

Neomicrovasculatura: factor activo en la inmunopatogenia de la cardiopatía chagásica crónica

HUMBERTO R. CABRAL, IVÓN T. NOVAK, MÓNICA GLOCKER, GUIDO A. CASTRO VIERA

RESUMEN

Jörg demostró reducción del lecho capilar en el corazón chagásico. Después, Cabral y colaboradores hallaron vénulas de endotelio alto (VEA), que normalmente sólo existen en tejidos linfáticos. Aquí estudiamos nuevos aspectos sobre neomicrovasos en la cardiopatía chagásica crónica (CChC) con muerte cardíaca. Estudiamos muestras de corazones de pacientes que murieron a una edad media de 41 años (n = 8) y otros con muerte a una edad media de 62 años (n = 9). Se estudiaron cortes de 5 micrones con coloraciones clásicas y otros con anticuerpos monoclonales e inmunocitoquímica, para células y vasos. Los neovasos-vénulas se contaron a una magnificación $\times 400$, en 50 campos.

Resultados

En todos los casos se hallaron VEA. Los corazones con muerte más temprana tuvieron un número mayor de VEA y otras vénulas, de endotelio plano ($4,1 \pm 1,3$ versus $1,2 \pm 0,3$, por campo) ($p < 0,001$) con respecto a los corazones con muerte tardía. Ambos tipos de microvasos, cuyo diámetro fue de 25 a 90 micrones, mostraron linfocitos (CD45RO+) y macrófagos (CD68+) en su interior y saliendo hacia el intersticio cardíaco. Mediante anticuerpos anti-CD31 o bien ICAM-1/CD54 se demostró inmunotinción de endotelios y de células con anti-CD44. No se observó *T. cruzi*. Los datos muestran que en el corazón chagásico se producen modificaciones de la microvasculatura con producción de neomicrovasos venulares que permiten un tránsito linfocitario-macrofágico intenso hacia los tejidos cardíacos y refuerzan los datos que sugieren autoinmunidad en el proceso chagásico. Su mayor cantidad, neomicrovasos e inmunocitos, se asoció con un número más alto de arritmias malignas y muerte temprana. Abrimos la pregunta: ¿qué estímulos llevan a su producción?

REV ARGENT CARDIOL 2005;73:201-207.

Recibido: 14/12/2004
 Aceptado: 28/03/2005
 Dirección para separatas:
 Dr. Humberto R. Cabral
 Félix Olmedo 64, Bº R. Martínez,
 5000 Córdoba, Argentina
 E-mail: hcabral@fcm.unc.edu.ar

Palabras clave

> Cardiopatía chagásica - Autoinmunidad - Microcirculación - Macrófagos - Arritmias - Linfocitos T

INTRODUCCIÓN

La primera comunicación de modificaciones en la microvasculatura en el corazón chagásico fue efectuada por Jörg, quien demostró reducción del lecho capilar. (1) Antes, Torres comunicó arteriosclerosis de finas ramificaciones arteriales en el miocardio chagásico. (2) En ratones infectados por *T. cruzi*, Morris y colaboradores, Rossi y colaboradores y Mengel y Rossi describieron agregación plaquetaria y trombos en la microvasculatura coronaria y le asignaron a esto un papel en la hipoperfusión. (3-5) Ferrans y colaboradores comunicaron un engrosamiento de las membranas basales en miocitos cardíacos y capilares. (6) Cabral y colaboradores hallaron vénulas de endotelio alto (VEA), similares a las que normalmente sólo existen en tejidos linfáticos y que permiten el tránsito de linfocitos. (7-10). Con el propósito de obtener nuevos datos sobre el estado de la microvasculatura en el miocardio humano de pacientes con estados severos

de enfermedad cardíaca de Chagas efectuamos el presente trabajo.

La afectación de las estructuras cardíacas, principalmente el miocardio, los cardiomiocitos y las estructuras neurales, durante la etapa crónica de la enfermedad de Chagas, es causa de arritmias, trastornos de conducción y puede llevar a la insuficiencia cardíaca congestiva. El corazón se hipertrofia sobre todo por proliferación colágena, las cavidades se dilatan y se producen aneurismas, como el de la punta del ventrículo izquierdo. En los casos graves, el corazón chagásico es fuente de trombosis y embolias y sus arritmias malignas, que a veces superan por su intensidad las medidas terapéuticas medicamentosas o de otros procedimientos y llevan a la muerte. Otro aspecto de interés para la realización de este estudio surge del contexto de trabajos previos en los que fueron halladas, por miembros de nuestro grupo, (12-15, 19, 36) evidencias sobre una participación importante de células inmunológicas en el desarrollo de la car-

diopatía chagásica, partiendo de los hallazgos experimentales sobre autoinmunidad en Chagas, descriptos ya desde el año 1967, (16-18) y de los hallazgos sobre ocurrencia en chagásicos, agudos y crónicos, de una gran población de *linfocitos T PAS positivos* en sangre y en el corazón chagásico (11-14, 18, 19, 38). En las citas bibliográficas 20 a 24 se mencionan trabajos de otros autores que también han aportado datos sobre células infiltrantes en la CChC, a cuyos resultados nos referiremos en la discusión. El presente estudio se realizó considerando que el desarrollo de neomicrovasos puede ser un fenómeno asociado con la producción de gran infiltración del corazón chagásico por células inmunológicas y que influya en el desarrollo de la cardiopatía chagásica. Se seleccionaron muestras de tejido cardíaco de pacientes que llegaron a la muerte por su cardiopatía chagásica. Los casos se agruparon para su análisis según el fallecimiento se hubiera producido a una edad relativamente temprana o más tarde. Esto permitió hallazgos que se comunican aquí.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron muestras de miocardio de dos tipos de evolución de cardiopatía crónica chagásica: grupo 1, con muerte temprana a una edad media de 41 años (n = 8, 31-50 años, 3 mujeres y 5 varones) y grupo 2 con muerte más tardía, a una edad media de 62 años (n = 9, 57-74 años, 5 mujeres y 4 varones). Los pacientes fueron atendidos en hospitales de Córdoba, Argentina, y provinieron de la misma región, generalmente de áreas rurales del norte y el oeste. De los datos clínicos se observó que en el grupo 1 hubo un número mayor de bloqueos trifasciculares (bloqueo completo de rama derecha, hemibloqueo anterior izquierdo y conducción auriculoventricular alterada) y de eventos de arritmias ventriculares, con extrasistolias ventriculares polifocales y taquicardias ventriculares paroxísticas; un paciente fue sometido a cirugía de aneurisma de punta del ventrículo izquierdo y 5 pacientes estaban marcapaseados. En el grupo 2 hubo un número mayor de eventos tromboembólicos y de signos de insuficiencia cardíaca congestiva; 3 pacientes estaban marcapaseados; macroscópicamente, en los corazones del grupo 2 predominaron la hipertrofia y la dilatación. En la Tabla 1 se detallan otros datos del estudio macroscópico de autopsias. Se prepararon cortes de 5 micrones, con coloraciones clásicas: hematoxilina-eosina; histoquímicas: método de Feulgen, para identificar ADN propio y, en caso

ABREVIATURAS

CChC Cardiopatía chagásica crónica
VEA Vénulas de endotelio alto

de haberlo, de *T. cruzi* intracelular, y PAS (ácido peryódico y reactivo de Schiff), para membranas basales y para células PAS positivas. Además, se estudiaron otros con anticuerpos monoclonales e inmunocitoquímica, mediante método de antiinmunoglobulina-biotina-estreptavidina, con trazador fosfatasa alcalina-estreptavidina y cromógeno naftol-fosfato-*Fast red*, o bien biotina-estreptavidina-peroxidasa (Biogenex) para identificar células y vasos. Los microvasos no capilares se consideraron con diámetros desde 20 a 200 micrones y se contaron a una magnificación $\times 400$, en 50 campos en áreas intramiocárdicas y en otras. Se consideraron el estado de los cardiomiocitos y la presencia de infiltrados de células inmunitarias.

Se utilizaron los siguientes anticuerpos monoclonales: anti-CD45RO para detectar linfocitos T activados y anti-CD68 para macrófagos, anticuerpos anti-CD31 o bien ICAM-1/CD54 para reconocer endotelios y anti-CD44 para células que se unen a endotelios vasculares.

Se obtuvieron fotomicrografías con magnificaciones $\times 150$ y $\times 400$.

Se utilizó la prueba de la t de Student para las comparaciones entre grupos.

RESULTADOS

En todos los casos se hallaron vénulas de endotelio alto. Hubo, además, otro tipo de vénulas, frecuentes, de endotelios planos. Los corazones con muerte más temprana tuvieron un número mayor de VEA y de otras vénulas, de endotelio plano ($4,1 \pm 1,3$ versus $1,2 \pm 0,3$, por campo) ($p < 0,001$), con respecto a los corazones con muerte tardía (Figura 1). La presencia de dichos microvasos se asoció con infiltrados de inmunocitos. La cuantificación y el análisis comparativo de los correspondientes datos clínicos mostraron que los casos que sufrieron muerte cardíaca más temprana [media de 41 años (n = 9)] fueron aquellos en los que se observó mayor desarrollo de la microvasculatura y que también tuvieron un número mayor de otras lesiones de la cardiopatía chagásica. El grupo de muerte a mayor edad, en cambio, mostró un desarrollo menor de neomicrovasos y el fallecimiento se produjo

TABLA 1
Cardiopatía chagásica, con muerte por falla cardíaca. Estudio en pacientes que fallecieron hospitalizados.
Datos presentados previamente*

Grupo y causa de muerte	Edad media al morir	Peso cardíaco (autopsia)	Aumento del tamaño cardíaco	Aneurismas cardíacos	Trombos intracardíacos
1 Cardíaca temprana	41	423 g (330-583)	(++)	(+)	(+)
2 Cardíaca no temprana	62,5	653 g (500-910)	(++++)	(++)	(+++)

* (ref. 19)

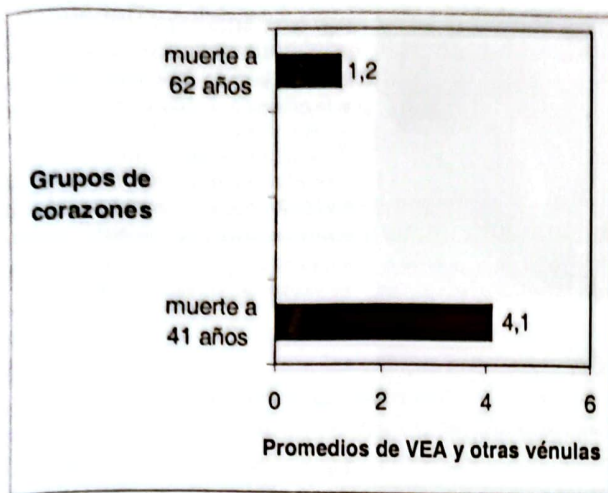


Fig. 1. Resultados del recuento de neomicrovasos venulares expresados por campo a $\times 400$ en corazones de pacientes que fallecieron por cardiopatía chagásica crónica.

a una edad media de 62 años. El primer grupo –de muerte más temprana–, mostró otras lesiones en mayor grado que correspondieron a infiltrados de células inmunitarias y a signos de daños en los cardiomiocitos. Los registros electrocardiográficos mostraron mayor intensidad de arritmias también en los casos que sufrieron muerte más temprana. En las Figuras 2 a 5 se muestran aspectos de miocardios de esos pacientes chagásicos, con desarrollo intenso de neomicrovasos. En ambos tipos de microvasos, con endotelios alto y plano, cuyo diámetro fue de 25 a 90 micrones, hubo linfocitos T (CD45RO+) y macrófagos (CD68+) en su interior y saliendo hacia el intersticio cardíaco. Mediante anticuerpos anti-CD31 o bien ICAM-1/CD54, se observó inmunotinción de endotelios y de células unidas con anti-CD44 en los microvasos.

No se observó *T. cruzi* libre, ni tampoco se vieron formas amastigotas intracelulares de dicho parásito.

Por otra parte, hallamos neoformación de arterias pequeñas, de hasta 200 micrones de diámetro, en áreas de proliferación de intersticio-fibrosis y también esa vascularización fue más notable en los casos de muerte temprana.

DISCUSIÓN

Los datos previos publicados y los actuales muestran que en el corazón chagásico se producen modificaciones intensas de la microvasculatura con descapilarización, como lo demostró Jörg, (1) y con producción de neomicrovasos venulares, como lo demostraron Cabral y colaboradores. (7-10) Los datos nuevos obtenidos en el presente trabajo corroboran la presencia incrementada de neovénulas –algunas con endotelio alto, otras con endotelios planos–, con paso de células inmunológicas por sus paredes, en la CCh grave. La neoformación microvascular hallada mostró diámetros desde 30 micrones en las vénulas a 200 micrones en

las pequeñas arterias. Las vénulas permiten un tránsito linfocitario y de macrófagos intenso hacia los tejidos cardíacos. Es de destacar que la presencia de los neomicrovasos hallados produce una distorsión del ordenamiento normal de los cardiomiocitos en el miocardio chagásico (Figuras 2 a 5).

En el estudio comparativo, su mayor número se asoció con arritmias malignas y muerte temprana. Por todos estos hechos, creemos que podría sugerirse que los neomicrovasos venulares desarrollados en el corazón chagásico intervienen en la patogenia de la cardiopatía. Abrimos una pregunta: ¿qué estímulos llevan a su producción? Consideramos que deben provenir de actividades de las células infiltrantes; en estas cardiopatías chagásicas hay una infiltración intensa en el miocardio y en otras estructuras intracardíacas por linfocitos T productores de sustancias PAS positivas, (9, 11, 12, 19, 36, 38) aspecto que se corrobora en este trabajo y cabe destacar que recientemente hemos caracterizado dichos inmunocitos como intensos productores de interferón gamma (35), seguidos en número por macrófagos en las mismas lesiones (9, 19) y, también, por un destacable incremento de mastocitos (véanse referencias 9, 19, 33)

En la Tabla 2, construida con nuestros datos previos sobre las células que infiltran el corazón chagásico obtenidos de muestras de los mismos pacientes, se consignan los números de los tipos celulares hallados.

Enfocando a los inmunocitos intracardíacos como causa de la neoangiogénesis que se produce en estos casos intensos de miocardiopatía chagásica crónica, sugerimos que es posible que algunos de sus estímulos pueden provenir de una actividad intensa de mastocitos (células cebadas), cuyo aumento sería causado por actividad de los linfocitos T infiltrados, los cuales producen un factor, según lo demostraron Nabel y colaboradores, (34) que induce a su proliferación.

Por otra parte, en trabajos previos se halló que las células que predominan en los infiltrados de la CChC son los linfocitos que denominamos *T PAS positivos* (9, 11-14, 18, 19, 36, 38) que caracterizamos como linfocitos CD4+, (9, 19, 36) y que son productores de interferón gamma; (35) es decir, son células Th 1, las cuales, como se sabe, son inductoras de diferenciación y activación de macrófagos que son, numéricamente, el segundo tipo de células infiltradas en la CChC. (9, 19) Los macrófagos activados producen factores de crecimiento de endotelios que en las condiciones de su presencia en el corazón chagásico actúan entre los cardiomiocitos y pueden estimular allí la proliferación de los microvasos. Por su parte, los mastocitos producen factores de crecimiento de fibroblastos y de endotelios. Es decir, en la CChC hay una ocurrencia de factores que estimularán la proliferación microvascular, así como la proliferación del tejido intersticial del miocardio.

Creemos conveniente comentar brevemente los datos presentados por otros investigadores sobre las células infiltrantes en la CChC: para Ben Yonés-

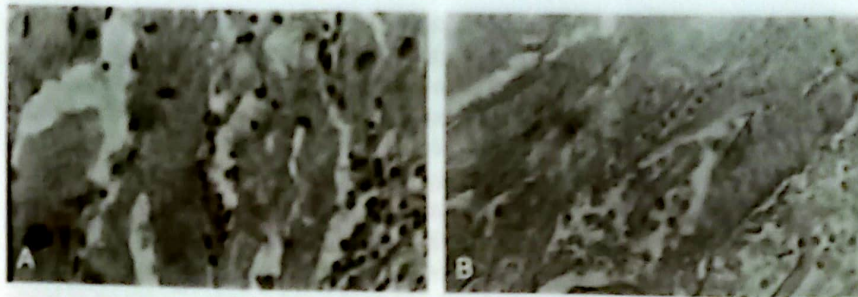


Fig. 2. A. Miocardio de pacientes chagásicos fallecidos por CChC a una edad media de 41 años. Arriba, obsérvese la afluencia de células redondas saliendo desde vénula (al centro). Hematoxilina-eosina, $\times 400$. En B, otro caso, histoquímica, PAS. Obsérvese la tinción PAS-positiva en las paredes de microvasos, en células en éstos y saliendo hacia el intersticio, así como en sarcolemas de miocitos cardíacos, $\times 400$.

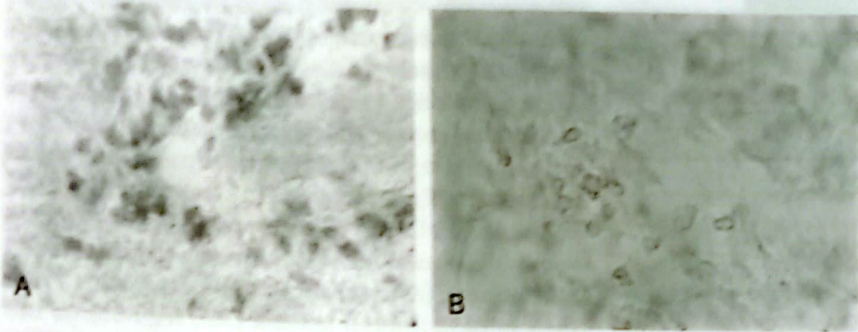


Fig. 3. CChC en un paciente fallecido a los 39 años. Inmunotinción con anticuerpos anti-CD45RO. Obsérvese la positividad de linfocitos emergiendo desde un microvaso hacia las fibras musculares cardíacas. Se muestran dos áreas del mismo caso, A y B; $\times 400$.



Fig. 4. CChC. Obsérvese el gran desarrollo de neomicrovasos con inmunocitos que salen hacia el intersticio miocárdico y adosados a cardiomiocitos. H-E. $\times 150$. En la imagen A predominan microvasos venulares; en B hay, además, arterias pequeñas. H-E. $\times 150$.

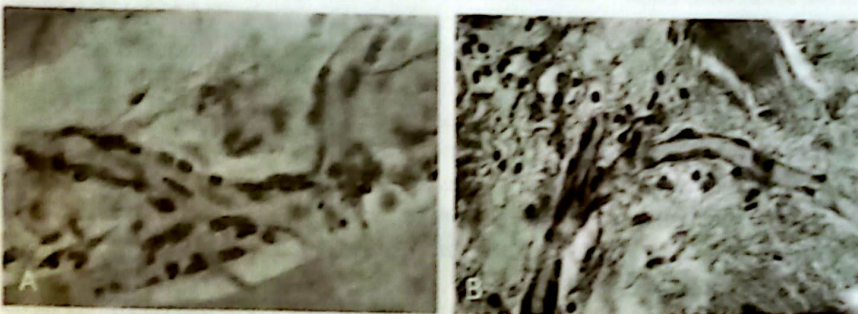


Fig. 5. Se observa presencia de células intramiocárdicas en CChC. Véase en la imagen A la cantidad de células redondas, linfocitos y monocitos-macrófagos, adosados a las paredes del microvaso y atravesando hacia el intersticio. $\times 400$, aumentado. En la imagen B, otro caso $\times 400$.

TABLA 2

Datos publicados previamente sobre características histopatológicas e inmunohistoquímicas en corazones de pacientes chagásicos que fallecieron por falla cardíaca, hospitalizados *

Grupo	Miocitólisis activas	Fibrosis	Cuantificación de células totales linfomonocitarias intracardiácas	Cúmulos linfomonocitarios intracardiácos	Linfocitos T CD45 RO+	Linfocitos T CD4+	Linfocitos T CD8+	Linfocitos PAS+ intracardiácos	Macrófagos LN5 + y para CD68+	Linfocitos B LN5+ para CD20+
1 (muerte temprana)	(+++)	(+)	46 \pm 6,8 células por campo a $\times 400$	(++++)	$\geq 70\%$	$\geq 65\%$	< 5%	$\geq 65\%$	$\geq 27\%$	$\leq 1,5\%$
2 (muerte tardía)	(++)	(++++)	15 \pm 3,6 células por campo a $\times 400$	(+)	$\geq 68\%$	$\geq 65\%$	< 5%	$\geq 55\%$	$\geq 25\%$	$\leq 1,5\%$

*(Véase cita bibliográfica 19).

Chennoufi y colaboradores, la mayoría de las células T infiltrantes corresponden a linfocitos CD4+; (20) en ese sentido hay coincidencia con uno de nuestros hallazgos (véanse referencias 9, 19, 36).

A dichos linfocitos, además, los hemos caracterizado como linfocitos *T PAS positivos CD4+, Th1*. (9, 19, 36) Por su parte, Rossi, (21) Ribeiro dos Santos y Rossi, (22) y Molina y Kierzbaum (23) informaron que el tipo celular predominante serían macrófagos; en nuestros estudios, los macrófagos, por su número, son el segundo tipo de células infiltrantes. (9, 19) Higuchi, por su parte, informó que las células predominantes son CD8+. (24) Como puede verse, es un área para profundizar nuevos estudios. Aquí enfatizaremos sobre nuestros hallazgos.

En la miocardiopatía chagásica crónica hay agrandamiento de tejidos cardíacos, los cuales están infiltrados por células inmunológicas, como ya mencionamos. Se produce miocitólisis de cardiomiocitos, sumado a deposición de colágeno y fibrosis. (17)

Hay evidencias de que mecanismos inmunopatológicos, incluidos los de tipo autoinmune, como tempranamente lo sugerimos y de lo cual obtuvimos evidencias experimentales, (15-18) están involucrados en la producción de lesiones chagásicas. Esas evidencias experimentales indican la existencia de mecanismos de tipo autoinmune, tanto humorales como celulares, que se inician durante el período agudo de la enfermedad de Chagas y permanecen activos. (15-18) Después, otros autores obtuvieron nuevas evidencias de autoinmunidad en el Chagas. (25-31). En el presente trabajo y en otros, (8, 9, 17, 19, 35, 36) exploramos aspectos patológicos de la cardiopatía chagásica. De los datos obtenidos se infiere que en la cardiopatía chagásica crónica avanzada los aspectos inmunocelulares serían de la mayor importancia. (9, 19) La producción de anticuerpos sería menos importante, a juzgar por el número bajo de células B intracardíacas halladas en un trabajo anterior (19) (véase Tabla 2).

¿Tienen esos hechos vinculación con la neoangiogénesis venular-arteriolar que estudiamos aquí? En realidad, creemos que pueden interpretarse como un *continuum* en el que la proliferación vascular intramiocárdica resultaría de la suma de estímulos -citocinas- producidas por los mencionados inmunocitos infiltrantes. Una vez formados, dichos neovasos -microvenulares y microarteriales- retroalimentan e intensifican los infiltrados de inmunocitos.

Es decir entonces que la remodelación patológica que se produce en la cardiopatía chagásica crónica estaría promovida por los infiltrados de inmunocitos y por la neomicrovascularización; ambos actúan sobre las fibras musculares cardíacas formadas por los cardiomiocitos. También debería considerarse en esa remodelación la disminución capilar, que demostró Jörg. (1)

En algunos aspectos, la miocarditis chagásica crónica tiene aspectos comunes con la reacción de rechazo crónico de aloinjertos en la cual hay infiltrados de

células mononucleares. Evidencias recientes muestran que en el rechazo crónico del aloinjerto hay un gran número de células cebadas (o mastocitos) no sólo en sitios perivasculares de vasos ocluidos intramiocárdicos, sino también en el intersticio miocárdico, (32) tal como anteriormente lo habíamos hallado en el miocardio chagásico. (9, 19, 33)

Debe consignarse también que con las técnicas empleadas de microscopía de luz en ninguno de estos casos de CChC hallamos *T. cruzi* libre o células invadidas, lo cual corrobora datos previos sobre la muy baja cantidad de parásitos que existe en la etapa crónica, donde actúan otros mecanismos de lesión, inmunopatológicos. (8, 17, 19)

En estos casos de CChC, los neomicrovasos, cuando poseen características de vénulas, muestran imágenes de pasaje de células mononucleares por sus paredes y contribuyen a la formación de infiltrados característicos de las lesiones de la enfermedad de Chagas, los cuales son factores de lesiones en los cardiomiocitos. (8, 9, 11-14, 18, 19)

Por otra parte, también hemos buscado si habría agregación plaquetaria en estos neomicrovasos, considerando datos previos en estudios en ratones con infección chagásica, que vinculan dicho aspecto a la presencia de *T. cruzi*. (3-5) No hemos hallado agregación plaquetaria en los neomicrovasos intracardíacos de estos pacientes chagásicos, aunque, como ya lo referimos, en estos casos no hubo *T. cruzi* demostrable.

Jörg, (1) cuando demostró que en cardiopatías chagásicas graves hay una reducción manifiesta del lecho capilar intramiocárdico, sugirió la existencia de hipoperfusión de las miocélulas y postuló que en el Chagas hay una descapilarización progresiva mesenquimorreactiva, que sería un cofactor patogénico. (1) Ferrans y colaboradores, (6) mediante un estudio con microscopio electrónico del corazón chagásico, hallaron que existe un engrosamiento de la membrana basal de los capilares. Por nuestra parte, mediante la técnica del PAS en este trabajo también hemos observado engrosamiento de membranas basales, no sólo de cardiomiocitos sino también de vénulas, en lo que también deberían tenerse en cuenta los mecanismos inmunológicos en su génesis, dada la presencia de infiltración intensa por inmunocitos, que descargan allí citocinas.

Enfatizaremos, como lo dijimos, en la hipótesis de que los neomicrovasos, tanto los más pequeños del tipo vénulas como también los de mayor calibre, por su presencia y por permitir la formación y el incremento de infiltrados y consecuentemente las actividades de los inmunocitos, sean factores que intervengan en la generación de arritmias cardíacas del corazón chagásico, lo cual conviene considerar en estudios ulteriores. Si el contexto de células inmunológicas infiltradas en que se produce se pudiera modular, deberá tenerse en cuenta que al mismo tiempo es necesario eliminar completamente *T. cruzi* del organismo, pues en nuestro concepto, aunque muy disminuido, por

mecanismos de defensa, que también son inmunológicos. *T. cruzi* viviente es inductor de mecanismos de autoinmunidad por su actividad reproductiva intracelular que libera y expone autoantígenos endocelulares del huésped. (17, 18, 37)

SUMMARY

Neo-Microvasculature: An Active Factor in the Immunopathogenesis of Chronic Chagasic Cardiopathy

The reduction of the capillary bed in chagasic cardiopathy was first demonstrated by Jörg. Later, Cabral et al. found the presence of high endothelium venules (HEV) which normally occur only in lymphatic tissues. This work studies new features on neo-microvessels in chagasic heart disease with cardiac death. We studied the heart samples of patients with death ages of 41 years (n = 8) and 62 years (n = 9). Five micron slices were prepared with monoclonal antibodies for cells and vessels and classic staining. The neo-microvessels were counted at 400x in 50/hpf. We found HEV on all samples. The hearts of those who died earlier had a higher count of HEV and other venules of flat endothelium (4.1 ± 1.3 versus 1.2 ± 0.3 per hpf; $p < 0.001$) than the older hearts. Both kinds of microvessels, with diameters ranging from 25 to 90 microns, showed lymphocytes (CD45 RO+) and macrophages (CD68+) inside and through their walls, migrating to the cardiac interstice. Anti-CD31 or ICAM-1/CD54 monoclonal antibodies stained the endothelium and anti CD44 stained immunocytes. *T. cruzi* was not seen. These findings demonstrate the modification of microvasculature in the chagasic heart through the development of neo-venular vessels, which allow an intense traffic of lymphocytes and macrophages in cardiac tissue and alter the normal arrangement of cardiomyocytes, suggesting there may be autoimmune activity in the chagasic process. A larger count of neo-microvessels was associated with heavy infiltration by T-lymphocytes and macrophages, more malignant arrhythmias and earlier death. We post an open question: What are the stimuli leading to their production?

Key words: Chagas cardiomyopathy - Autoimmunity - Microcirculation - Macrophages - Arrhythmias - T-lymphocytes

Agradecimientos

A los gentiles colegas que facilitaron la obtención de muestras para este trabajo.

A la Secyt de la Universidad Nacional de Córdoba y al Banco de la Nación Argentina-Córdoba por el subsidio conjunto: resol. Secyt 12/03.

Por motivos de espacio no se incluyeron otras fotografías, que pueden solicitarse a los autores.

BIBLIOGRAFÍA

- Jörg ME. Tripanosomiasis cruzi; anarquía angiopotográfica por descapilarización mesenquimorreactiva, cofactor patogénico de la miocardiopatía chagásica. *Pren Méd Argent* 1974;61:94-104.
- Torres CM. Arteriosclerosis das finas ramificações arteriais do miocárdio (coronarite chagásica e miocitose focal do miocárdio na cardiopatía chagásica crónica. *Hospital* 1958;54:597-610.
- Morris SA, Tanowitz HB, Wittner M, Bilezikian JP. Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. *Circulation* 1990;82:1900-9.
- Rossi MA. Microvascular changes as a cause of chronic

- cardiomyopathy in Chagas' disease. *Am Heart J* 1990;120:230-4.
- Mengel JO, Rossi MA. Chronic chagasic myocarditis pathogenesis: dependence on autoimmune and microvascular factors. *Am Heart J* 1992;124:1052-7.
- Ferrans VJ, Milei J, Tomita Y, Storino RA. Basement membrane thickening in cardiac myocytes and capillaries in chronic Chagas' disease. *Am J Cardiol* 1988;61:1137-40.
- Cabral HR, Novak IT, Robert GB. Presentación de vasos parecidos a vénulas de endotelio alto en corazones chagásicos con cardiomiopatía crónica severa. *Rev Argent Cardiol* 1991;59:314 (Abstract 148).
- Cabral HR, Novak I, Robert GB. Comprobación de vénulas de endotelio alto en corazones de pacientes chagásicos con cardiomiopatía crónica grave. *Rev Argent Cardiol* 1993;61:463-5.
- Cabral HR, Novak IT, Robert GB. Factores inmunocelulares de cardiomiopatía chagásica: Linfocitos T PAS+. Incremento mastocitos. Vénulas de endotelio alto. *Pren Méd Argent* 1996;525-32.
- Cabral HR, Novak IT, Glocker TM, Castro Viera GA. Cambios en la microvasculatura del miocardio en la cardiopatía chagásica crónica humana. *Rev Med Córdoba* 2000;88:54-7.
- Cabral HR, Sanz LM. Linfocitos circulantes en chagásicos: electrocardiograma (ECG) anormal producen intensamente glicoproteínas y son más numerosos que en chagásicos con ECG normal. *Rev Argent Cardiol* 1987;55:135 (Abstract 7).
- Cabral HR, Robert GB, Novak IT. Presencia numerosa de linfocitos productores de glicoproteínas en torno a miocitos cardiacos cardiomiopatía de Chagas. *Rev Argent Cardiol* 1990;58: (Abstract 4).
- Cabral HR. Sobre la sustancia positiva a la reacción del ácido periódico-Schiff (PAS) en linfocitos de pacientes con enfermedad de Chagas. *Rev Fac Cienc Med Córdoba* 1970;28:383-8.
- Cabral HR, Braxs J. Producción de una glicoproteína por linfocitos en la cardiopatía chagásica. *Medicina (Buenos Aires)* 1982; 42:415.
- Cabral HR. Rheumatoid factors and Chagas' disease. *Scand J Rheumatol* 1983;219:1238.
- Cabral HRA, Segura-Seco EL, Paolasso EW, Castoldi F, Veloso y col. Enfermedad de Chagas aguda y autoinmunidad (Hipótesis sobre la patogenia de la injuria tisular e intento de verificación experimental). *Rev Fac Cienc Médicas Univ Nac Córdoba* 1967;25:419-4.
- Cabral HR. Los mecanismos patogénicos del daño tisular en enfermedad de Chagas. *Rev Fac Cienc Med Univ Nac Córdoba* 1967;27:287-309.
- Cabral HR. PAS-positive substance in lymphocytes of patients with Chagas disease. *Lancet* 1971;1:1356-7.
- Cabral H, Novak I, Glocker M, Castro Viera G. Cardiopatía chagásica: identificación y cuantificación de células infiltrantes, en corzones de pacientes que sufrieron muerte cardiaca a distintas edades. *Rev Fac Cienc Med Univ Nac Córdoba* 2002;59:83-9.
- Ben Younes-Chennoufi A, Said G, Eisen H, Durand A, Hontebeyr Joskowicz M. Cellular immunity to *Trypanosoma cruzi* is mediated by helper T cells (CD4+). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988;82:84-8.
- Rossi MA. Myocardial damage in *Trypanosoma cruzi* myocarditis: a role for macrophages. *Can J Cardiol* 1990;6:293-8.
- Ribeiro-dos Santos R, Rossi MA. Immunopatología. En: Canosa JR, Chuster M (editors). *Cardiopatía Chagásica*. Belo Horizonte: Fundacao Carlos Chagas; 1985. p. 10-22.
- Molina HA, Kierszenbaum F. A study of human myocardial tissue in Chagas' disease: distribution and frequency of inflammatory cell types. *Int J Parasitol* 1987;17:1297-305.
- Higuchi MD, Riea MM, Aiello VD, Benvenuti LA, Gutierrez IS, Bellotti G, et al. Association of an increase in CD8+ T cells with the presence of *Trypanosoma cruzi* antigens in chronic, human, chagasic myocarditis. *Am J Trop Med Hyg* 1997;56:485-9.
- Santos-Buch CA, Teixeira AR. The immunology of experimental Chagas' disease. 3. Rejection of allogeneic heart cells in vitro. *J Exp Med* 1974;140:38-53.
- Teixeira AR, Teixeira G, Macedo V, Prata A. *Trypanosoma cruzi* sensitized T-lymphocyte mediated 51CR release from human heart cells in Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 1978;27:1097-107.

27. Jörg ME. Comunicación personal, en carta a HR Cabral, junio 30, 1978.
28. Jörg ME. Patogenia de los aneurismas ventriculares chagásicos. Teoría inmunológica. En: Castagnino HE, Thompson A. *Cardiopatía Chagásica*. Buenos Aires: Kapeluz; 1980. p. 132-3.
29. Laguens RP, Meckert PC, Chambo JG. Antiheart antibody-dependent cytotoxicity in the sera of mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. *Infect Immun* 1988;56:993-7.
30. Jörg ME. Respuestas inmunogénicas en la infección por *Trypanosoma cruzi*. En: Castagnino HE, Thompson A. *Cardiopatía Chagásica*. Buenos Aires: Kapeluz; 1980. p. 211-22.
31. Jörg ME. La patogenia de la miocardiopatía en la tripanosomiasis *cruzi* (enfermedad de Chagas). Tentativa de sinopsis a través de la experiencia personal. *Sem Méd* 1973; 143:1523-36.
32. Koskinen PK, Kovanen PT, Lindstedt KA, Lemstrom KB. Mast cells in acute and chronic rejection of rat cardiac allografts— a major source of basic fibroblast growth factor. *Transplantation* 2001;71:1741-7.
33. Cabral HR. Mastocitos en contacto con fibras musculares cardíacas en miocardio de pacientes con cardiopatía de Chagas severa. *Preñ Méd Argent* 1988;75:490-2.
34. Nabel G, Galli SJ, Dvorak AM, Dvorak HF, Cantor H. Inducer T lymphocytes synthesize a factor that stimulates proliferation of cloned mast cells. *Nature*. 1981;291:332-4.
35. Cabral H, Novak I, Glocker M, Castro Viera G. Inmunomarcación positiva para interferón gamma en linfocitos T- PAS-positivos infiltrados en el miocardio chagásico humano. *Rev Argent Cardiol* 2003; 71:128 (Abstract 83).
36. Cabral HR, Novak IT. Immunohistochemical staining for characterization of glycoprotein producing T-lymphocytes in chagasic heart disease. *Mem Inst Osw Cruz* 1995;90:158 (Abstract).
37. Cabral HR, Novak I. Chagas' disease and dinitrochlorobenzene. *Lancet* 1995;346:1437.
38. Cabral HR. Linfocitos T-PAS positivos en la cardiomioneuropatía chagásica. *Rev Fac Medicina (Caracas)* 1994;17:31-4.