

# Cartas al Director

En el volumen 61, N° 5/93 de la Revista, Cabral y colaboradores describen vénulas poscapilares de endotelio alto (VEA) en la miocardiopatía chagásica crónica (MChCr), cuya función sería la de facilitar un intenso pasaje de linfocitos. (1)

El trabajo es cuestionable por deficiencias e insuficiencias metodológicas que invalidan las conclusiones. En efecto, los corazones utilizados no fueron fijados con una presión cercana a la fisiológica (Ferrans VJ, comunicación personal, octubre 1993). En otras palabras, el endotelio alto cúbico puede ser un artificio en corazones fijados inadecuadamente. Además la única microfotografía de VEA que se muestra es dudosa, sobre todo teniendo en cuenta que en un trabajo se muestran siempre las imágenes más convincentes. Los autores utilizan sólo microscopía óptica, sin valerse de la microscopía electrónica ni de la inmunohistoquímica; tampoco realizaron estudios morfométricos. En fin, repiten con igual metodología lo que fuera descrito magistralmente por otros hace ya varias décadas (Vianna, Magariños Torres, Jörg, Andrade, Reis Lopes y Chapadeiro). (2-5)

Algunas de las preguntas que plantean Cabral y colaboradores han sido ya contestadas.

Molina y Kierszenbaum señalaron que la neurotoxina eosinofílica u otros productos de secreción serían mediadores del daño tisular. (6, 7)

El infiltrado mononuclear y la fibrosis presentes en la MChCr fueron recientemente cuantificados. (8-12)

El hallazgo más notable fue la presencia de extensos infiltrados consistentes en macrófagos y células mononucleares (antígeno común leucocitario positivo, verdaderos linfocitos). La relación linfocitos/mononucleares fue de  $21 \pm 18/64 \pm 39$  (linfocitos T 24,7%). (9-11) La relación linfocitos B/células mononucleares fue  $6 \pm 3/45 \pm 24$  (11,8% de linfocitos B).

El resto del infiltrado presentaba las características citológicas correspondientes a los histiocitos. (9, 10) Esto fue confirmado utilizando el antígeno CD68 (observaciones aún no publicadas).

Según estos resultados, aproximadamente el 60% del infiltrado está constituido por macrófagos, el 25% por linfocitos T y el 10% por linfocitos B. Los mastocitos y eosinófilos son escasos y parecen tener menor importancia en la MChCr.

Con respecto a la descripción de Cabral y

colaboradores en un trabajo previo, de la producción de una glucoproteína (PAS positiva) por los linfocitos T en la MChCr (alrededor del 30% de los linfocitos circulantes en sangre), nos preguntamos si estos hallazgos son también observables a nivel de los tejidos utilizando anticuerpos monoclonales (miocardio, por ejemplo) y cuál es el significado biológico de dicha sustancia (¿linfoquinas?). (13)

El estudio de los vasos y capilares cardíacos, con el *ULex Europeus* y el CD31, mostró una tinción uniforme y constante de los endotelios. (4) En muchos casos, vasos que podrían asemejarse a los VEA (inmunomarcación que destaca el endotelio alto) mostraron linfocitos en sus paredes sugiriendo el pasaje de los mismos.

Además, nosotros hemos hallado la presencia de vasos con endotelio tumefacto en diversas enfermedades inflamatorias del miocardio, por ejemplo en las fiebres hemorrágicas, y también fue descrita como edema endotelial en la miocarditis aguda y en la MChCr por diversos investigadores. (14-17) También se ha postulado una teoría microvascular para explicar la MChCr. (5, 18, 19)

Los presuntos VEA serían vasos con tumefacción endotelial que acompañarían a diversos estados inflamatorios; pero que sus paredes permitan el pasaje de células mononucleares es por ahora sólo una hipótesis. (18-20) Por otro lado, Cabral y colaboradores no aportan ninguna evidencia que haga pensar en vasos "neoformados", solamente señalan su presencia. (1)

Según Cross y Mercer, los VEA están formados por endotelio cúbico que expresan una única proteína en sus superficies. (20)

Habitualmente, si en uno o dos días los linfocitos no encuentran el antígeno para reconocer el cual están programados, recirculan a otro nódulo linfático, lo que aumenta sus posibilidades de encontrar su antígeno específico. Nada dice la bibliografía actualizada sobre los VEA en miocardio.

En cuanto a que los linfocitos T productores de PASPLS sean distintos según que estén en las cercanías de neuronas del sistema nervioso autónomo o en contacto con fibras miocárdicas, es un concepto especulativo y aún sin demostración. (1)

Con respecto a la sustancia PASPLS que se observó en los citoplasmas de los linfocitos T,

la misma merece toda una investigación. (1) Es posible pensar que sean mediadores segregados por los linfocitos. El moderno arsenal diagnóstico de la biología molecular debería ser utilizado para aclararlo. En cuanto a los linfocitos T PASPLS, está cercana su caracterización definitiva en subpoblaciones, en el miocardio de biopsias y autopsias a través de los anticuerpos monoclonales.

Asimismo, el estudio de la función de los diferentes mediadores (linfoquinas, TNF, etc.) permitirá aclarar el papel del infiltrado crónico en la fisiopatología de la MChCr.

Dr. José Milei  
Dr. Rubén Storino  
Dra. Silvia Vanzulli

#### BIBLIOGRAFIA

1. Cabral RA, Novak I, Robert GB. Comprobación de vénulas de endotelio alto en corazones de pacientes chagásicos con cardiomiopatía crónica grave. *Rev Arg Cardiol* 1993; 61 (5): 463-465.
2. Jörg MA. Anatomía patológica de la pancarditis en la tripanosomiasis cruzi. *Rev Conf Med Panamer* 1956; 3: 465-472.
3. Storino RA, Milei J. Miocardiopatía chagásica crónica. Un enfoque para el clínico general. Buenos Aires, Edit Club de Estudio, 1986.
4. Storino R, Milei J. Enfermedad de Chagas. Barcelona-Buenos Aires, Edit Doyma (en prensa).
5. Jörg ME: Tripanosomiasis cruzi; anarquía angiopotográfica por descapilarización mesenquimorreactiva, cofactor patogénico de la miocardiopatía crónica. *Prems Méd Argent* 1974; 61: 94-106.
6. Molina HA, Kierszenbaum F. A study of human myocardial tissue in Chagas' disease: Distribution and frequency of inflammatory cell types. *Intern J Parasitol* 1987; 17: 1297-1305.
7. Molina HA, Kierszenbaum F. Immunohistochemical detection of deposits of eosinophyl-derived neurotoxin and eosinophyl peroxidase in the myocardium of patients with Chagas' disease. *Immunology* 1988; 64: 725-731.
8. Milei J, Storino R, Beigelman R, Fernández Alonso G, Maturri L, Rossi L. Histopathology of specialized and ordinary myocardium and nerves in chronic Chagas disease, with a morphometric study of inflammation and fibrosis. *Cardiología* 1991; 36: 107-115.
9. Milei J, Storino R, Fernández Alonso G, Beigelman R, Vanzulli S, Ferrans VJ. Endomyocardial biopsies in chronic chagasic cardiomyopathy. Immunohistochemical and ultrastructural findings. *Cardiology* 1992; 80: 424-437.
10. Storino R, Milei J. La biopsia endomiocárdica en la miocardiopatía chagásica. *Rev Fed Arg Cardiol* 1993; 22: 43-53.
11. Beigelman R, Descalzo AME, Storino R, Milei J. Hallazgos histopatológicos en 151 biopsias endomiocárdicas. *Rev Arg Cardiol* 1993; 61: 39-57.
12. Storino R, Milei J, Beigelman R, Ferrans V. Enfermedad de Chagas: 12 años de seguimiento en área urbana. *Rev Arg Cardiol* 1992; 60: 205-216.
13. Cabral HR, Braxs J. Producción de una glicoproteína por linfocitos T en la cardiopatía chagásica. *Medicina (Buenos Aires)* 1982; 42: 415-421.
14. Milei J, Bolomo NJ. Myocardial damage in viral hemorrhagic fevers. *Am Heart J* 1982; 104: 1385-1391.
15. 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.
16. Jörg ME. Reactividad de endotelios vasculares frente a antígenos del *Trypanosoma cruzi*. *CM Publicación Médica* 1991; 4: 134-143.
17. Andrade ZA, Andrade SG, Araujo RC, Sadigursky M, Ferrans VJ. Mechanisms of myocardial damage in acute experimental *Trypanosoma cruzi* infection of dogs. An ultrastructural study (in press).
18. Morris SA, Tanowitz ILB, Wittner M, Bilezikian JP. Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. *Circulation* 1990; 82: 1900-1909.
19. Rossi MA, Mengel JO. Patogenese da miocardite chagásica crônica: o papel de fatores autoimunes e microvasculares. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1992; 34: 593-599.
20. Cross PC, Mercer KL. *En: Cell and Tissue. Ultrastructure. A functional perspective.* New York, WH Freeman and Co, 1993: 200.

Como ha sido detallado por los Dres. Neuman y Kurlat en la revisión que publicaron en el volumen 61 número 4 de esta revista, (1) la lipoproteína (a) ha pasado a ser un tema de publicación frecuente e investigación intensa luego que se descubrió su similitud estructural con el plasminógeno. (2).

Después de esto se comenzó la búsqueda del mecanismo que produciría la inhibición de la fibrinólisis y que haría de la lipoproteína (a) una partícula aterogénica e inhibidora de la fibrinólisis o con más tendencia a la trombosis.

No hay aún acuerdo sobre este tema, ya que los resultados de estudios que evaluaron pruebas fibrinolíticas, que son influenciadas por la lipoproteína (a), son variables y algunos opinan que la inhibición *in vitro* de la fibrinólisis no se correlaciona con lo que ocurre en la superficie endotelial. (3-7)

En estudios prospectivos se ha descripto que los pacientes con lipoproteína (a) mayor de 30 mg/dl tienen un riesgo dos a cuatro veces mayor que la población general de padecer enfermedad aterosclerótica cardiovascular y accidentes cerebrovasculares. (8-12)

No hay acuerdo sobre si deben tratarse los pacientes con lipoproteína (a) elevada, porque no se sabe si la reducción de sus niveles disminuye el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

La terapéutica es hasta ahora experimental; en algunos casos el tratamiento que se prescribe para dislipidemias por LDL, HDL o triglicéridos puede ser beneficioso para los pacientes que también tienen la lipoproteína (a) elevada. Entre las múltiples drogas y compuestos que disminuyen sus niveles séricos, los que han demostrado mayor eficacia han sido los derivados

androgénicos como el danazol o stanozol, que disminuyen el HDL y aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular y tienen los problemas propios de los andrógenos, por lo que no son utilizados en la práctica clínica. (13)

Otra droga importante para el tratamiento de dislipidemias, el ácido nicotínico, también disminuye los niveles séricos de lipoproteína (a). Si bien tiene problemas de tolerancia, es usada extensamente. (14, 15)

Las nuevas normas del National Cholesterol Education Program definen al HDL menor a 35 mg/dl como un factor de riesgo adicional para enfermedad cardiovascular; se recomienda que en los pacientes con LDL elevado, el HDL disminuido debe tenerse en cuenta al tomar decisiones terapéuticas. (16).

En algunas clínicas de lípidos se trata con ácido nicotínico a pacientes que tienen LDL elevado, LDL elevado más HDL disminuido y lipoproteína (a) mayor a 30 mg/dl, intentado producir un efecto beneficioso sobre los niveles de lipoproteína (a).

Otro grupo de pacientes que podrían beneficiarse con el efecto reductor del ácido nicotínico sobre la lipoproteína (a) son los que tienen enfermedad aterosclerótica cardiovascular, en los cuales deseamos realizar prevención secundaria y obtener la regresión de las lesiones ateroscleróticas con combinaciones de drogas, como por ejemplo colestipol asociado al ácido nicotínico.

Algunos pacientes con triglicéridos y/u otras lipoproteínas elevadas que no tengan diabetes y reciban ácido nicotínico también pueden beneficiarse por su efecto sobre la lipoproteína (a).

Son interesantes las revisiones publicadas por Rath y Pauling, (17) que sugieren un efecto beneficioso de dosis elevadas de vitamina C sobre la lipoproteína (a), postulando que la reduciría. Estos trabajos no han podido ser reproducidos y muchos autores piensan que sólo fueron publicados por ser Pauling ganador de dos premios Nobel.

Con respecto a los métodos de medición de lipoproteína (a) en sangre, debe realizarse su estandarización. Este tema fue tratado en la reunión sobre lipoproteína (a) previa al congreso de la American Heart Association de noviembre de 1992.

La gran mayoría de las clínicas de lípidos utilizan en la actualidad un método llamado de anticuerpos *sandwich* contra la LDL y la apoproteína (a).

En conclusión la lipoproteína (a) es un factor de riesgo adicional para la enfermedad aterosclerótica cardiovascular, y aumenta el riesgo por

mecanismos diferentes a los del LDL. Aún no hay consenso respecto de la necesidad o no de administrar tratamiento a estos pacientes.

Dr. Alfredo F. Lozada

#### BIBLIOGRAFIA

1. Neuman MP, Kurlat MI, Neuman J. Lipoproteína (a). Factor de riesgo genético en aterotrombosis coronaria y vascular periférica. *Rev Arg Cardiol* 1993; 61: 361-370.
2. Mclean JW, Tomlinson JE, Kuang W-J, Eaton DL, Chen EY, Fless GM y col. cDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330: 132.
3. Hajjar CA, Gavish D, Breslow JL, Nachman RL. Lipoprotein (a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature* 1989; 339: 303-305.
4. Aznar J, Estellés A, Bretó M, España F, Alós T. Euglobulin clot lysis induced by tissue-type plasminogen activator is reduced in subjects with increased levels of lipoprotein (a). *Thromb Res* 1992; 66: 569-582.
5. Leerink CB, Gimpel JA, Kortlandt W, Bouma BN, van Rijn HJM. Kinetic analysis of lipoprotein (a) inhibition of plasminogen activation by tissue plasminogen activator in vitro. *Fibrinolysis* 1991; 5: 233-238.
6. Edelberg JM, Pizzo SV. Lipoprotein (a) promotes plasmin inhibition x2-antiplasmin. *Biochem J* 1992; 286: 79-84.
7. Szczeklik A, Radwan J, Kubicka A, Libura M, Sacha T, Swadzba J y col. Plasma fibrinolytic activity in healthy subjects with high and low lipoprotein (a) concentrations. *Thromb Res* 1992; 66: 391-395.
8. Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E, Risberg B, Wedel H. Lipoprotein (a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men. *Br Med J* 1990; 301: 1248-1251.
9. Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton NE, Dannenberg AL. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 1986; 256: 2540-2544.
10. Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986; 74: 758-765.
11. Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boerwinkle E y col. Relation of serum lipoprotein (a) concentration and apolipoprotein (a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *New Engl J Med* 1990; 322: 1494-1499.
12. Zenker G, Költringer P, Boné G, Niederkorn K, Pfeiffer K, Jürgens G. Lipoprotein (a) as a strong indicator for cerebrovascular disease. *Stroke* 1986; 17: 942-946.
13. Crook D, Sidhu M, Seed M, O'Donnell M, Stevenson JC. Lipoprotein Lp(a) levels are reduced by danazol, an anabolic steroid. *Atherosclerosis* 1992; 92: 41-47.
14. Carlson LA, Hamsten A, Asplund A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hiperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med* 1989; 220: 271-276.
15. Gurakar A, Hoeg JM, Kostner G, Papadopoulos NM, Brewer HB. Levels of lipoprotein Lp(a) decline with neomycin and niacin treatment. *Atherosclerosis* 1985; 57: 293-301.
16. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269: 3015-3023.
17. Rath M, Pauling L. Hypothesis: Lipoprotein (a) is a surrogate for ascorbate. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 6204.