

ESTUDIO DE ESOFAGO EN PACIENTES CHAGASICOS DE CORDOBA, ARGENTINA. HISTOLOGICO-INMUNOHISTOQUIMICO, Y DE TIEMPO DE EVACUACION.

Humberto RA Cabral, T. Mónica Glocker, Ivón TC Novak, Verónica A Krainbuhl.

Instituto de Biología Celular, Cátedras de Histología, Embriología y Genética,
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Resumen

Con el objeto de establecer el estado del esófago en relación a la noxa chagásica en la región central de Argentina, estudiándolo en pacientes con Chagas, de diferentes edades, se investigó el tiempo de vaciamiento esófago (T.V.E.) así como su calibre, mediante una prueba radiológica estandarizada. Metodología: Se trabajó sobre una muestra de 87 pacientes con pruebas serológicas positivas para Chagas a los que se practicó TVE, en Hospital Rawson. El estudio se realizó retrospectivamente sobre los registros originales. Se consideró TVE retardado cuando se vió bario retenido en esófago mas allá de 1 minuto desde la ingesta. Como controles se utilizó el estudio de TVE efectuado en Hospital Rawson, a 120 personas con serologías negativas para Chagas. Por otra parte, se estudiaron muestras de esófago obtenidos mediante autopsias de pacientes chagásicos que fallecieron por cardiopatía o por otras causas (cuatro casos) del Hospital San Roque, Córdoba, y se efectuaron estudios mediante técnicas histológicas clásicas e inmunohistoquímicas.

El 63 % de los pacientes mostraron TVE retardado, en porcentajes crecientes con la edad. En el grupo control no chagásico, sólo el 3 % fueron positivos para TVE retardado. El interrogatorio mostró síntomas de disfunción esofágica en el 35 % de los casos chagásicos. El número de megaesófagos fue bajo (tres), correspondientes al grado II.

Los resultados histopatológicos mostraron infiltración de linfocitos T PAS +, en torno a estructuras neurales del plexo de Auerbach, y disminución del número de las mismas, en los tres casos. El músculo se vio conservado, aunque hubo también algunas áreas con infiltración T linfocitaria.

Surge de los presentes resultados una alta incidencia de trastornos de la función esofágica en estos pacientes chagásicos de Argentina (87 casos), reflejada en el TVE retardado, creciente con la edad. No obstante, el número de megaesófagos fue bajo y la dilatación de los mismos de grado 2. En el aspecto histopatológico, los casos estudiados mostraron evidencias compatibles con proceso chagásico. Se interpreta que en la producción de grandes megaesófagos frecuentes en otras regiones chagásicas, es posible que intervengan otros factores, en relación con las patologías geográficas.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas, esófago, disperistalsis, plexo de Auerbach, Córdoba, Argentina.

Summary

With the purpose of to establish the status of the oesophagus with respect to chagasic aendemia in subjects of the central rural zone of Argentine, we search the esophagic evacuation duration-time by means of a radiologic standardized test which studied the ingested barium transit as well us the caliber of a given oesophagus. 87 chagasic subjects from rural zones of Cordoba and Santiago del Estero, Argentina, were studied. All had several positive serological test for Chagas' infection. As controls 120 similar studies performed in subjects with negative serological tests for Chagas were considered. Besides, an histopathologic study on samples of oesophagus of four cases of chagasic patients deceased by different causes, and selected at random were performed, regarding the plexus of Auerbach and the muscle layers.

Results: 63% of chagasic subjects showed lengthening of esophagic evacuation; 35% of these referred some symptoms of oesophagic disfunctionalism. However, most of the cases corresponded to Group I of the Rezende's classification, that is, with normal caliber of oesophagus with slow transit and retention of barium. Only 3 cases were of group II. The histopathologic study showed diminution of the size and the number of neural structures of the Auerbach plexus as well as of the number of the neurone cells; in all they there were moderate infiltration by T-lymphocytes. In some areas there were replacement of neural structures by fibrosis.

Conclusions: the analysis of results by age groups, showed that abnormal peristalsis of the oesophagus was present since the early ages of chagasic subjects, and affected a growing number in adult and elderly groups. Great megaesophagus were infrequent in these chagasic, suggesting that in the production of Groups III and IV of chagasic megaesophagus, that are frequent in other regions of South America, could intervene other factors.

Key words: Chagas' disease, oesophagus, disperistalsis, Auerbach plexus, Córdoba, Argentina.

Introducción

La enfermedad de Chagas es una dolencia endémica prevalente en las Américas; causada por el protozoo parásito *Trypanosoma cruzi*. Más del 15 % de los individuos infectados desarrollan enfermedad con signos clínicos, con cardiopatías chagásicas crónicas y con afectación de otros órganos, como los de aparato digestivo. Además, hay evidencias de que la mayoría de los infectados por *T. cruzi*, aunque no muestren signos clínicos, tienen sin embargo, lesiones subclínicas en el corazón o en órganos del tracto digestivo, y en el sistema nervioso central, las cuales pueden ser puestas de manifiesto ya sea con métodos histopatológicos, o con metodologías apropiadas (1). En la etapa crónica de la infección chagásica, el *T. cruzi* es escaso en sangre y en

tejidos, pero no obstante, se observan fenómenos de infiltraciones de células inmunológicas en los órganos afectados, y se producen progresivas lesiones a estructuras funcionales.

Los procesos patogénicos de la enfermedad de Chagas son complejos, y se necesitan más estudios para obtener un mejor estado de comprensión, que permitiera prevenir los daños antes que alcancen nivel clínico. En estudios sobre patogenia de esta afección se ha postulado, y se han obtenido evidencias experimentales sobre la existencia de mecanismos de tipo autoinmune, que se inician desde el comienzo de la infección con *T. cruzi*, y que son factores activos de daños tisulares (Cabral (2-5) Santos Buch (6)). El proceso patogénico de la Enfermedad de Chagas afecta preferentemente tejido muscular y elementos neurales. El tracto digestivo, que contiene ambos componentes, está prevalentemente involucrado en Chagas. Hay también datos, que indican que núcleos de nervios craneales que participan en el control del esófago y otras vísceras están comprometidos por el proceso chagásico (López (7)). El esófago puede manifestar disturbios funcionales y dilatación, que en algunas regiones endémicas, como en Brasil, asume caracteres de grandes megaesófagos con frecuencia. En la Argentina no es tan frecuente, aunque existe endemia chagásica en muchas regiones.

En el presente trabajo, se efectúa un estudio del funcionalismo del esófago, mediante el registro radiológico determinando el tiempo de la evacuación esofágica de una papilla de Bario ingerida (TVE), en pacientes chagásicos de la región de Córdoba, Argentina, que concurren a consulta por conocer que tenían reacciones positivas para Chagas.

Se estudiaron 87 pacientes de distintas edades que corresponden a una muestra general de chagásicos del Norte de la provincia de Córdoba, y zonas vecinas, por lo que resultan ilustrativos del comportamiento del esófago bajo la noxa chagásica, en dicha región.

Los datos se complementan con un estudio histopatológico del esófago de cuatro autopsias de pacientes chagásicos.

Materiales y Métodos

Se consideró una muestra de 87 pacientes, con distribución equivalente entre sexos, todos con dos o más pruebas serológicas positivas para Chagas (Guerreiro Machado, Test de Inmunofluorescencia, o Hemoaglutinación Indirecta) a los que se practicó TVE (que fueron atendidos por uno de nosotros en el Servicio de la Cátedra de Infectología en Hospital Rawson de Córdoba). 16 de los pacientes poseían, además, un diagnóstico positivo de presencia de *Trypanosoma cruzi*, mediante xenodiagnóstico. El presente estudio se realiza retrospectivamente sobre los registros originales. Se consideró TVE retardado cuando se vió bario retenido en esófago mas allá de 1 minuto desde la ingesta. La prueba se realizó con la siguiente metodología: se le dio a beber al paciente un sorbo de papilla de bario espesa, y a partir de la ingestión del mismo, se obtuvieron radiografías del esófago, inmediatamente y luego con intervalos de 1 minuto hasta 5 minutos. (Lauar, Rezende y Oliveira (8); Iñiguez Montenegro y Dalvit (9-10)).

Como controles se utilizó el mismo tipo de estudio efectuado a 120 personas con reacciones serológicas negativas para Chagas; 100 casos habían sido estudiados en trabajo arriba citado (10) y otros 20, por nosotros.

Por otra parte, se obtuvo muestras de esófago humano de autopsias correspondientes a cuatro pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Chagas (*), con serología positiva para la misma. Uno había fallecido por cardiopatía chagásica y por otras afecciones, los restantes. En el protocolo de autopsia el esófago no mostraba, en el estudio macroscópico, anormalidades. Las muestras fueron incluidas en parafina y se efectuaron cortes seriados de 5 micras. Secciones alternativas fueron sometidas a coloración con Hematoxilina-Eosina, a la reacción citoquímica del PAS, y a técnicas inmunohistoquímicas con anticuerpos monoclonales para marcadores de superficies celulares de linfocitos T y B, y para enolasa específica de neuronas (Biogenex, San Ramón, California).

Resultados

A efectos del análisis de los resultados los pacientes fueron distribuidos en grupos por decenios de edad desde 0 a 60 años.

El 63 % de los pacientes chagásicos mostraron TVE retardado, en porcentajes crecientes con la edad. Los datos de anamnesis mostraron algún síntoma de disfunción esofágica en el 35 % de dichos casos. El número de megaesófagos con dilatación del calibre fue bajo (tres casos del grupo II de la clasificación de Rezende (13)).

En la tabla 1 se comparan los resultados de los distintos grupos etarios.

En los controles sanos se observó retardo del TVE sólo en 4 casos, que fueron mayores de 50 años. Mediante test de comparación de proporciones de varias muestras independientes se observó que las proporciones de pacientes chagásicos con TVE retardado son distintas para cada grupo etario ($X^2 = 12.95$; $a=0.05$). Existieron diferencias significativas entre las proporciones de los grupos etarios de 0 a 30 años comparado con los grupos de 30 a 60 años ($X^2 \text{ dif} = 11.69$; $a=0.05$).

En las fotomicrografías 1 a 4 se muestran seriogramas de los registros radiológicos de TVE de cuatro casos de chagásicos, que corresponden a las imágenes obtenidas desde el minuto 1, 2, 3 y 5 desde la ingesta de bario.

Los resultados histopatológicos mostraron infiltración de linfocitos en torno a estructuras neurales del plexo de Auerbach, y disminución del número de las mismas, así como del número de neuronas del Sistema Nervioso Autónomo en los cuatro casos investigados (fotomicrografías 5 a 7). Esos linfocitos fueron del tipo que denominamos PAS+ (3), y reaccionaron con anticuerpos monoclonales para células T activadas. En las capas musculares se vieron también algunas áreas de infiltración linfocitaria (fotomicrografía 8). Las glándulas esofágicas mostraron notoria infiltración linfocitaria en algunos adenómeros.

No se observaron tripomastigotes ni nidos de amastigotes de *T. cruzi*. La búsqueda de estos últimos incluyó examen de preparados sometidos a la reacción de Feulgen para demostrar ADN.

* Las muestras fueron obtenidas en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Roque, Córdoba.

* Los TVE fueron practicados en el Servicio de radiología del Hospital Rawson de Córdoba.

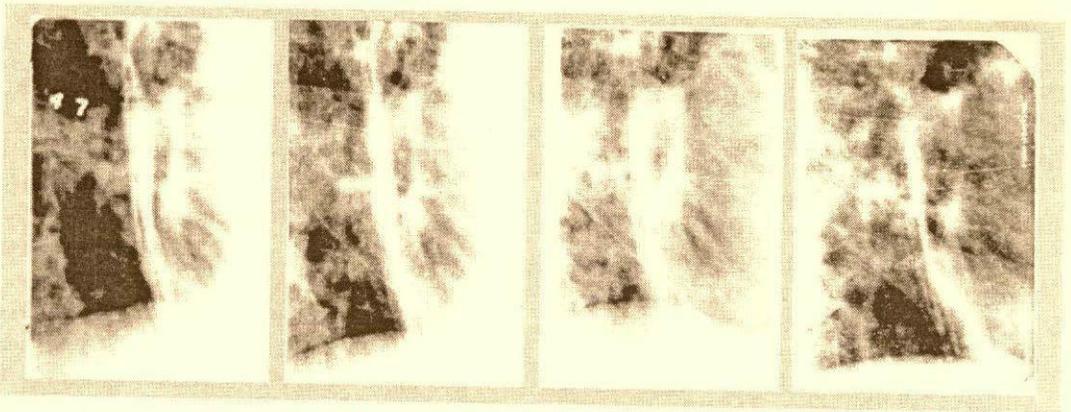


Fig. 1

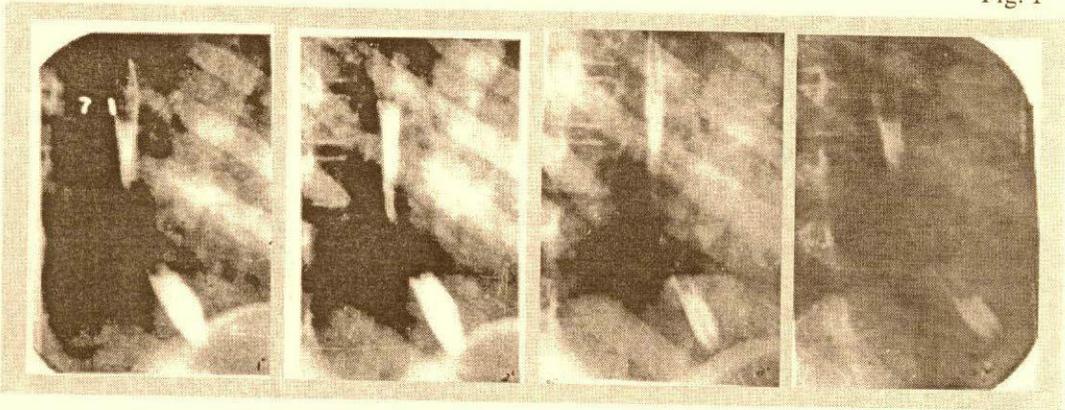


Fig. 2

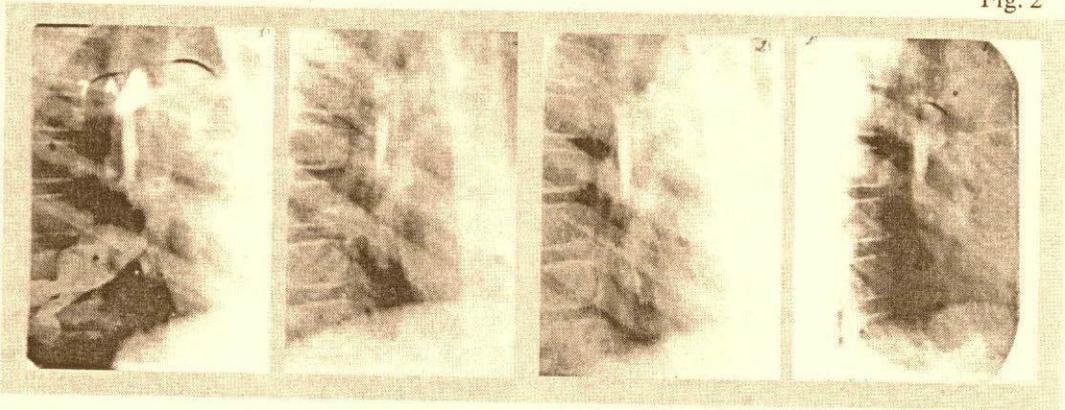


Fig. 3

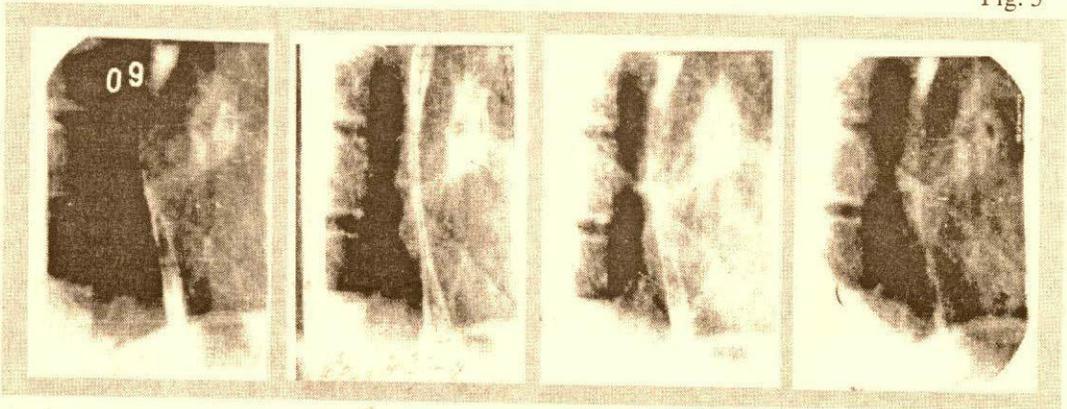


Fig. 4

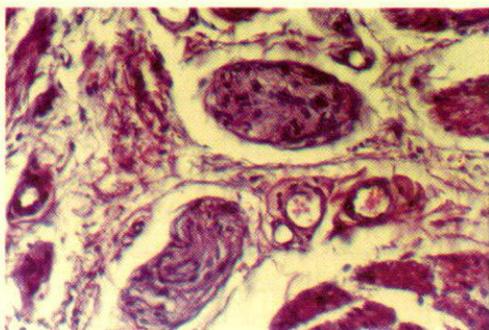


Fig. 5

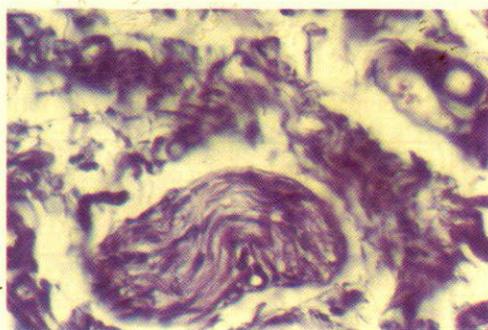


Fig. 6

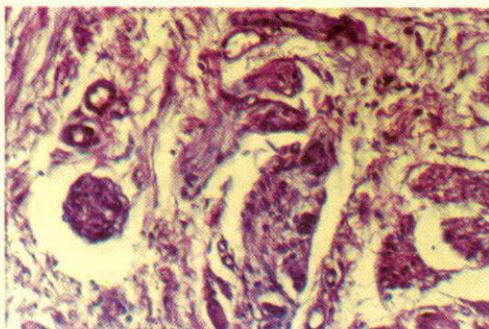


Fig. 7

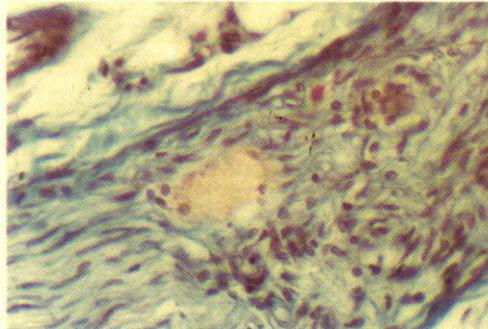


Fig. 8

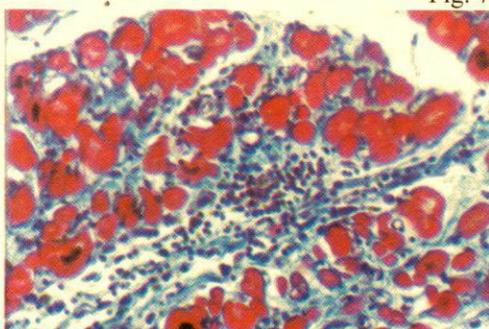


Fig. 9

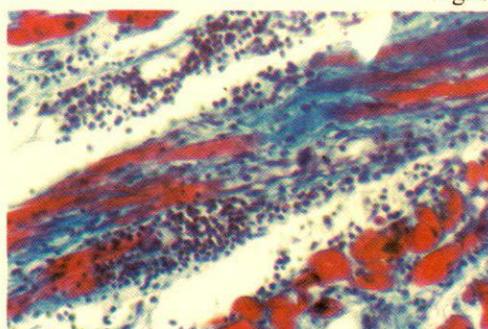


Fig. 10

Figura 1: Tiempo de vaciamiento esofágico retardado. Obsérvese que permanece bario en el esófago—de calibre normal— aún a los 5 minutos desde la ingesta. Hombre de 39 años, chagásico oriundo de Córdoba.

Figura 2: Tiempo de vaciamiento esofágico retardado. Hay bario en esófago aún a los 5 minutos desde la ingesta. Joven de 17 años, chagásico oriundo de Córdoba.

Figura 3: Tiempo de vaciamiento esofágico retardado. En el tercio medio del esófago se retiene bario que recién va desapareciendo a los 5 minutos. Niña de 12 años, chagásica oriunda del Norte de Córdoba.

Figura 4: Evacuación esofágica retardada en joven chagásica, de 16 años oriunda del Norte de Córdoba. El bario permanece hasta los 3 minutos.

Figura 5: Microfotografía de corte de esófago de paciente chagásica fallecida por cardiopatía a los 31 años. El esófago tenía calibre conservado. Hay disminución de estructuras del plexo de Auerbach, se ven algunas neuronas. HE. 20x

Figura 6: Microfotografía de corte de esófago de paciente chagásica fallecida a los 51 años por cardiopatía. Se observa marcada disminución de estructuras del plexo de Auerbach; no se ven neuronas. HE 40x.

Figura 7: Microfotografía de corte de esófago de paciente chagásico de 42 años. Obsérvese el plexo de Auerbach con reducción del número de neuronas.

Figura 8: Obsérvese mayor aumento una neurona en estado degenerativo. HE 100 x.

Figura 9 y 10: Organos: corazón, obsérvese el infiltrado inflamatorio linfomonocitario difuso con fibrosis. Diagnóstico: miocarditis chagásica crónica. Técnica Tricrómico de Masson 20x.

TABLA 1

Tiempo de vaciamiento esofagico (TVE) en chagasicos de Cordoba y Santiago del Estero
Comparacion de Proporciones de Varias Muestras Independientes

Grupos	n de pacientes	n de pacientes. con T.V.E.r	Proporción de pacientes con T.V.E.r.
Edad 0 – 10	12	4	0.33
Edad 10 –20	12	5	0.42
Edad 20 –30	15	8	0.53
Edad 30 –40	16	12	0.75
Edad 40 –50	18	14	0.77
Edad 50 –60	14	12	0.85
	87	55	0.63

$$X^2 = 12.95$$

$$X^2_{5;0.95} = 11.1$$

Grupo 1: 0-30 años $p_1 = 0.435$

Grupo 2: 30-60 años $p_2 = 0.791$

$X^2 \text{ dif} = 11.69$ $X^2_{1;0.95} = 3.84$

Discusión

Surge de los presentes resultados una alta incidencia de trastornos de la función esofágica, reflejada en el TVE retardado, creciente con la edad, en estos pacientes chagásicos de Argentina (87 casos). Esos aspectos indicarían que la afectación de las estructuras comprometidas como el plexo de Auerbach, es progresiva. Este trastorno se presentó ya, en el primer grupo etario considerado (edad de 0 a 10 años) con una proporción de 0.33, la cual creció progresivamente en todos los grupos hasta alcanzar 0.85 a la edad de 50 a 60 años. Por otra parte, reagrupando los datos obtenidos de los distintos grupos etarios se halló una diferencia significativa de incremento para mayores de 30 años con respecto a menores de dicha edad, lo cual sugiere una aceleración de los procesos que en los chagásicos conducen al TVE retardado, en los años de esa época de la vida.

En el total de la casuística analizada, el número de megaesófagos fue bajo (tres casos) y la dilatación de los mismos de grado 2.

En el aspecto histopatológico, los casos estudiados de autopsias de chagásicos mostraron presencia de infiltrados celulares mononucleares de linfocitos T y macrófagos

en torno a estructuras neurales del plexo de Auerbach y también en la submucosa, donde se encuentra el plexo de Meissner. Se observó también un despoblamiento neuronal en el plexo de Auerbach. En algunas áreas del músculo esofágico se observó infiltración T-linfocitaria. La infiltración linfocitaria hallada en algunas glándulas esofágicas sugiere que su función podría estar también modificada en este proceso. Los aspectos arriba descriptos sugieren un sustrato histoinmunopatológico activo en la producción de los trastornos esofágicos objetivados en los chagásicos en el presente estudio.

En un trabajo previo se obtuvieron evidencias de que en algunos casos, ya en el temprano estadio de Enfermedad de Chagas aguda, se produce TVE retardado (2). Es de interés, también que en algunos casos agudos que tenían TVE normal, y que fueron tratados con tripanocidas contra *T.cruzi*, años después sin embargo, aparecieron signos de TVE retardado (3). Esos hallazgos reforzaron la teoría de mecanismos inmunológicos en la patogenia de lesiones chagásicas, que persistirían actuando aún cuando en *T.cruzi* había sido eliminado en dichos pacientes (3).

Con respecto a la progresión del trastorno esofágico dispeptico, en los chagásicos de Córdoba sería lenta. En un trabajo anterior, comparando estudios de TVE, efectuados con cinco años de diferencia, a 25 pacientes, se halló que el trastorno había progresado poco (Cabral y Cafferata (11)).

Los datos del presente estudio sugieren, como se mencionó arriba, que habría una aceleración del proceso después de los 30 años, aspecto que puede ser considerado en un estudio ulterior.

Desde el punto de vista práctico médico-asistencial, los presentes datos podrían ser útiles para interpretar la base orgánica-funcional de sintomatologías que pueden presentar pacientes chagásicos, como sensaciones de entecimiento del paso de algunas comidas, u otras. Las alteraciones observadas del plexo de Auerbach y aún de actividad de infiltrados sobre glándulas de la submucosa esofágica, y la existencia de tránsito demorado en el esófago aún con mantenimiento del calibre normal del órgano, podrían ser motivo de consideraciones medicamentosas, en caso de ser necesario. Con respecto al pronóstico, cabría tranquilizar a los pacientes chagásicos que en esta región de Córdoba presenten algún síntoma de dispepsia esofágica, pues, como se mencionó la evolución sería poco intensa, en la mayoría.

Por otra parte, los hallazgos sugieren que en la producción de grandes megaesófagos, que son frecuentes en otras regiones de endemia chagásica, e infrecuentes en la región motivo de este estudio, es posible que intervengan otros factores, con relación a las patologías geográficas.

Referencias

1. Cabral HRA. La enfermedad de Chagas preclínica. Sus lesiones silenciosas y su evolución. *Rev Med Córdoba*, 69: 27-33, 1981.
2. Cabral HRA. Los mecanismos patogénicos del daño tisular en la Enfermedad de Chagas. *Rev Fac Cienc Méd Córdoba*, 27, 287-309, 1969.
3. Cabral HRA. PAS-positive substance in lymphocytes of patients with Chagas Disease. *Lancet* 1: 1356-1357, 1971.
4. Cabral HRA. Rheumatoid Factors in Chagas Disease. *Science* 219: 1238, 1983.
5. Cabral HRA and Novak ITC. Chagas Disease and dinitrochlorobenzene, *Lancet*: 346, 1437, 1995.
6. Santos-Buch Ch A and Teixeira ARL. The immunology of experimental Chagas Disease. III. *J Exp Med* 140:38- , 1974.
7. López ER, Tafuri WI, Chapadeiro E. Estudo morfologico e quantitativo dos nucleos dorsal do vago e hipogloso en chagasicos cronicos com e sem megaesófago. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 11:123-129, 1969.
8. Lauer KL, Oliveira AR, Rezende JM de. Valor do tempo de esvaciamento esofagiano no diagnostico da esofagopatia chagastica (prova de retencao). *Rev Goiana Med* 5: 97-102, 1959.
9. Iñiguez Montenegro C, Dalvit HR. Estudio del tiempo de vaciamiento esofágico en enfermos chagásicos. *Revista Goiana de Medicina*, 9 (3-4) 125-130, 1963.
10. Dalvit HR, I. Montenegro C. Alteraciones de la dinámica esofágica en enfermos chagásicos. In *Proceedings of the Seventh International Congress on Tropical Medicine and Malaria*, vol 2, 250-252, 1964.
11. Cabral HRA, Cafferata EP. Evolución de la capacidad de evacuación esofágica en 25 pacientes chagásicos a los cinco años del control inicial. **En:** V Jornadas Nacionales de Gastroenterología, Córdoba, Argentina, pág 23, 1970.
12. Rezende JM de. Forma digestiva da molestia de Chagas. *Rev Goiana Med.* 5, 193-227, 1959.
13. Rezende JM, Ostermayer AL. Megaformaciones digestivas. **En:** Enfermedad de Chagas, por R. Storino y J. Milei, Mosby, Doyma Argentina, Buenos Aires, 1994, pág.331-342.
14. Vaz M. Da GM, Rezende JM, Ximenes CA, Luquetti AO. Correlacao entre a sintomatologia e a evolucao do megaesofago. *Revista Goiana de Medicina*, 41, 1-15, 1995.