasil, 1973.
- 22- ANDRADE, Z. et.al.: Histopatology of the conducting tissue of the heart in Chagas myocarditis. Am. Heart J. 9 3: 316-324, 1978.