

LINFOCITOS T PAS-POSITIVOS EN LA CARDIOMIONEUROPATIA CHAGASICA. I. MECANISMOS INMUNOPATOLOGICOS EN CHAGAS

Humberto R. A. Cabral

II Cátedra de Histología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, 5000 - Córdoba, Argentina.*

Nuestros estudios sobre la enfermedad de Chagas comenzaron con un enfoque sobre fenómenos inmunológicos, vinculándolos a la patogenia de las lesiones. Eso, en realidad, era una idea renovadora en la década de los 60, que todavía merece ser explorada.

La primera descripción histopatológica de las lesiones chagásicas, realizada por Vianna en 1911²⁰, conserva toda su vigencia. Como no había, en muchas de esas lesiones, presencia parasitaria, algunos postularon que serían causadas por una 'toxina' del *Trypanosoma cruzi*. Las experiencias al respecto fueron negativas.

En los años '50 Koeberle¹³ destacó la destrucción de neuronas del sistema nervioso autónomo en chagásicos y postuló la existencia de una "neurotoxina" del *T. cruzi* para explicarlas, pero los experimentos al respecto dieron resultados negativos.

En la década de los '60, algunos investigadores pensaban que en la miocarditis chagásica podrían intervenir fenómenos autoalérgicos (Jaffe, Tejada Valenzuela y Castro, Kozma y Dräyer, Romaña, Jörg, Rosebaum, Cabral, citados en¹)

En 1967, este autor propuso una nueva hipótesis para explicar la producción de lesiones chagásicas de neuronas, de miocitos cardíacos, y otras. Postuló que el *Trypanosoma cruzi*, que invade y luego destruye algunas neuronas, miocitos cardíacos, miocitos

esqueléticos y otras, libera autoantígenos de dichas células, que inducen mecanismos de autoinmunidad contra células análogas a las rotas por el parásito¹⁻³.

LA TRANSFERENCIA INMUNOLOGICA DE LESIONES DE CHAGAS POR MEDIO DE CELULAS O DE SUERO. EXPERIMENTOS

En nuestro laboratorio se investigaron dos hipótesis de trabajo, basadas en la anterior: a) Anticuerpos autoinmunes, lesionantes, surgen en el curso de la enfermedad de Chagas. b) Células con actividad autoinmune, lesionantes, surgen en la enfermedad de Chagas. Para someterlas a prueba, se realizaron dos tipos de experimentos, 1: transferencia de suero de animales chagásicos a sanos de la misma cepa isogénica. 2: transferencia de leucocitos de animales chagásicos a sanos, de la misma cepa. Los resultados mostraron lesiones en corazón (miocarditis), en sistema nervioso (destrucción de neuronas y proliferación neuroglial), en músculo esquelético (miositis), en más del 50% de los ejemplares que recibieron suero, o los leucocitos, de los animales chagásicos. Esos inóculos fueron tratados para eliminar tripanosomas y sus cultivos 'in vitro' no desarrollaron *T. cruzi*. Los animales de los respectivos grupos control, inyectados con suero o leucocitos de no

*Presentado como conferencia, por invitación, en el Simposio Satélite del XXIV Congreso Venezolano de Cardiología, II Congreso Internacional de Cardiopatía Chagásica, en Caracas, Venezuela, el 17 de octubre de 1991.

chagásicos, no desarrollaron lesiones ^{2,3}.

Fueron esas las primeras evidencias experimentales "in vivo" que señalaron la intervención de mecanismos humorales y celulares en lesiones de Chagas. Hoy podríamos considerar que esas experiencias aportaron indicios "a tiro de escopeta", es decir, no disectivos, sobre las respuestas involucradas. Estas, por sus efectos, mostraron ser contra varios tejidos. Por todo eso, pienso que mantienen interés.

HALLAZGO DE LINFOCITOS PAS+ PRODUCTORES DE GLICOPROTEINAS EN PACIENTES CHAGASICOS.

Luego, este autor halló en la sangre circulante de pacientes chagásicos un considerable número de linfocitos que producen una sustancia que es positiva a la reacción del ácido periódico y el reactivo de Schiff (PAS+). Se presenta como gránulos grandes de color rojo y numerosos en todo el citoplasma de los linfocitos ^{3,4}. Esa sustancia (PASPLS) resultó resistente a la previa digestión con diastasa y negativa a tinciones para lípidos. Esos hechos y el significado de la reacción PAS en histoquímica, señalaron la naturaleza glicoproteica de dicha sustancia.

Pensamos que la actividad de esos linfocitos puede representar un mecanismo celular activo en la producción de lesiones de Chagas.

OTROS HALLAZGOS SOBRE INMUNOPATOLOGIA EN CHAGAS Y CARDIOPATIA CHAGASICA.

En la década de los '70 Cossio y col. hallaron un anticuerpo en suero de chagásicos que se une a estructuras de endocardio, de endotelio vascular e intersticio cardíaco (EVI). Postularon que sería originado en reacción cruzada con antígenos del T. cruzi y causaría lesiones de Chagas ⁹. Pero eso no se pudo demostrar y se obtuvieron algunas evidencias negativas ¹⁵. Sin embargo, podemos pensar que, como tempranamente lo sugirieron nuestros experimentos con producción de lesiones mediante suero, más de un tipo de autoanticuerpos sí deben estar y actuar en el proceso.

Luego, Santos-Buch y Teixeira, demostraron, 'in vitro' que linfocitos de conejo infectado con T. cruzi eran capaces de lesionar miocitos cardíacos ¹⁸. Teixeira y col. demostraron citotoxicidad de linfocitos T de pacientes chagásicos contra células humanas "in vitro" ¹⁹. Jörg (1978) nos hace saber que ha confirmado los resultados de nuestros experimentos del año 1967 ² mediante transferencia de linfocitos de animal chagásico a sano ¹².

En los años '80 se describen nuevas transferencias de lesiones chagásicas mediante células (Laguens y col. ¹⁴). Cabral y Sanz informan que los linfocitos T PAS+ son más numerosos en chagásicos con cardiopatía ⁵. También se describen hallazgos de anticuerpos tipo factores reumatoideos en pacientes chagásicos ⁶. Ferrans y col. comunican que las membranas basales de miocitos cardíacos están engrosadas en chagásicos ¹⁰ y Cabral el hallazgo de mastocitos en número incrementado en miocardio de chagásicos ⁷. Palacios-Prü y col. encontraron una sustancia con caracteres de glicoproteínas en túbulos T de miocitos cardíacos de chagásicos, ocluyéndolos ¹⁷. Nuestro grupo comunica el hallazgo de linfocitos productores de glicoproteínas en corazones de chagásicos, en contacto con miocitos cardíacos y postula que descargarían allí por secreción sus glicoproteínas ⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. Cabral H R A: Los mecanismos patogenéticos del daño tisular en la Enfermedad de Chagas. Rev Fac Cienc Méd Córdoba 27:287-309, 1969.
2. Cabral H R A, Segura-Seco E L, Paolasso E W de, Castoldi F, Velsoso M, Cichero J: Enfermedad de Chagas aguda y Autoinmunidad (hipótesis sobre la patogenia de la injuria tisular e intento de verificación experimental). Rev Fac Cienc Méd Córdoba 24:419-431, 1967.
3. Cabral H R A: PAS.-positive substance in lymphocytes of patients with Chagas' disease. Lancet 1:1356-1357, 1971.
4. Cabral H R A: Sobre la sustancia positiva a la reacción del ácido periódico-Schiff (PAS) en linfocitos de pacientes con enfermedad de Chagas. Rev Fac Cienc Méd Córdoba 28:383-388, 1970.

5. Cabral H R A, Sanz L M: Linfocitos circulantes en chagásicos con electrocardiograma (ECG) anormal producen intensamente glicoproteínas y son más numerosos que en el chagásico con ECG normal. *Rev Argent Cardiol* 55: Supl. 135, T L P n° 7, 1987.
6. Cabral H R A: Rheumatoid factors and Chagas' disease. *Science* 219:1238, 1983.
7. Cabral H R A: Mastocitos en contacto con fibras musculares cardíacas en miocardio de pacientes con cardiopatía de Chagas severa. *Pren Méd Argent* 75:490-492, 1988.
8. Cabral H R A, Robert G B, Novak I T C: Presencia numerosa de linfocitos productores de glicoproteínas en torno a miocitos cardíacos en cardiomiopatía de Chagas. *Rev Argent Cardiol* 58; Ed. especial n° 2, R n° 48, 1990.
9. Cossio P M, Diez C, Szarfman A, Kreutzer E, Candiolo B, Arana R M: Chagasic cardiopathy. Demonstration of a serum globulin factor which reacts with endocardium and vascular structures. *Circulation* 49: 13-21, 1974.
10. Ferrans V J, Milei J, Tomita Y, Storino R A: Basement membrane thickening in cardiac myocytes and capillaries in chronic Chagas' disease. *Am J Cardiol* 61:1137-1140, 1988.
11. Jörg M E: Imposibilidad de demostrar toxinas en *Trypanosoma cruzi* de cultivos. *Bol Chileno Parasitol* 19:84-87, 1964.
12. Jörg M E: Comunicación personal, en carta a H R A Cabral, junio 30, 1978.
13. Köberle F: Uber das neurotoxin des *Trypanosoma cruzi*. *Zschr f Allgem Pathol Anatomie* 95:468-483, 1965.
14. Laguens R P, Cabeza-Meckert P, Chambo J G: Antiheart antibody-dependent cytotoxicity in the sera of mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. *Infec Inmun* 56:993-996, 1988.
15. Lenzi H L, Lenzi J G A, Andrade Z A: Experimental production of EVI antibodies. *Am J Trop Med Hyg* 31:48-52, 1982.
16. Oliveira M M X, Meyer H: Acao do S cruzi degenerado em suspencao de *Trypanosoma* mortos sobre celulas nervosas em cultura de tecido de embriao de galinhas. *Hospital* 55:899-903, 1959.
17. Palacios-Prü E, Carrasco H, Scorza C, Espinosa R: Ultraestructura miocárdica en la enfermedad de Chagas. Diagnóstico diferencial con la cardiomiopatía dilatada o congestiva y con las miocardiopatías arrítmicas. *Rev Lat Cardiol* 3:115-137, 1982.
18. Santos-Buch C A, Teixeira A R L: The immunology of experimental Chagas' disease. III. Rejection of allogeneic heart cells in vitro. *J Exp Med* 140:38-53, 1974.
19. Teixeira A R L, Teixeira G, Macedo V, Prata A: *Trypanosoma cruzi*-sensitized T-lymphocyte mediated Cr⁵¹ release from human heart cells in Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 27:1097-1107, 1978.
20. Vianna G: Contribuicao para o estudo da anatomia patolojica da "Molestia de Carlos Chagas (Esquizotripanose humana ou tireoidite parasitaria)". *Men Inst Oswaldo Cruz* 3:276-294, 1911.