



**Facultad de Ciencias Médicas**  
Universidad Nacional de Rosario  
Argentina

## **ENFERMEDAD DE CHAGAS**

Prof Titular Dra Ana Lía Nocito<sup>1</sup>. Dra Ana Rosa Perez <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cátedra de Anatomía y Fisiología Patológicas. Facultad de Ciencias Médicas. UNR

<sup>2</sup>Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER CONICET UNR)  
Facultad de Ciencias Médicas. UNR

**Año 2020: 1909-2020: 111 años de historia!!**

**Los mecanismos inmunológicos involucrados en la Enfermedad de Chagas serán utilizados a posteriori para el Área Defensa.**

### **PARTE I - INTRODUCCION**

El conocimiento de la Enfermedad de Chagas se inicia con el descubrimiento del agente causal: *Trypanosoma cruzi*.

El médico brasileño Carlos Chagas (1879-1934) el 14 de abril de 1909 encontró el parásito en la sangre de una niña de 2 años llamada Berenice. Se menciona que es un caso único en la historia de la Medicina: la misma persona descubre el agente etiológico (*T cruzi*), su vector (*la vinchuca*), relata el ciclo de vida del parásito y describe un caso de infección aguda (en Berenice) y posteriormente la fase crónica.

En Argentina el Dr Salvador Mazza (1886-1946) continuó las investigaciones de Chagas a partir del año 1926. Fue su principal línea de investigación y logró demostrar la importancia sanitaria de esta endemia y describió formas clínicas de la misma.

Las investigaciones de Salvador Mazza revalorizaron el trabajo de Chagas por lo que se propuso denominar a esta patología Enfermedad de Chagas Mazza <sup>1,2</sup>

Se reconocen distintas formas clínicas de la enfermedad de Chagas con características anatomopatológicas propias.

-Fase Aguda

-Fase Latente (Sin sintomatología detectable)

- Fase Crónica (Con sintomatología detectable)
- Chagas Congénito (Fase aguda detectada en un recién nacido)
- Reactivación

Algunos pacientes crónicos, bajo inmunosupresión (HIV, quimioterapias, trasplantes, drogas inmunosupresoras), pueden reactivar la parasitemia y presentar una sintomatología similar a la descripta para la fase aguda.

***Todo aquel que tenga interés puede ver la película Casas de Fuego (cine argentino 1995). En la misma se relata la vida del Dr Salvador Mazza. Obviamente los hechos narrados y sus personajes son el resultado del encuentro entre la historia y la ficción.***

### **FASE AGUDA**

El 95% de los casos agudos son asintomáticos o no presentan ninguna signología. Se caracteriza por el hallazgo de tripomastigotes en sangre. Los síntomas son extremadamente variables e incluyen: malestar, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, dolor muscular/articular, somnolencia, diarrea, edema, etc. En el sitio de inoculación puede observarse una reacción inflamatoria (chagoma) que si se ubica en la región oftalmoganglionar se denomina signo de Romaña (edema palpebral unilateral, adenopatía pre auricular). Tener en cuenta que este hallazgo sólo se presenta en el 20% de los casos. Otros chagomas pueden localizarse en tejido celular subcutáneo principalmente en muslos, nalgas y abdomen inferior, son indolores y no existe alteraciones de color de la piel. Lipo-chagoma geniano: es el que localiza en la bola adiposa de Bichat.

En esta fase muchos de los órganos de la economía pueden estar afectados <sup>1</sup> por ejemplo : corazón, ganglios linfáticos, bazo, músculo estriado, hígado y SNC.

Carlos Chagas realizó las primeras descripciones de los hallazgos anatomopatológicos de la enfermedad que lleva su nombre. Según se describe efectuó 27 necropsias de pacientes en la fase aguda y 100 en la cronicidad <sup>2,3,4</sup>

Corazón: macroscópicamente puede no presentar alteraciones sin embargo cuando la miocarditis es extensa y difusa, las cuatro cavidades cardíacas se dilatan debido a una falla en la contractilidad. El corazón no puede enfrentar la demanda circulatoria, se torna insuficiente y las paredes se adelgazan.

Histológicamente la lesión fundamental es la miocarditis. Las características de la miocarditis aguda son muy variables según la receptividad de la persona, la intensidad de

la infección y la virulencia de la cepa del *T.cruzi*, ya que no todas las cepas tienen caracteres iguales.

La severidad de ésta se encuentra relacionada con el número de fibras miocárdicas parasitadas. En los casos graves la afectación es difusa y consiste en gran cantidad de amastigotes en el citoplasma de fibras miocárdicas, conformando pseudoquistes (Fig 1). Cuando estos pseudoquistes se rompen y los parásitos se ponen en contacto con el intersticio y por ende con el sistema inmune, se desencadena una reacción inflamatoria constituida fundamentalmente por linfocitos y macrófagos y sólo muy escasos polinucleares neutrófilos. Esta reacción inflamatoria involucra tanto al intersticio como a las fibras miocárdicas (Fig 2).

Otro reservorio muy importante de parásitos es el músculo esquelético, donde los nidos de amastigotes pueden persistir por mucho tiempo. (Fig 3). Infrecuentemente se observa nidos a nivel hepático (Fig 4)

En los niños, una afectación grave es la meningoencefalitis. Se caracteriza histológicamente por presentar un infiltrado inflamatorio linfo-plasmocitario a nivel leptomeníngeo acompañado de congestión y hemorragia perivascular. Actualmente el tocamiento del SNC por Enfermedad de Chagas puede verse en pacientes inmunocomprometidos, en especial HIV-SIDA. Se describe que las patologías encefálicas más frecuentes en individuos con valores de CD4 < a 50 cel/mm<sup>3</sup> son la encefalitis por citomegalovirus y la Enfermedad de Chagas<sup>5</sup>. Las mismas plantean en muchas ocasiones diagnósticos diferenciales tales como toxoplasmosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva y tumores dado que la sintomatología y cuadro imagenológico pueden ser similares (Fig 5) (ver posteriormente reactivación)

Los plexos mientéricos también pueden verse afectados, lo cual se traduce en las lesiones encontradas en la fase crónica. En los ganglios linfáticos y el bazo puede observarse una reacción inespecífica denominada hiperplasia folicular.

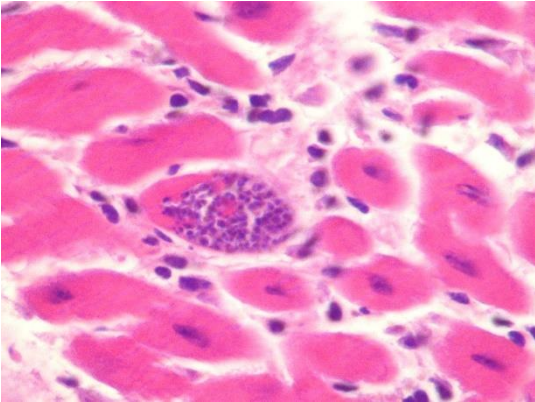


Fig 1: Nido de amastigotes. HE . 400X

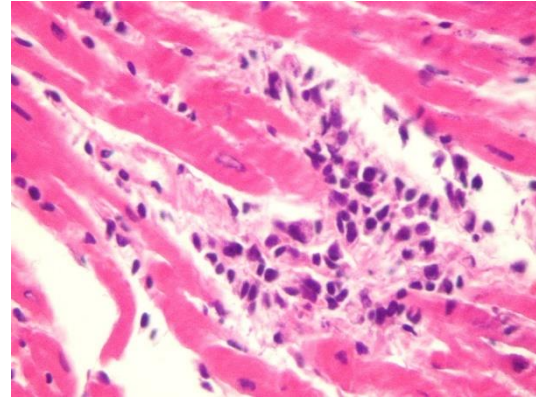


Fig 2: Infiltrado linfo macrofágico. HE. 200x

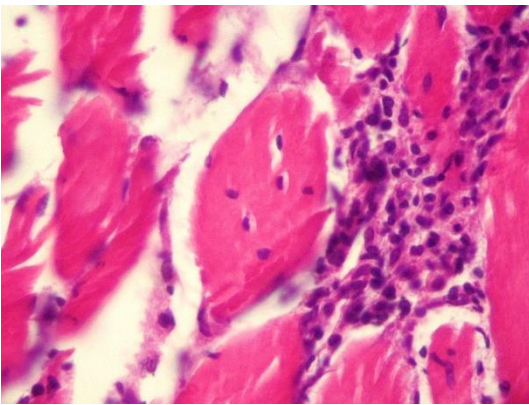


Fig 3: Miositis. HE. 400X

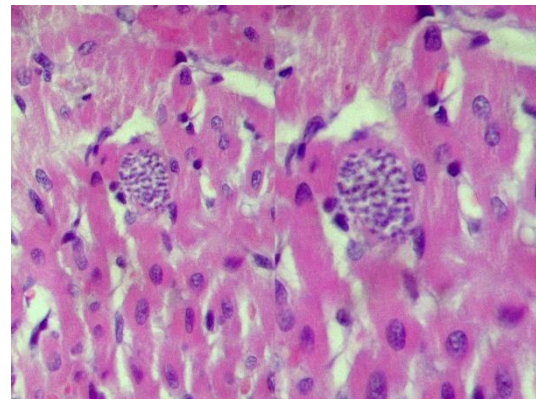


Fig 4: Hígado con nidos amastigotes. 200 y 400X

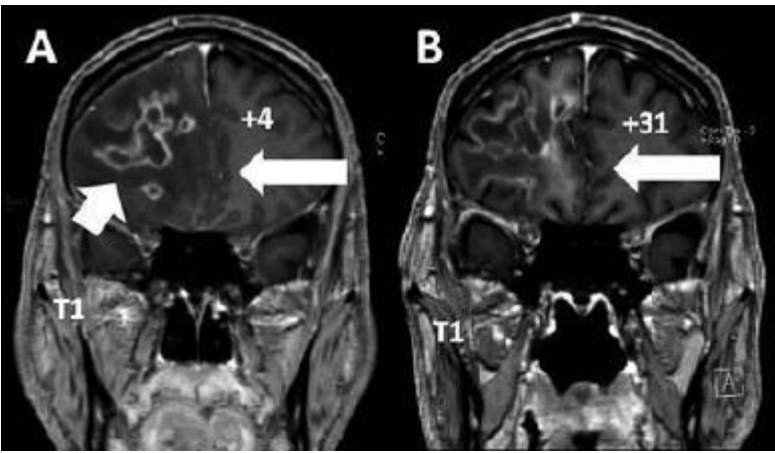


Fig 5: A: corte coronal. Lesiones frontales y edema perilesional con desviación de la línea media hacia la izquierda.

B: idem. Imagen 30 días post tratamiento. Reducción franca de las lesiones.

## **FASE LATENTE**

Se caracteriza por ausencia o escasas manifestaciones clínicas y se confirma con exámenes serológicos. Algunos autores han denominado a esta fase indeterminada (y más actualmente fase crónica sin sintomatología detectable) lo cual significa que no se puede predecir su evolución. Puede que el paciente quede asintomático de por vida (portador) o que evolucione a la forma crónica después de 10 a 20 años (aproximadamente el 30% de los pacientes infectados)

En bancos de sangre de algunos países de Latinoamérica (ej: Perú) el porcentaje de seroprevalencia oscila entre 0,66% al 1,83%. En la Pcia de Corrientes la seroprevalencia fue de 2,41%<sup>6</sup>

***Investigar cual es la seroprevalencia actual para Chagas en Argentina y otros países de Latinoamérica. Especialmente hacer la revisión en fuentes tales como: Instituto Nacional de Parasitología Dr. Mario Fatala Chaben, Instituto Nacional de Microbiología Dr. Carlos Malbrán, OPS.***

## **FASE CRONICA**

Sigue a la fase aguda y comienza cuando la parasitemia se hace indetectable por métodos parasitológicos directos. La infección es detectable con métodos serológicos o moleculares. La gran mayoría de las personas con enfermedad crónica son asintomáticas y se calcula que sólo el 30% van a desarrollar lesiones orgánicas (fundamentalmente corazón y colon) La lesión cardíaca crónica es la miocardiopatía específica más frecuente en el mundo. Es una enfermedad progresiva, irreversible y altamente invalidante.

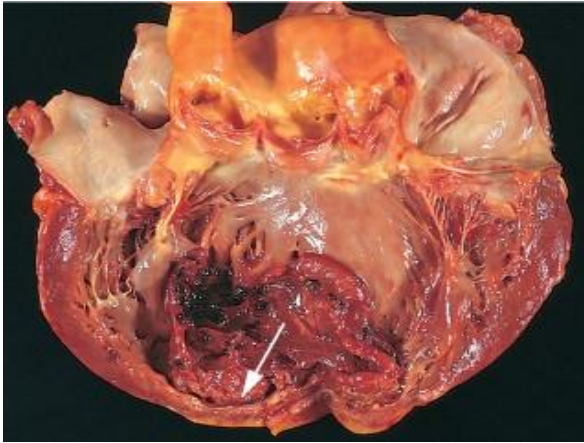
**Varias teorías han tratado de explicar la patogenia de la etapa crónica de la enfermedad. La revisión de las mismas será realizada en apuntes posteriores en el Area Defensa.**

## **ANATOMIA PATOLOGICA DE LA ETAPA CRONICA**

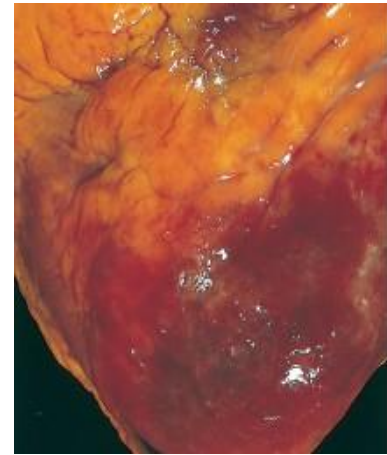
En esta etapa, raramente se encuentran parásitos en sangre y tejidos.

La lesión cardíaca consiste en una cardiomegalia con gran dilatación de cavidades que puede acompañarse de tocamiento pericárdico. En ocasiones se observa a nivel de la punta una dilatación bi-ventricular, lesión que se denomina "aneurisma de punta". El mismo se

forma debido a la reparación por tejido fibroso de las fibras miocárdicas previamente lesionadas (Fig 6 y 7)



*Fig 6. Cardiomegalia con adelgazamiento de punta*



*Fig 7. Pericarditis*

Otras lesiones que suelen observarse son los llamados mega, los cuales se encuentran fundamentalmente en colon y mas raramente en esófago. Se describe que la totalidad del intestino puede estar afectado, sin embargo la lesión predomina en colon sigmoides.

Se ha sugerido que la lesión digestiva atraviesa 3 estadios. 1-Engrosamiento de la pared muscular. 2-Engrosamiento y dilatación concomitantes. 3- Dilatación con adelgazamiento de la pared y aplanamiento mucoso. El engrosamiento que se produce inicialmente se considera que es un mecanismo compensatorio en respuesta a la perdida de células ganglionares. Posteriormente comienza la descompensación y la dilatación es el hallazgo predominante<sup>7</sup>

Microscópicamente se detecta infiltración inflamatoria de las capas musculares y de los plexos nerviosos mientéricos junto con disminución ostensible del número de células ganglionares en dichos plexos. Esto provoca inadecuada contractilidad y como consecuencia, dilatación (Fig 8 y 9)

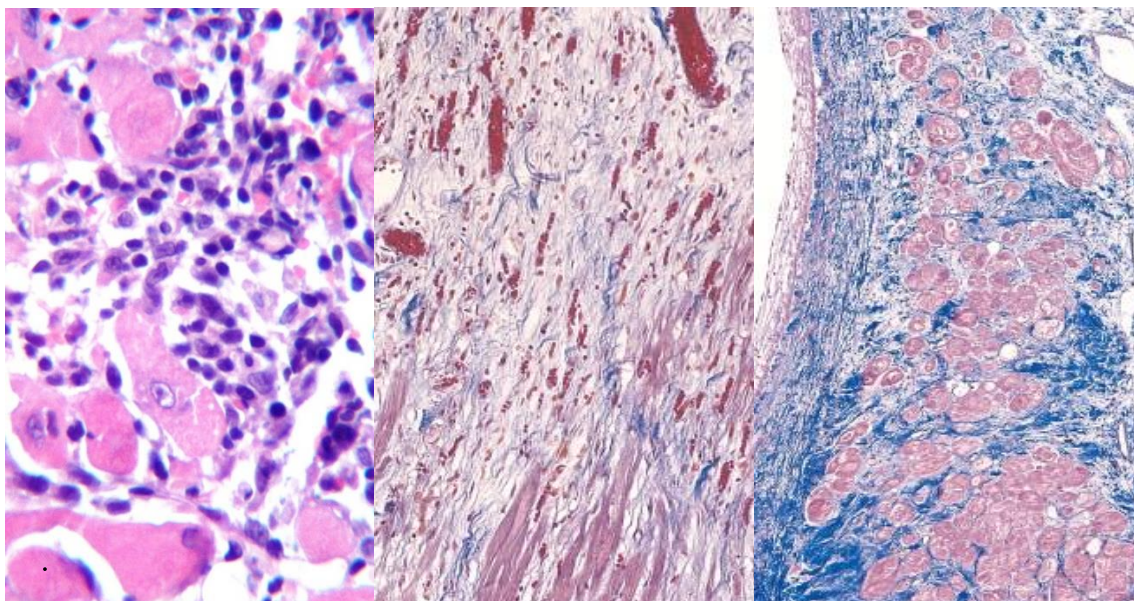


*Fig 8 y 9 Imágenes de megaesófago y megacolon*

Histológicamente las imágenes más relevantes a **nivel cardíaco** son la presencia de infiltrado inflamatorio predominantemente linfocitario y macrófagico y la destrucción de fibras miocárdicas, las cuales por corresponder a células permanentes sólo pueden reparar con tejido fibroso. No es habitual la presencia de amastigotes, sin embargo existen publicaciones que relatan la presencia de los mismos en esta etapa <sup>5</sup>

Se describen también alteraciones a nivel de la circulación coronaria que ocasionan hipoperfusión focal lo cual podría exacerbar el daño miocárdico. En la destrucción de las fibras miocárdicas posiblemente el mecanismo de muerte celular sea la necrosis ya que el fenómeno apoptótico no es habitualmente observado tal como ocurre en otras miocardiopatías <sup>8</sup>

Cabe mencionar que la presencia de fibrosis es densa, rodea grupos musculares y tanto ella como el infiltrado inflamatorio sigue un patrón multifocal. Esta disposición e intensidad hace que sea considerada la más arritmogénica de la enfermedades cardíacas <sup>9</sup>



*Fig. 10 Microscopia (derecha a izquierda) Miocardio con infiltrado inflamatorio linfocitario. Fibrosis y edema moderados . Fibrosis intensa*

### **CHAGAS PLACENTARIO Y FETAL.**

Las afecciones que aparecen con más frecuencia en los hijos infectados son bajo peso y prematuridad. Sin embargo, muchos hijos de madres con enfermedad de Chagas permanecen asintomáticos.

Las lesiones del Chagas congénito son similares a las observadas en el período agudo de la enfermedad. Los órganos más afectados son: corazón, SNC, piel, músculo esquelético, esófago e intestino. Histológicamente se observa infiltración linfocitaria, escasos polinucleares y macrófagos con eventuales formaciones granulomatosas. Incluso se ha detectado la presencia de células gigantes, hipercromáticas con núcleos centrales cargadas de parásitos. Infrecuentemente los pulmones se han visto comprometidos por fibrosis septal y macrófagos alveolares cargados de parásitos.

A nivel placentario el parásito puede producir granulomas, cambios inflamatorios y necrosis de las vellosidades coriales. Si se produce una afectación grave de la misma puede producirse la muerte fetal intrauterina o desencadenarse un parto prematuro, no obstante, la presencia de cambios histológicos a nivel placentario no siempre es sinónimo de afectación fetal <sup>10,11</sup>

El tamizaje sistemático de la enfermedad en pacientes gestantes procedentes de dichas áreas es fundamental para la detección de las embarazadas infectadas. La detección de gestantes infectadas es el mejor medio para llegar al diagnóstico precoz de infección



congénita en el recién nacido y establecer así un tratamiento en fases tempranas de la enfermedad, de manera que éste sea más efectivo.

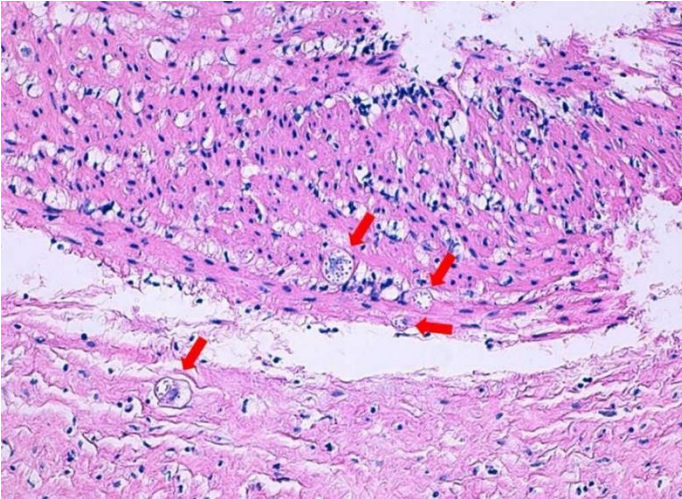


Fig. 11 Microscopía: cordón umbilical don proceso inflamatorio de nidos de amastigotes

## **REACTIVACION**

La **reactivación** de la enfermedad de **Chagas** crónica es infrecuente; sin embargo, puede producirse en pacientes inmunodeprimidos: HIV, tratamiento inmunosupresor, trasplantados. Tenerla presente porque presenta una alta mortalidad <sup>12,13</sup>

Se puede observar:

Reactivación asintomática: parasitemia positiva (en general por PCR)

Reactivación sintomática con manifestaciones clínicas: síndrome febril inespecífico con parasitemia positiva, lesiones dermatológicas ( paniculitis, eritema nodoso con presencia de amastigotes) encefalitis, masa ocupante de SNC, miocarditis <sup>14</sup>

La **Paleontología** (del griego «παλαιος» *palaios* = antiguo, «οντο» *onto* = ser, «-λογία» -*logía*, tratado o estudio) es la ciencia que estudia e interpreta los fósiles para conocer el pasado de la vida sobre la Tierra. Se considera una parte importante de las Ciencias Naturales ya que posee un cuerpo de doctrina propio y comparte fundamentos y métodos con la *Geología* y la *Biología*.

Gracias a esta ciencia sabemos que la patología que hoy llamamos Enfermedad de Chagas pareciera ser tan antigua como la presencia del hombre en América. Existen publicaciones en donde se demostró por técnica de PCR la presencia de *T. cruzi* en momias de los pueblos precolombinos de los Andes que existieron hace más de 9000 años

Uno de los casos más interesantes es el descrito por Bevilacqua y col <sup>15</sup> Se refiere a una momia Inca de sexo femenino y 20 años que se encontraba en el Museo Nacional de Antropología y Etnología de Florencia, Italia, La necropsia mostró signos de megacolon y megaesófago y desde el punto de vista histológico a nivel miocárdico y esofágico (con coloración de Giemsa) se observó nidos de amastigotes. Se realizaron en el Instituto Fatale Chabén (Buenos Aires) estudios inmunohistoquímicos con anticuerpo monoclonal *T. cruzi* que ratificaron la presencia del *T. cruzi*. Se visualizó también a nivel miocárdico áreas de fibrosis

**El mecanismo por el cual se produce la fibrosis en las diversas patologías cardíacas está en investigación permanente. Podrá ser detenida?**

**Pueden seguir adelante e investigar al respecto. Se propone remitirse a los dos ítems siguientes:**

- **Las concentraciones séricas de troponina pueden ser marcadores de daño miocárdico en el Chagas? <sup>16</sup>**
- **Una vez cursada defensa que apreciación haría Ud. respecto al resumen de este artículo?**

TGF- $\beta$  is a key molecule in many physiological processes as well as pathologies. We have previously described the role of TGF- $\beta$  in Chagas disease, caused by the eukaryotic protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*. Besides the high disease burden in many countries, one of the severe aspects of Chagas disease is the chronic heart condition developed by patients, for which there is no specific treatment. In search for a better treatment, we have investigated the potential of the TGF- $\beta$  signaling blocker, GW788388, on disease hallmarks in a mouse model of chronic Chagas' heart disease. Oral administration of GW788388 produces a global reversion of cardiac damage, and, remarkably, reduces fibrosis, one of the most important death-associated features in chronic Chagas' heart disease <sup>17</sup>

### **BIBLIOGRAFIA – PARTE I**

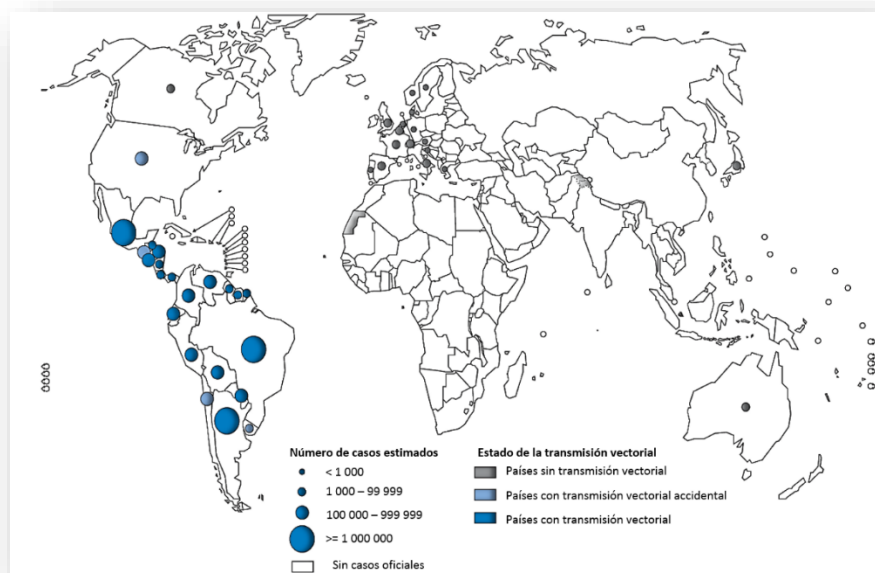
1-Náquira C, Cabrera R. Breve reseña histórica de la Enfermedad de Chagas, a cien años de su descubrimiento y la situación actual en Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica 2009; 26:494-504

- 2-Zabala JP. Historia de la Enfermedad de Chagas en Argentina. Evolución conceptual, institucional y política. História, Ciências, Saúde – Manguinhos, Rio de Janeiro 2009; 16 (suppl1): 57-74
- 3-Enfermedades infecciosas (7) Chagas. Guía para el equipo de salud. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. 3ra Edición .2018 Archivo Digital: descarga. ISBN 978-950-38-0270-0
- 4-Texto de Patología. Pelayo Correa, Arias Stella, Perez Tamayo R.. 2da Edición. Editorial La Prensa Médica Mexicana.
- 5-Leiguarda R, Roncoroni A, Taratuto A et al. Acute NSC infection by *Trypanosoma cruzi* (Chagas disease) in immunosuppressed patients. Neurology 1990; 50: 850-1
- 6-Gabriela Esther Czernik G, Cuenca E, Dabski M, y col . Seroprevalencia chagásica en hemodonantes del banco de sangre central de Corrientes. Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina 2006; 100: 5-8
- 7-EarlamR.[http://www.oeso.org/OESO/books/Vol\\_4\\_Prim\\_Motility/Articles/ART125.HTML](http://www.oeso.org/OESO/books/Vol_4_Prim_Motility/Articles/ART125.HTML)
- 8-Rassi A Jr, Rassi A, Marin Neto J. Chagas disease. Lancet 2010; 375:1388-402
- 9-Chaves A, Menezes C, Costa H y col. Myocardial fibrosis in chagas disease and molecules related to fibrosis. Parasite Immunology 2019.  
<https://doi.org/10.1111/pim.12663>
- 10-Dunia Carrera García d, Sarda Sanchez M, Pineda Solas V. Anatomía patológica de placenta y enfermedad de Chagas. Anales de Pediatría 2020;92: 1-2
- 11-Freilij H, Biancardi M, Lapeña A y col. Enfermedad de Chagas congénita. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.
- 12-Gomez C, Nanaei N. Trypanosoma cruzi Reactivation in the Brain.N Engl J Med. 2018;378.1824. doi: 10.1056/NEJMicm1703763.
- 13-Ferraresso M, Torre A, Piva M y col. Chagas disease reactivation: cutaneous manifestations in a transplanted patient..An Bras Dermatol 2018; 93: 890-892. doi: 10.1590/abd1806-4841.20187855
- 14-Scublinsky D, Pinoni M, Ibelli A, y col Formas clínicas y diagnóstico de la enfermedad de Chagas e inmunosupresores. Revista Argentina de Reumatología 2019;30: 11-14
- 15-Fornaciari G,Castagna M Bevilacqua G y col Malattia di Chagas in una mummia peruviana Inca del Museo Nazionali di Antropología ed Etnologia di Firenze. Fornaciari G,Castagna M Bevilacqua G y col. <https://www.researchgate.net/publication/236006163>
- 16-Basquiera A, Capra R, Omelianiuk M,y col. Concentraciones séricas de troponina T en pacientes con enfermedad de Chagas crónica. Rev Esp Cardiol 2003;56:742-4

17-Rodrigues Ferreira R, da Silva Abreu R, Vilar-Pereira G y col TGF- $\beta$  inhibitor therapy decreases fibrosis and stimulates cardiac improvement in a preclinical study of chronic Chagas' heart disease. PLOS Neglected Tropical Diseases |<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007602> July

## **PARTE II - LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN AREAS ENDEMICAS Y NO ENDEMICAS**

La Enfermedad de Chagas afecta hoy en día alrededor de 8 millones de personas y es responsable de aproximadamente de 12.000 muertes al año, mientras que 90 millones de personas se encuentran en riesgo de contraer la infección. Aunque históricamente la Enfermedad de Chagas estaba confinada en América Latina (es endémica en 21 países), ha comenzado a manifestarse también en vastas áreas no endémicas (Figura 12) como



*Figura 12. Distribución global de la Enfermedad de Chagas, datos oficiales periodo 2006-2009. Adaptado de WHO, 2013.*

consecuencia de la globalización y los consecuentes fenómenos migratorios entre áreas endémicas y no endémicas. Anualmente se conocen 28.000 nuevos casos de infección alrededor de todo el mundo. Sin embargo, estos números son más bajos que hace varias décadas atrás debido al mayor conocimiento público de la enfermedad, al tamizaje de sangre para reducir la enfermedad adquirida por transfusión y a los programas de

pulverización de insecticidas destinados a combatir al agente vector del parásito en las áreas endémicas.

### **AGENTE ETIOLOGICO Y SU CICLO DE VIDA.**

*T. cruzi* es un parásito flagelado unicelular y de vida intracelular, que pertenece al orden Kinetoplastida, caracterizado por la presencia de una mitocondria cuyo ADN está organizado en una estructura muy compacta, el cinetoplasto. Presenta 4 formas o estadios (denominados tripomastigote, tripomastigote metacíclico, epimastigote y amastigote).

*T. cruzi* presenta un ciclo de vida complejo, el cual consiste en distintas etapas en donde alterna entre el vector (insectos triatomíneos) y los hospederos mamíferos (hombre, animales domésticos y selváticos).

El ciclo comienza cuando el vector se alimenta de un mamífero infectado, ingiere tripomastigotes circulantes y se vuelve infectante. Los parásitos en el interior del vector se diferencian a epimastigotes, los cuales se replican por fisión binaria en el intestino medio del insecto. Los parásitos avanzan por el tubo digestivo y en el intestino posterior se diferencian a tripomastigotes metacíclicos, los cuales se acumulan en la ampolla rectal del vector para ser posteriormente excretados en las heces cuando este se alimenta de la sangre de un mamífero.

La infección en el ser humano se origina cuando los tripomastigotes metacíclicos de las heces del triatómíneo ingresan al individuo a través de heridas en la piel, aprovechando la lesión resultante de la picadura o del rascado de la misma, o bien invadiendo distintas mucosas como por ejemplo la conjuntiva u oral. Una vez dentro del hospedero mamífero, los parásitos se diseminan rápidamente e infectan diversos tipos de células nucleadas. En el citoplasma se diferencian en amastigotes, donde se multiplican por fisión binaria formando los “nidos de amastigotes”. Luego, se diferencian a tripomastigote, se liberan por ruptura celular y alcanzan el torrente sanguíneo y el sistema linfático, pudiendo invadir nuevas células e iniciar nuevos ciclos replicativos. Además, de esta forma, están disponibles para infectar vectores que se alimentan de la sangre del huésped. Este ciclo puede observarse en la Figura 13.

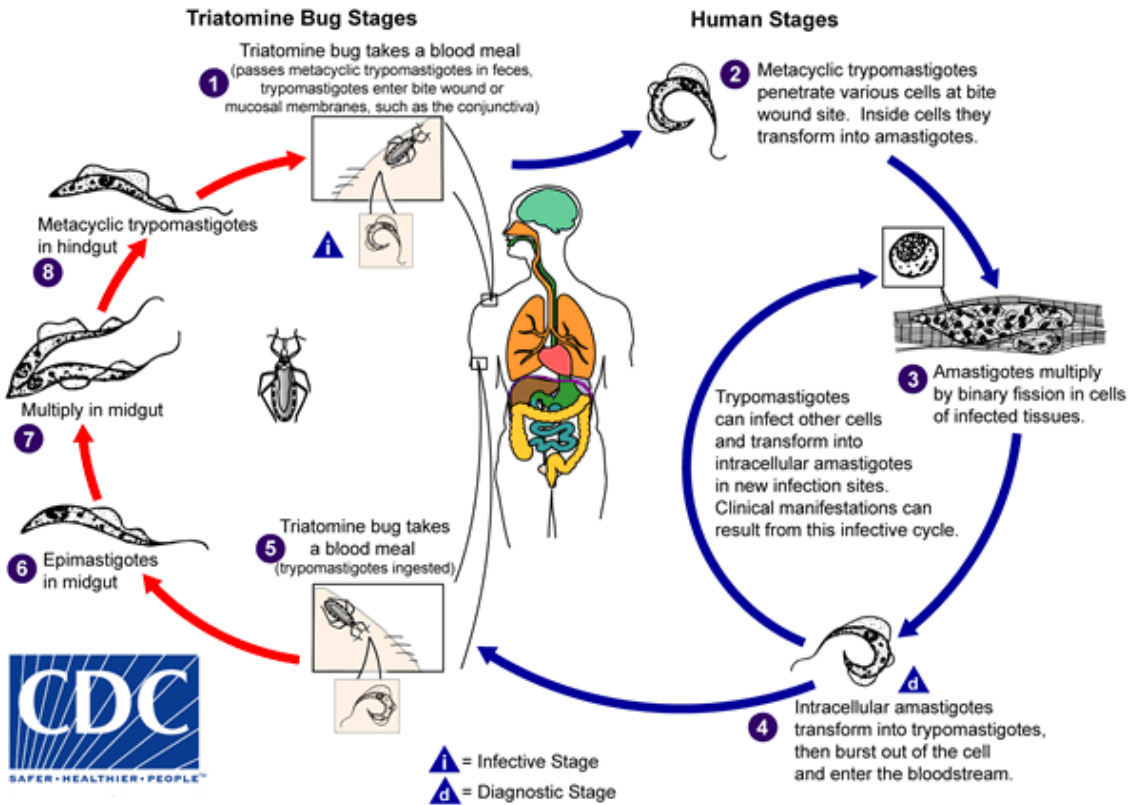


Figura 13: Ciclo de vida del parásito *T. cruzi*. Imagen extraída de la página del CDC.

<https://www.cdc.gov/parasites/chagas/biology.html>

## VIAS DE TRANSMISIÓN

La Enfermedad de Chagas es una zoonosis, transferida naturalmente a mamíferos (no solo al hombre, sino también a animales domésticos y salvajes que actúan como reservorio) por insectos triatominos, que constituyen los vectores de la enfermedad. Estos potenciales vectores alcanzan más de 130 especies, siendo *Triatoma infestans*, comúnmente conocido como **vinchuca**, el vector predominante en Argentina.



Figura 14: Vector, conocido en nuestro país como vinchuca.

Este tipo de transmisión representa aproximadamente el 70% de las infecciones en las áreas endémicas, el resto de los casos es debido a transmisión congénita o vertical (26%); transfusión sanguínea o trasplante de órganos desde un donante infectado (1%); por el consumo de alimentos o bebidas contaminadas con heces del vector (1%); o por accidentes de laboratorio (1%). Si bien la vía de infección oral es la menos estudiada y posiblemente subestimada, suele causar brotes en los que se evidencia una forma aguda muy sintomática con una alta mortalidad.

### **RESPUESTA INMUNE FRENTE A *T. CRUZI* (AREA DEFENSA)**

Los patógenos intracelulares como *T. cruzi* presentan “Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMPs por su sigla en inglés)” que son reconocidos por las células de la inmunidad innata a través de los Receptores de Reconocimiento de Patrones (RRPs). En el sitio de infección los macrófagos y las células dendríticas (CD) son capaces de detectar, fagocitar y destruir al parásito, como así también actuar como células presentadoras de antígenos y amplificar la respuesta inmune involucrando otros tipos celulares. Los RRPcensan ácidos nucleicos, proteínas estructurales o componentes de la pared celular y se activan, induciendo la producción de citocinas y quimocinas pro-inflamatorias, las cuales reclutan células fagocíticas al tejido infectado tanto para erradicar al patógeno intracelular como para continuar expandiendo la respuesta inmune y activar la subsecuente respuesta adaptativa. Específicamente los receptores Toll-like receptor(TLR)-2, TLR-4, TLR-6 y TLR-9 expresados por macrófagos, CD y células “*natural killer*” (NK) pueden ser activados por *T. cruzi*, lo que conduce a liberar interleucina(IL)-12, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y óxido nítrico (NO), todos mediadores inflamatorios. La IL-12 promueve el desarrollo de las células T cooperadoras o Th-1 (del inglés *T helper-1*) y activa las células NK, lo que conlleva a la producción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ). Esta citocina que cumple un rol crucial en la respuesta anti-*T. cruzi*, debido a que activa a los macrófagos e induce la producción de NO (el cual es citotóxico para el parásito).

Por su parte, TNF- $\alpha$  es otra citocina producida durante la fase aguda de la infección y está involucrada en la respuesta anti-*T. cruzi*. Esta citocina estimula la actividad microbicida de los macrófagos que fueron activados previamente por el IFN- $\gamma$ , lo que conduce a aumentar aún más la producción de NO.

La respuesta inmune protectora frente a *T. cruzi* comprende, además de la ya mencionada inmunidad innata, la inmunidad adaptativa mediada tanto por linfocitos T CD4<sup>+</sup>, con una fuerte respuesta Th1, como CD8<sup>+</sup> citotóxica, con una elevada producción de citocinas

específicas para el control del parásito como IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-12 e IL-17, y en menor medida otras como IL-10.

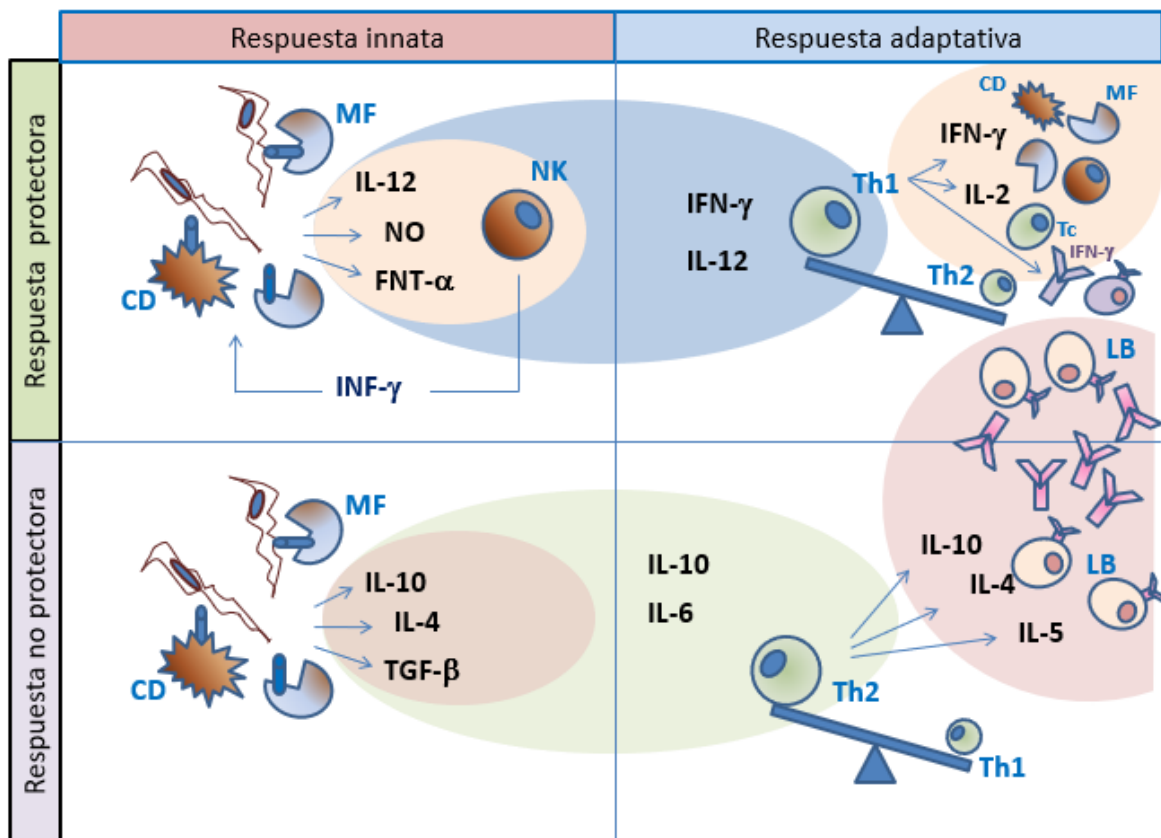
¿Como se logra este sesgo hacia Th1? Las CD presentes en el sitio de infección, captan los antígenos del parásito a través de sus RRP, como se mencionó anteriormente. Estas células migran desde el foco infeccioso hacia los ganglios linfáticos drenantes, vía aferentes linfáticos, y allí presentan los antígenos a las células T vírgenes e inducen su activación. Al activarse, los linfocitos T CD4<sup>+</sup> pueden normalmente diferenciarse hacia diversos perfiles funcionales: Th1, Th2, T folicular colaborador (Tfh), Th17, Th22, Th9 o T reguladores periféricos (pTreg). Cada uno de estos perfiles se caracteriza por la producción de diferentes citocinas y, en consecuencia, median diferentes funciones inmunitarias. Sin embargo, en la infección por *T. cruzi* las CD activadas liberan IL-12 en el ganglio linfático drenante, y al encontrarse con los linfocitos T CD4<sup>+</sup> cooperadores vírgenes (Th0) inducen la diferenciación de estos últimos hacia el perfil Th1, que se caracterizan por la secreción de IL-2 e IFN- $\gamma$ . El IFN- $\gamma$ , junto a IL-2 provocan la activación de los linfocitos T CD8<sup>+</sup> con capacidad citotóxica, los cuales a través de una serie de mecanismos líticos como la activación de la vía FAS/FAS-L y la secreción de perforina/granzima, controlan al patógeno induciendo la muerte de las células infectadas. Por su parte los linfocitos T CD8<sup>+</sup> activados también contribuyen a la producción de IFN- $\gamma$ , nuevamente estimulando la activación de los macrófagos para erradicar a *T. cruzi* mediante sus mecanismos citotóxicos.

Una vez desencadenada la respuesta inflamatoria, debe existir un balance entre los mecanismos pro- y anti-inflamatorios que se ponen en juego. La regulación inmunitaria, o la capacidad del sistema inmunitario para autorregularse, es una importante característica de las respuestas inmunitarias, y el fracaso de esa regulación contribuye al menos en parte al desarrollo de enfermedades autoinmunes. Tal como mencionamos previamente, durante la infección por *T. cruzi*, diversos órganos y tejidos resultan dañados. En particular, durante la fase aguda, esto se atribuye tanto a la acción directa del parásito como a la respuesta inflamatoria aguda que se desencadena tras su detección. En consecuencia, simultáneamente con la activación de linfocitos T hacia el perfil Th1 y linfocitos T citotóxicos, algunos Th0 se diferencian hacia un perfil Th2 que se caracteriza por la producción de citocinas como la IL-4 y la IL-5 que estimulan la producción de anticuerpos. Otros linfocitos se diferencian hacia linfocitos T reguladores que producen la liberación de citocinas anti-inflamatorias como IL-10 y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ , por su sigla en inglés; **NOTA: recuperar la NOTA sobre TGF-  $\beta$  y fibrosis**). Junto a la IL-10, la IL-4



tendría un efecto regulatorio importante, ya que evitaría la producción de cantidades excesivas de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  y la posterior inducción de injuria tisular en el huésped.

La infección por *T. cruzi* además de montar una vigorosa respuesta adaptativa de linfocitos T, desencadena la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B, inducidos por la respuesta de tipo Th2. Estos anticuerpos son los que se detectan mayoritariamente cuando se hacen las pruebas serológicas para realizar el diagnóstico de la enfermedad (por técnicas como el ELISA, IFI -inmunofluorescencia indirecta- o inmunoaglutinación). Se ha detectado una clase especial de anticuerpos que se correlacionan con el grado de protección, denominados “líticos”, que se identificaron por primera vez en ratones (**NOTA: ¿Qué función efectora cree Ud. que manifiestan estos anticuerpos para llamarse líticos? ¿Considera que el sistema del complemento podría tener algún tipo de relación con esta función efectora?**). Este tipo de anticuerpos es inducido por IFN- $\gamma$ , por lo cual se los considera anticuerpos de tipo Th1 (a diferencia del resto que son Th2). Todos los mecanismos desarrollados en la respuesta anti-*T. cruzi* se ilustran en forma resumida en la Figura 15.

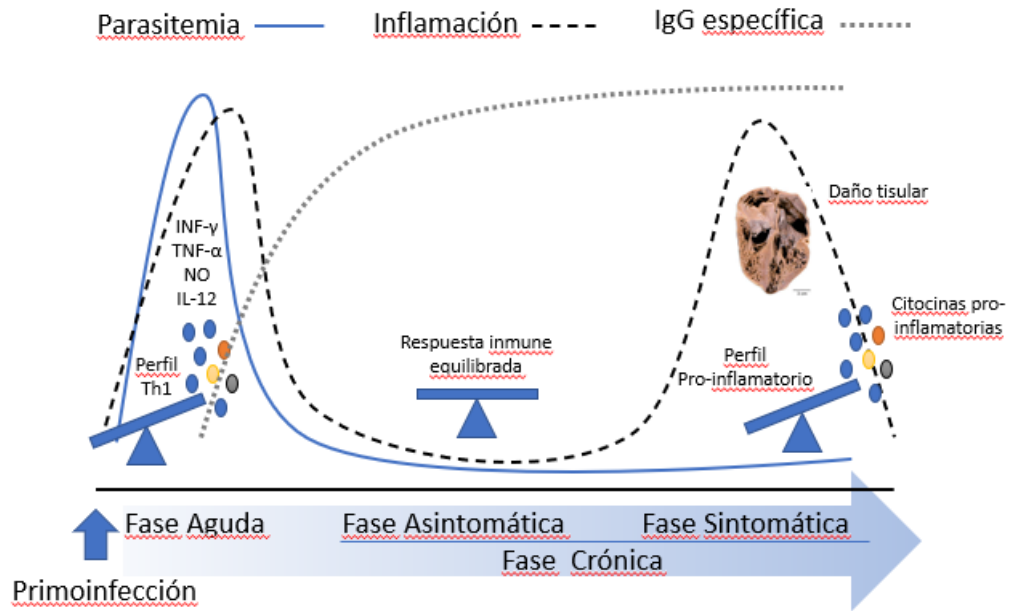


**Figura 15:** Respuesta inmune frente a *T. cruzi*. Adaptado de *Aportes al Conocimiento de la Enfermedad de Chagas*, Beloscar O, Pérez AR, Revelli S; Editorial Corpus, 2013.

## **CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA RESPUESTA INMUNE DURANTE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS HUMANA**

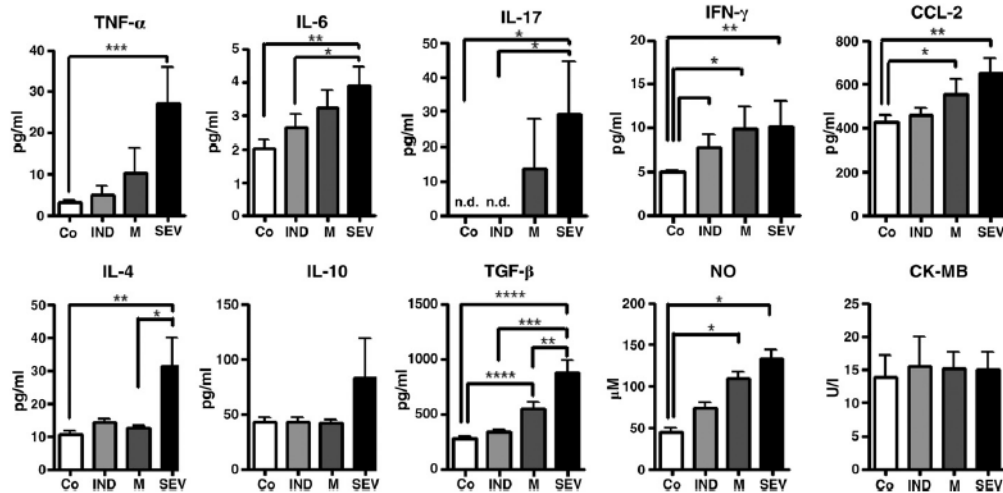
Luego de la primoinfección con *T. cruzi*, los individuos presentan una parasitemia evidente, que está asociada con una respuesta inmune celular y humoral robusta que involucra células de la respuesta inmune innata y adaptativa, tal como se mostró en el punto anterior. Esta etapa puede presentarse con características clínicas severas que van desde fiebre alta (relacionada con el nivel de citocinas inflamatorias que alcanzan la circulación) hasta arritmia y muerte (relacionado principalmente con el daño cardíaco), tal como se comentó anteriormente. Tras el control exitoso de la infección inicial por la respuesta inmune, tanto la parasitemia disminuye (a punto tal que ya no se detectan en la sangre parásitos por métodos directos, es decir que ya no pueden detectarse en sangre utilizando un microscopio). Los síntomas desaparecen a medida que el individuo entra en la fase crónica de la Enfermedad de Chagas, razón por la cual se la llama fase crónica asintomática o Indeterminada. En esta etapa, la infección puede detectarse por serología, a través de la detección de las IgG específicas (es decir que reconocen específicamente al parásito). Los individuos que cursan esta fase clínica muestran una respuesta inmune que está asociada con un perfil equilibrado entre los mediadores inflamatorios y contra- regulador. Sin embargo, luego de unos años, aproximadamente el 30% de los individuos progresará a la forma clínica cardíaca o gastrointestinal de enfermedad (forma sintomática) asociada con un mayor estado inflamatorio, caracterizada por la presencia de mayores niveles de citocinas inflamatorias. Esta progresión en términos inmunológicos puede observarse en la Figura 16.

Los anticuepos que se detectan en la fase crónica, además de su posible papel en el control de parásitos sublatentes (es decir aquellos que permanecen en los tejidos y eventualmente son liberados a circulación, pero que no son detectados por métodos directos debido a su bajo número), también parecen contribuir a algunas de las alteraciones patológicas observadas en esta enfermedad, principalmente en relación a la miocardiopatía. Varios estudios han demostrado que en los individuos crónicos se detectan anticuerpos capaces de reconocer no solo al parásito, sino también a proteínas del huésped (reconocimiento cruzado), que pueden provocar daño tisular. Entre estos anticuerpos autorreactivos, pueden nombrarse los anti-receptor adrenérgico beta u los anti-miosina.



*Figura 16: Progresión de la Enfermedad de Chagas en términos inmunológicos. Adaptado de Machado et al, 2012.*

En los pacientes con Enfermedad de Chagas crónica y sintomáticos suele observarse un claro perfil inflamatorio, el cual tiende a ser algo menor en los asintomáticos, tal como puede observarse en la Figura 17. Este estudio fue realizado en el Instituto de Inmunología-FCM.



*Figura 17: Perfil inflamatorio en pacientes con Enfermedad de Chagas crónica. Co: individuos sanos, IND: individuos indeterminados o asintomáticos, M: Individuos con patología cardíaca chagásica leve; SEV: individuos con patología cardíaca chagásica*

severa. Adaptado de: *Immunoendocrine alteration in patients with progressive forms of Chagas disease. Pérez et al, Journal of Neuroimmunology (2011).*

Tal como puede observarse, los individuos con miocardiopatía chagásica crónica severa, presentan mayores niveles de mediadores pro-inflamatorios, tales como TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-6, IL-17, CCL-2 (quimiocina) y NO. Llamativamente, también presentan aumentado IL-4 (citocina Th2) y las citocinas anti-inflamatorias IL-10 y TGF- $\beta$ . Esta última parece tener también tienen un rol en la patología cardíaca, como se comentó anteriormente.

## **BIBLIOGRAFÍA – PARTE II**

1-Second WHO Report on Neglected Tropical Diseases, 2013.

2-CDC: <https://www.cdc.gov/parasites/chagas/biology.html>

3-Aportes al Conocimiento de la Enfermedad de Chagas, Beloscar O, Pérez AR, Revelli S; Editorial Corpus, 2013.

4-Current Understanding of Immunity to Trypanosoma Cruzi Infection and Pathogenesis of 5-Chagas Disease. Machado et al, Semin Immunopathol. 2012 Nov;34(6):753-70

6-Immuno-neuroendocrine alterations in patients with progressive forms of chronic Chagas disease. **Pérez AR**, Silva-Barbosa SD, Berbert LR, Revelli S, Beloscar J, Savino W, Bottasso O. *Journal of Neuroimmunology* (2011) 235:84–90. Editorial: Elsevier - ISSN: 0165-5728