

# Comprobación de vénulas de endotelio alto en corazones de pacientes chagásicos con cardiomiopatía crónica grave

HUMBERTO R. A. CABRAL, IVON NOVAK, GABRIELA B. ROBERT

Cátedra II de Histología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

Trabajo recibido para su publicación: 1/93. Aceptado: 8/93

*Dirección para separatas:* II Cátedra de Histología, Instituto de Biología Celular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Agencia Postal 4 (Ciudad Universitaria), (5000) Córdoba, Argentina

En la cardiopatía crónica chagásica humana se estudiaron aspectos relacionados con la producción de lesiones, considerando que existen evidencias de que hay mecanismos inmunopatológicos involucrados en lesiones de miocitos y de estructuras del sistema nervioso, con presencia de linfocitos, macrófagos y otras células del sistema inmunológico. Se tomaron muestras de tejidos cardíacos de 6 pacientes chagásicos fallecidos por cardiopatía grado IV de ese origen; fueron estudiadas con coloraciones comunes y citoquímicas. En miocitos con zonas de daño activo, éstos se vieron rodeados por células infiltradas, principalmente linfocitos, que reaccionaron como productores de glicoproteínas. En secciones transversales algunos miocitos mostraron linfocitos en su interior. En algunas zonas de miocardio contráctil y de fibrosis se hallaron vasos con similitudes a las vénulas de endotelio alto descritas en tejidos linfáticos normales. Estos resultados pueden estar relacionados con mecanismos inmunopatológicos intervinientes en la producción de la cardiomiopatía chagásica, y abren nuevas preguntas como la siguiente: ¿es el endotelio alto hallado en algunos vasos una neoformación para facilitar un intenso tránsito linfocitario en el proceso chagásico?

El propósito de este trabajo fue estudiar en la cardiomiopatía crónica chagásica (CCCh) aspectos que pudieran estar relacionados con la presentación casi constante de células infiltradas en los tejidos cardíacos, durante procesos con caracteres inmunopatológicos-autoinmunes.<sup>1-3</sup> En trabajos previos se describieron lesiones de miocélulas cardíacas y de estructuras nerviosas en la CCCh, señalando como causantes a linfocitos, macrófagos y otras células del sistema inmunológico infiltradas en el corazón chagásico.<sup>1-3</sup> En el presente estudio, cuya noticia preliminar presentamos recientemente,<sup>4</sup> comunicamos el hallazgo de estructuras microvasculares con caracteres de vénulas poscapilares de endotelio alto (VEA) en corazones humanos de chagásicos con CCCh, de grado IV. Las VEA son vasos especiales, descubiertos por Thomé en 1898,<sup>5</sup> que existen en ganglios linfáticos y otras formaciones linfáticas normales.<sup>5-9</sup> Su función, aclarada en trabajos recientes, consiste en facilitar un intenso pasaje de linfocitos.<sup>5-9</sup>

Creemos que nuestro hallazgo de VEA en el

corazón tiene interés porque su neoformación se relaciona con las condiciones especiales que se producen durante la patología chagásica.

## MATERIAL Y METODO

Se estudiaron muestras de tejidos cardíacos de 6 corazones de chagásicos fallecidos por CCCh grado IV (1 mujer y 5 varones; edad media: 55 años; rango: 40-75); 5 se obtuvieron por autopsia y la otra de un paciente por resección de aneurisma ventricular efectuada por una arritmia ventricular maligna resistente a la farmacoterapia (este paciente falleció 2 años después por muerte súbita). Todos los pacientes tenían serología positiva para Chagas; el diagnóstico histopatológico de cada caso mostró lesiones compatibles con CCCh. Sus electrocardiogramas revelaron en todos los casos bloqueo completo de rama derecha y arritmia ventricular. Dos pacientes tenían colocados marcapasos. El peso cardíaco fue de 500-900 gramos (media 640 gramos). Las muestras se obtuvieron de paredes ventriculares y en 2 casos de aurículas. Se fija-

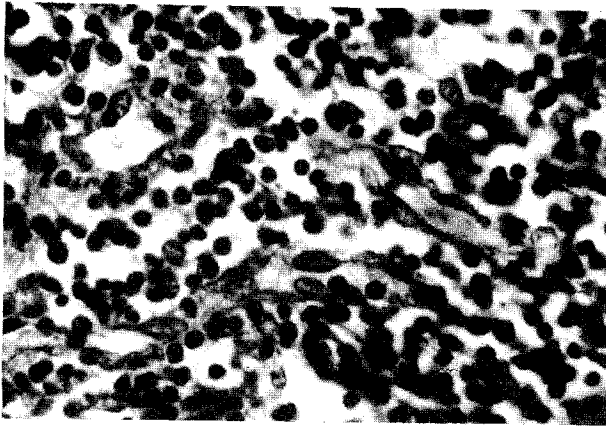


Fig. 1. Ganglio linfático humano. Obsérvense vasos de endotelio alto (VEA); algunos linfocitos atraviesan sus paredes.

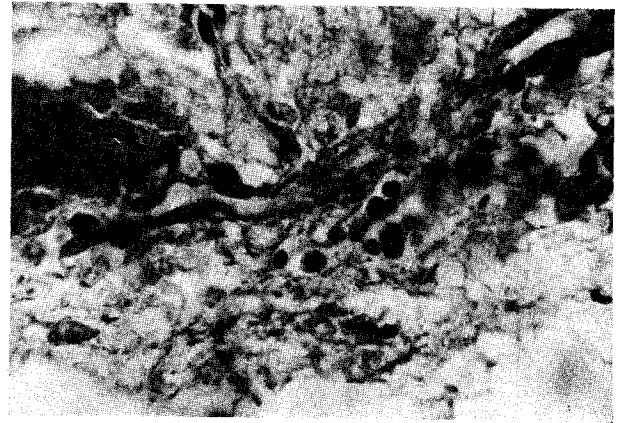


Fig. 2. Corazón humano de pacientes con cardiopatía chagásica crónica grado IV. Area de fibrosis que presenta un vaso con endotelio alto (VEA) y linfocitos que lo han atravesado. A la izquierda se observa parte de un miocito.

ron en formol al 10% y se incluyeron en parafina; se efectuaron cortes de 5  $\mu$ . Fueron coloreadas secciones seriadas alternativas con hematoxilina-eosina o con azul de toluidina pH 3,5 o con PAS-hematoxilina, previa digestión con diastasa, para demostrar glucoproteínas. El estudio se realizó con microscopio de luz a 100 y 400 X.

## RESULTADOS

En todos los casos se hallaron lesiones en actividad, uno de cuyos signos fue la existencia de infiltrados de células inmunológicas, en especial linfocitos, macrófagos y plasmocitos (en ese orden). Se observaron signos histopatológicos lesionales en miocitos cardíacos y áreas con disminución del miocardio contráctil y presencia de fibrosis. Las células infiltrantes fueron numerosas en algunas regiones y escasas o inexistentes en otras. Tres aspectos que consideramos de interés fueron hallados en estos corazones: 1) en zonas que mostraban lesiones activas de miocitos cardíacos, con alteraciones de su estricción, engrosamiento a nivel de su membrana celular, incremento de gránulos de lipofucsina u otros signos de daño celular, las miocélulas estaban rodeadas por células infiltradas, linfocitos y principalmente monocitos. La mayor parte de los linfocitos adosados a miocitos cardíacos tenían en su citoplasma sustancia PAS-positiva diastasa resistente (sustancia PASPLS<sup>10-12</sup>); 2) algunos miocitos cardíacos presentaron pequeñas células en su interior con caracteres morfológicos de linfocitos, lo que se observó mejor en cortes transversales; 3) en todos los casos, en algunas áreas de fibrosis y también entre fibras musculares del miocardio contráctil, hallamos

pequeños vasos cuyas paredes en algunos tramos estaban formadas por un endotelio alto, similar al descrito en ganglios linfáticos normales (las VEA).<sup>5-9</sup> Dentro y fuera de estos vasos se observaron linfocitos con sustancia PASPLS en su citoplasma, algunos atravesando las paredes del vaso; los eritrocitos fueron escasos. El diámetro medio de estos vasos fue de 30  $\mu$  (figs. 1 y 2).

En ninguna de estas situaciones se observaron células parasitadas por formas derivadas del *Trypanosoma cruzi*.

## DISCUSION

En este trabajo hemos hallado, en corazones de chagásicos con cardiopatías graves, vasos con características de vénulas poscapilares de endotelio alto (VEA); creemos que constituye la primera comunicación de dichos vasos en el corazón. Hemos estudiado además muestras de corazones normales de adultos sanos y no encontramos VEA en esos tejidos. Esto nos hace pensar que esos vasos especiales surgirían en los tejidos cardíacos chagásicos por un proceso de neoformación. Observamos que contenían principalmente linfocitos, y con imágenes que sugieren un tránsito activo de estas células por sus paredes. En consecuencia creemos que la formación de VEA en corazones chagásicos sería un proceso íntimamente vinculado con las actividades de células que se infiltran en esos corazones, de las que una parte sustancial son linfocitos. También hallamos la existencia de una numerosa población de linfocitos T-PASPLS-positivos recirculantes.<sup>10-12</sup> Dado que en con-

junto superan al 45% del total de los linfocitos circulantes en pacientes con cardiopatías chagásicas graves, al menos para una proporción de las células T-PASPLS productoras, se deduce su carácter de T colaboradoras (*helper*). Esas células T muestran imágenes que sugieren activa secreción de sustancias. Las ubicamos en torno a fibras miocárdicas dañadas, en chagásicos de grados III y IV.<sup>13</sup> Se encuentran también junto a neuronas del sistema nervioso autónomo en corazones humanos chagásicos, lo que sugiere que habría linfocitos T-PASPLS-productores dirigidos contra miocélulas y otros contra neuronas.

Cabe preguntarse si la comprobación de VEA en los corazones chagásicos es un hallazgo específico del proceso etiopatogénico de la enfermedad de Chagas o si podrían aparecer también en otras afecciones de fisiopatología similar; al respecto estamos realizando un estudio, cuyos resultados serán comunicados oportunamente.

Postulamos que las VEA intracardíacas facilitarían los procesos inmunopatológicos que intervienen en la producción de lesiones chagásicas. Convendría también considerar comparativamente si la producción de endotelio alto en los microvasos cardíacos se relaciona con fenómenos de sensibilización celular contra alguno(s) de los antígenos intervinientes en el proceso chagásico, ya sean parasitarios o del propio huésped. En fecha reciente ha sido comunicado por Jörg<sup>14</sup> el hallazgo de una reacción de endotelio en el seno venoso colector del ventrículo izquierdo en corazones extraídos de perros infectados experimentalmente con *Trypanosoma cruzi*, los que fueron reperfundidos con sangre autóloga y altas dosis de suspensión de epimastigotes de cultivo.

Considerando los hallazgos del presente trabajo, quedan abiertos los siguientes interrogantes: 1) durante su proceso de lesión en Chagas crónico, ¿los miocitos cardíacos tienen zonas horadadas por linfocitos, como lo sugieren algunos de los presentes hallazgos?; 2) ¿la producción de VEA en el intersticio miocárdico y en áreas de fibrosis facilitaría el intenso pasaje de linfocitos desde y hacia la sangre circulante, en un proceso patogenético continuado de producción de lesiones intracardíacas? Creemos que es importante tratar de contestar estos interrogantes en estudios ulteriores.

## SUMMARY

To study aspects related to the production of lesions in human chronic chagasic cardiopathy, considering that there are evidences on the immunopathologic

mechanisms involved in the damage of myocytes and of nervous structures, with presence of lymphocytes, macrophages and other cells of the immunologic system. Samples of cardiac tissue from 6 chagasic patients who died of a grade IV cardiopathy of that origin were studied with routine and cytochemical stains. In zones with active damage to myocytes, these were surrounded by infiltrated cells, mainly lymphocytes which reacted as glycoproteins' producers. In transverse sections lymphocytes were seen in the interior of some myocytes. In some zones of contractile myocardium and of fibrous tissue, some vessels similar to the "high endothelium" venules described in normal lymphatic tissues were found. These findings may be related to the immunopathologic mechanisms that intervene in the production of the chagasic myocardioneuropathy and open new questions, such as: is the high endothelium found in some vessels neofomed to facilitate an intense lymphocytary transit in the chagasic process?

## BIBLIOGRAFIA

1. Cabral HRA: Los mecanismos patogenéticos del daño tisular en la enfermedad de Chagas. Rev Fac Cienc Méd Córdoba 1969; 27: 287-309.
2. Cabral HRA, Segura-Seco EL, Paolasso EW, Castoldi F, Veloso M, Cichero J: Enfermedad de Chagas aguda y autoinmunidad (hipótesis sobre la patogenia de la injuria tisular e intento de verificación experimental). Rev Fac Cienc Méd Córdoba 1967; 25: 419-431.
3. Cabral HRA: Problemas actuales de la enfermedad de Chagas: lucha antivector. Vacuna. Drogas anti *T. cruzi* - Inmunopatología. Perspectivas. Rev Méd Córdoba 1979; 67: 69-79.
4. Cabral HRA, Novak I, Robert GB: Presentación de vasos parecidos a vénulas de endotelio alto en corazones chagásicos con cardiomiopatía crónica severa. Rev Arg Cardiol 1991; 59: 314 (R 148).
5. Thomé R: Endotelien als Phagocyten. Arch Mikrosk Anat Entwicklunsmech 1898; 52: 820-842.
6. Gowans JL, Knight E: The route of recirculation of lymphocytes in the rat. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1964; 159: 257-282.
7. Söderström N: Postcapillary venules as basic structural units in the development of lymphoglandular tissue. Scand J Hemat 1967; 4: 411-429.
8. Farr AG, De Bruyn PPH: The mode of lymphocyte migration through postcapillary venule endothelium in lymph node. Am J Anat 1975; 143: 59-65.
9. Schoeffl GI: The migration of lymphocytes across the vascular endothelium in lymphoid tissues. J Exp Med 1972; 136: 568-584.
10. Cabral HRA: PAS-positive substance in lymphocytes of patients with Chagas' disease. Lancet 1971; 1: 1356-1357.
11. Cabral HRA, Braxs J: Producción de una glicoproteína por linfocitos T en la cardiopatía chagásica. Medicina (Buenos Aires) 1982; 42: 415-421.
12. Cabral HRA: Determinación de niveles de linfocitos T y detección de células T productoras intensas de una glicoproteína en la enfermedad de Chagas humana. Rev Méd Córdoba 1984; 72: 39-44.
13. Cabral HRA, Robert GB, Novak ITC: Presencia numerosa de linfocitos productores de glicoproteínas en torno a miocitos cardíacos en cardiomiopatía de Chagas. Rev Arg Cardiol 1990; Edic Esp Nº2, Res Nº 48.
14. Jörg ME: Reactividad de endotelios vasculares frente a antígenos del *Trypanosoma cruzi*. CM Publicación Médica 1991; 4: 134-143.