

## Enfermedad de Chagas canina. Presentación de dos casos en perros de raza Huski siberiano con miocarditis chagásica procedentes de Paracotos, Estado Miranda, Venezuela

Drs. Claudia Antonieta Blandenier Bosson de Suárez<sup>1</sup>, Enrique Santiago López-Loyo<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La presencia de perros seropositivos para el *T cruzi* o portador de la enfermedad de Chagas en una localidad, es indicador de la existencia de esta infección. Se presentan dos casos de perros, de raza Huski Siberiano, procedentes de una hacienda de Paracotos, Estado Miranda, con miocarditis Chagásica comprobada serológicamente y parasitológicamente. Uno de los perros falleció y se le practicó autopsia parcial de corazón. **Objetivo:** Describir las características clínicas de los dos perros con miocarditis Chagásica y los hallazgos anatomopatológicos de la autopsia parcial de uno de ellos. **Métodos:** Se analizaron los datos clínicos y los hallazgos macroscópicos e histopatológicos del corazón del caso autopsiado. Se realizaron coloraciones de rutina y reacciones inmunohistoquímicas para la investigación del patrón de las células inflamatorias y evaluación de la angiogénesis. **Resultado:** El diagnóstico anatomopatológico fue de pancarditis chagásica persistente o en evolución (progresiva) según los criterios de Dallas. **Discusión:** Desde 1936 se conoce la presencia de la enfermedad de Chagas humana en esa localidad. Recientemente, se ha demostrado la existencia de un vector con un índice de infección del 20 % al 100,0 % en esa población, lo cual fue considerado como un factor de riesgo de exposición. Se plantea la importancia

de la angiogénesis como factor de progresión de la miocardiopatía. **Conclusión:** La presencia de dos casos de enfermedad de Chagas canina espontánea es indicativa de la infección por *T cruzi* activa en esa hacienda y población.

**Palabras clave:** Enfermedad de Chagas, miocarditis, Chagas canino, Paracotos.

### SUMMARY

**Introduction:** The presence of a seropositive dog for the *T cruzi* or carrier of Chagas disease in a locality is indicative of the existence of this infection. Two cases of Siberian Husky breed dogs are presented from the locality of Paracotos, Miranda State. Both canine presented clinical picture of myocarditis with serological and hematological diagnosis of Chagas' disease. One of the dogs had a partial heart autopsy. **Objective:** To describe the clinical characteristics of the two dogs with Chagas' myocarditis and the anatomopathological findings of the partial autopsy of one of them. **Methods:** We analyzed the clinical data and the macroscopic and histopathological findings of the heart of the autopsy case. For the light microscope study, myocardial samples were stained with routine stains. Immunohistochemical reactions were performed for investigating the pattern of inflammatory cells and evaluating angiogenesis. **Result:** The anatomopathological diagnosis was of progressive pancarditis Chagas' disease. **Discussion:** Since 1936 the presence of human Chagas' disease in this locality has been known. More recent epidemiological studies have shown the presence of vector, with an infection rate of 20 % to 100.0 % - which was considered a risk factor for exposure to the population. The importance of angiogenesis as a factor of progression of cardiomyopathy is raised.

<sup>1</sup> Profesor Titular. Facultad Medicina. UCV. Miembro Correspondiente, Academia Nacional de Medicina, Venezuela.

<sup>2</sup> Jefe del Departamento de Patología. Urológico San Román, Caracas. Individuo de Número, Academia Nacional de Medicina, Venezuela.

**Conclusion:** *The presence of two cases of spontaneous canine Chagas' disease is indicative of active T cruzi infection in this hacienda and population. The presence of angiogenesis is considered an important factor in the pathogenesis of Chagas' cardiomyopathy.*

**Key words:** *Chagas' disease, myocarditis, Chagas' canine, Paracotos.*

### Conflicto de interés.

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas autóctona existe en el continente americano en un área que se extiende desde el sur de EE.UU hasta la Patagonia chilena (paralelo 34°) y Argentina (paralelo 42). En Estados Unidos de América, el área es extensa, su límite superior es el paralelo que va desde el estado de California, hasta Maryland (latitud 42° N). Investigadores del estado de Texas, consideran que los patrones epidemiológicos, parasitológicos y entomológicos son diferentes a los de otras regiones endémicas (1). También se ha reportado la presencia de vectores en la mayor parte de los países del Caribe, incluyendo a Cuba, que se consideraba libre de infección Chagásica autóctona. Después de las corrientes migratorias, se han reportado casos en Canadá, España, Italia entre otros países europeos.

En Venezuela, se conoce que la enfermedad de Chagas es endémica, producida por el *T cruzi*, desde su reconocimiento por Enrique Tejera Guevara en 1919 (2).

### Enfermedad de Chagas canina

En 1909, Carlos Chagas observó que la enfermedad transmitida por los chipos o vinchucas, también infectaba a otros animales. De tal manera que la enfermedad de Chagas canina es tan antigua como la propia enfermedad en el hombre. Asimismo, se comprobó que el protozoo que causa la enfermedad de Chagas, puede vivir en humanos, en más de 100 especies

de mamíferos y en el vector, quien transmite la infección de un huésped a otro.

Augusto Krogh, considera que de todos los mamíferos, el perro es el animal más adecuado como modelo experimental de la enfermedad de Chagas (3). En los trabajos experimentales de la enfermedad de Chagas, el modelo canino tiene ventajas, ya que todas las fases de la enfermedad han sido reproducidas en ellos, por investigadores venezolanos y de otros países latinoamericanos (4-9). La existencia de caninos seropositivos a *T cruzi* en una localidad, indica la posibilidad de transmisión activa de la enfermedad de Chagas, permitiendo monitorear la transmisión de la misma en el pasado más reciente. Se comprobó que el perro constituye un nexo entre los ciclos domésticos, peridomésticos y selváticos del *T cruzi*.

### Relación entre el perro y el ser humano infectados por el *T cruzi*.

Durante muchos años se han realizado estudios con el objetivo de conocer el comportamiento del *T cruzi* en el organismo del perro, y se llegó a la conclusión que hay una relación directa entre el perro y los seres humanos infectados. Existe correlatividad con las personas enfermas y la mayor cantidad de canes infectados.

Según las investigaciones realizadas por Díaz-Ungría, en Venezuela, el perro es un importante reservorio de *T cruzi* (10). Pifano demostró en un estudio epidemiológico que los perros estaban infectados en el 50 % a 75,0 % de los animales examinados, lo que indicaba que estaban muy por encima de la infección humana. Consideraba este investigador, que el perro es el animal que introduce el *T cruzi* en el rancho y/o vivienda (11).

Corroborando los hallazgos de Pifano, después de 66 años, Briceño y col., en un estudio ecoentomológico y seroepidemiológico realizado en dos comunidades del Estado Lara, infestadas por los vectores *Triatoma maculata* o *Panstrongylus geniculatus*, demostró una seroprevalencia canina del 33,0 % vs 7,0 % en humanos menores de 40 años (12). En Brasil, Freitas, encontró un índice de infección alto de 29,0 % vs 6,0 % en perros y humanos (13).

El objetivo de este trabajo, es presentar dos

casos de infección chagásica espontánea en perros, quienes eran residentes de Paracotos, Edo. Miranda, una región endémica para la Enfermedad de Chagas.

**Presentación de los casos.**

**A. Historia clínica:**

Se trata de dos perros en condición de pareja, de raza Husky Siberiano; una hembra de 7 meses y un macho de 11 meses de edad, procedentes de una hacienda de la localidad de Paracotos, Estado Miranda, Venezuela (Figura 1). Ambos perros fueron sometidos a examen veterinario por presentar mal estado de salud general y cansancio al caminar expresada con evidente dificultad para respirar. Un veterinario diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva. La sintomatología no mejoró con el tratamiento a base de diuréticos tipo furosemida y antibióticos, por lo cual, la perra, fue examinada por otro veterinario de Caracas, quien observó en un extendido de sangre/gota gruesa, un tripanosoma sospechoso de ser *T cruzi* y por ende, determinó estar en presencia de enfermedad de Chagas.



Figura 1. A. Fotografía de perro husky siberiano, raza de perro de trabajo originaria de Siberia(Chukotka, Rusia), de grueso pelaje , parecido al lobo. B. Vista panorámica de Paracotos, Edo Miranda. C. Fotografía de gato. Con el perro, es el reservorio más frecuente de *T cruzi*. D. Vista de una hacienda de Paracotos. (Fotografías tomadas de Google).

Ambos perros fueron posteriormente, examinados en el Instituto de Medicina Tropical “Dr. Félix Pifano” de la Universidad Central de Venezuela, donde se diagnosticó enfermedad de Chagas, al comprobar en sangre el *T cruzi* en ambos canes. Después de una evolución tórpida, la perra falleció y se le practicó autopsia parcial de corazón. La evolución del otro perro no nos fue reportada.

**B. Caso fallecido y autopsiado:**

**b.1. Antecedentes clínicos:**

Unos meses antes del diagnóstico de enfermedad de Chagas, la perra presentó en primera instancia, problemas de anticoagulación, razón por la cual el diagnóstico clínico fue de Erliquiosis, aunque no hubo antecedentes de picaduras de garrapatas.

Tratamiento: La perra fue tratada con esteroides, administrándole 1,5 mg de Meticorten dos veces al día, durante cuatro días; luego una dosis de 1,0 mg por cuatro días y para finalizar, tres días con una dosis de 0,5 mg, cumpliendo el protocolo conocido como “esquema piramidal”.

**b.2. Autopsia parcial del canino hembra:**

La autopsia fue practicada en el “Instituto Veterinario docente La Lagunita”, Consultorio “Los Campitos”, en la ciudad de Caracas.

Los diagnósticos de la autopsia parcial de corazón y pulmones fueron: edema pulmonar y miocardiopatía. Después de fijar el corazón, la pieza anatómica fue enviada al Instituto de Medicina Tropical “Dr. Félix Pifano”, para su estudio integral etiológico. En esta institución, el corazón fijado en solución de formalina al 10 %, fue remitido a la Sección de Patología Cardiovascular del Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O’Daly” de la Ciudad Universitaria, donde se realizó el estudio anatomopatológico del corazón.

**b.3. Material:**

El material biológico para analizar, estaba constituido por un corazón fijado en solución de formalina al 10,0 %.

**b.4. Métodos:**

**Estudio histopatológico e inmunohistoquímico**

Se seleccionaron entre 2 y 3 muestras de pared cardíaca de ambos ventrículos y aurículas. El material fue procesado para su inclusión en parafina y las secciones teñidas con coloraciones de rutina, Hematoxilina-eosina.

#### Crterios para la cuantificación de las variables histológicas:

Para evaluar la extensión del infiltrado inflamatorio se utilizó una graduación numérica: grado 1 infiltrado inflamatorio leve en focos dispersos; grado 2, infiltrados inflamatorios moderados en múltiples focos confluentes y grado 3, infiltrado difuso en toda la sección histológica examinada.

Para el estudio inmunohistoquímico convencional, las secciones histológicas de 2 mm de grosor, preparadas con poli-L-lisina (sialinizadas) fueron desparafinadas, hidratadas y procesadas según la técnica de estreptavidina-biotina-peroxidasa, previa recuperación antigénica con solución de citrato de sodio a PH 6 a temperatura de 100 °C. Se utilizaron anticuerpos monoclonales del Laboratorio Dako, a las diluciones correspondientes: 1:100 para CD45Ro; 1:100 para CD31; 1:250 para CD3; 1:25 para CD8; 1:400 para CD20; y 1:50 para 79a.

#### b.5. Hallazgos anatomopatológicos:

##### Estudio macroscópico:

El material recibido constaba de un corazón fijado en solución de formalina, el cual pesó 100 g. No pudimos conocer el peso corporal del perro para establecer la relación con el peso cardíaco. Aparentemente, el corazón estaba agrandado o dilatado especialmente en la región infundibular del ventrículo derecho donde se observó una muesca en pared anteroseptal. El pericardio era normal con escasas zonas blanquecinas de aspecto fibrótico. El examen de las cámaras cardíacas, mostró cavidades de forma normal con discreta hipertrofia del ventrículo izquierdo y dilatación de las cavidades derechas, principalmente del infundíbulo pulmonar. No se observaron lesiones valvulares ni tampoco se comprobó adelgazamiento de la zona apical del ventrículo izquierdo. El espesor del ventrículo izquierdo, era de 6 mm, el del ventrículo derecho de 2 mm y el del septum interventricular de 5 mm.

#### Hallazgos histopatológicos con Microscopia de luz

##### Coloración convencional:

Las secciones histológicas representativas de la pared cardíaca ventricular y auricular teñidas con coloraciones de Hematoxilina-eosina, mostraron proceso inflamatorio severo (grado 3) en pericardio, miocardio y endocardio. En el compartimiento miocítico, se observaron severas lesiones multifocales constituidas por focos de necrosis y fragmentación celular coincidentes con infiltrados densos de células inflamatorias de tipo linfo-mononuclear y escasos polimorfonucleares. En algunos focos de células inflamatorias se comprobaron nidos de formas amastigotes del *T cruzi* en el interior de los cardiomiocitos. Se observaron signos nucleares de hipertrofia celular y en el compartimiento no miocítico, la remodelación colágena era leve de tipo reactiva endomisial, perimisial y perivascular. (Figura 2).

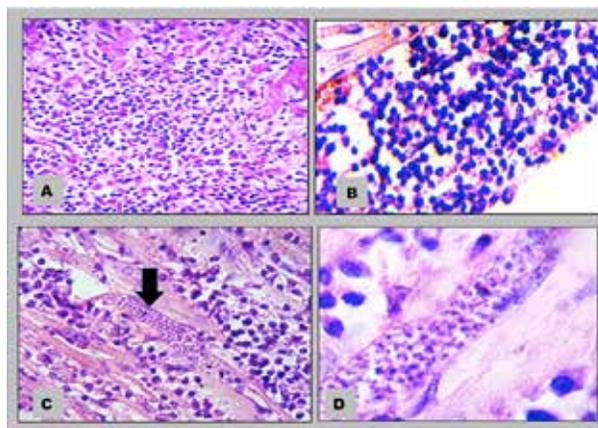


Figura 2. Microfotografías de miocardio canino con miocarditis chagásica. A. Infiltrado inflamatorio grado 3. Fragmentación y pérdida de fibras musculares. Col H&E. 20X. B. Infiltrado linfomononuclear en el endocardio. Col H&E. 40X. C. Infiltrado inflamatorio focal. Parasitismo de fibra miocárdica (Flecha). D. A mayor aumento, nido de formas amastigotas del *T cruzi*. Col H&E. 40X

#### Hallazgos inmunohistoquímicos

El inmunomarcaje mostró positividad en la mayoría de las células inflamatorias, para los linfocitos T activados, 80,0 % (CD45) y CD3, destacándose los linfocitos T citotóxicos (CD8) o

natural Killer (20,0 %). Los linfocitos B (CD20) (activación de inmunidad humoral) mostraron inmunomarcaje en el 10,0 %. (Figura 3). El CD31 demuestra la angiogénesis con marcaje de las paredes vasculares de la proliferación

acentuada, corroborada por la señal positiva en las células endoteliales del Factor de Crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (Figura 4).

**Diagnóstico anatomopatológico:** Pancarditis chagásica persistente o en evolución (progresiva).

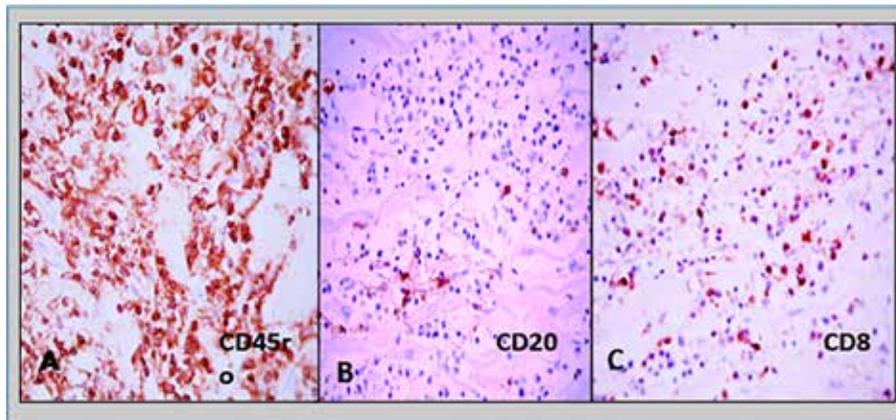


Figura 3. En las microfotografías se presenta el perfil de inmunoespresión de los marcadores de células inflamatorias. (A) Se demuestra el predominio de poblaciones de Linfocitos T con el anticuerpo CD45ro, (B) la escasa infiltración por Linfocitos B, expresadas con el CD20 y (C) se identifica una marcada expresión del Linfocito T Citotóxico, CD8 . IHQ.40X.

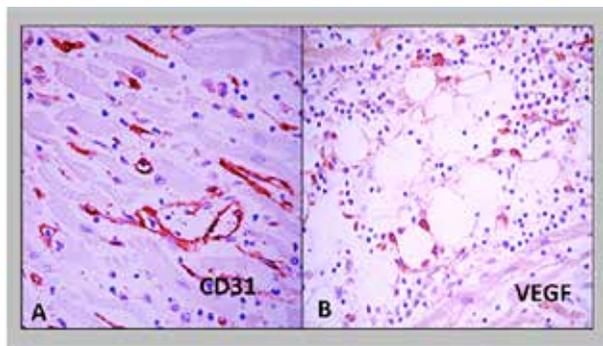


Figura 4. Se muestra la expresión inmunohistoquímica de los marcadores de angiogénesis. A. El anticuerpo panendotelial CD31 haciendo inmunorreacción con las paredes vasculares en proliferación y B. el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), identificando señales de activación en las células del endotelio IHQ. 40X.

## DISCUSIÓN

Desde el punto de vista epidemiológico, es de recordar que la infección natural por *T cruzi*

en perros, no es nueva. En Argentina Mazza y Jörg publicaron en 1936 un caso de un cachorro de perro con enfermedad de Chagas adquirida espontáneamente como los casos objeto de este estudio (14).

En Venezuela en 1965, Anselmi y col., en un estudio sobre miocarditis chagásica crónica, realizado con 72 perros con infección experimental, incluyó dos perros de 4 y 6 años de edad, los cuales presentaron infección Chagásica natural y/o espontánea. Uno de ellos, vivía en una residencia del Country Club de Caracas, tenía 5 años de evolución con miocarditis Chagásica (15).

Los casos que nos ocupan, eran procedentes de una hacienda de Paracotos, en el Estado Miranda, localidad donde Reyes-Lugo hace 8 años realizó estudios epidemiológicos, incluyendo otras poblaciones como el Valle en Caracas, Distrito Capital, Sebucán, El Hatillo, Loma Baja y Altigracia de la Montaña en el estado Miranda y otras poblaciones del Estado Vargas. En esta investigación, se demostró que la presencia del *Panstrongilus Geniculatus*, con un índice de infección del 20 % al 100,0 %,

era un factor de riesgo. Este vector selvático vuela y tiene la capacidad de introducirse en cualquier domicilio, especialmente en aquellas viviendas ubicadas a menos de 15 m del bosque y habitadas por muchas personas y animales domésticos (16,17). Ya en 1936, se tenía noticias de la presencia de enfermedad de Chagas humana, en esta localidad. Adolfo Pons R., publicó por primera vez en Venezuela, sus observaciones clínicas de la enfermedad de Chagas en el Hospital Vargas, en tres pacientes, dos procedentes del Estado Guárico y uno de Paracotos, todos con positividad de la reacción de Machado-Guereiro y xeno-diagnóstico. Estudiados los tres casos, se concluyó que eran portadores de miocarditis crónica Chagásica (18). De tal manera que los perros que presentamos, eran residentes de una zona que tenía todas las condiciones ecológicas y epidemiológicas favorables para contraer la enfermedad.

Según los expertos de la OMS, un reservorio es un complejo sistema ecológico, formado por varias especies responsables por la manutención de un parásito en la naturaleza. La identificación de un reservorio es un reto desde el punto de vista teórico y práctico. Se considera como reservorio del *T. cruzi*, a la especie de mamífero capaz de sustentar, mantener y también transmitir este parásito. Desde el punto de vista epidemiológico el perro es el reservorio más importante del *T. cruzi*, debido en gran parte, a su relación estrecha con el hombre, ya que la mayoría de las veces, convive en el mismo domicilio. Los estudios de médicos veterinarios demostraron que el perro es un agente “amplificador” de la transmisión de la enfermedad de Chagas, ya que puede infectarse con el *T. cruzi* por vía oral o picada del vector. Investigadores argentinos como Gurtler y col. han demostrado en varios estudios, que uno de los factores de riesgo más importante para la infección humana Chagásica, es la presencia y el número de perros y gatos en la vivienda, especialmente cuando esos animales están infectados. Consideraron que los perros son una fuente primordial de alimentación y de infección para los vectores, es decir constituyen el principal reservorio doméstico de transmisión del *T. cruzi*. La capacidad de los perros para infectar a los triatomíneos es significativa. Las tasas de infección de estos vectores están positivamente asociados con el número de

perros infectados por vivienda (19-21). Al detectarse un perro serológicamente positivo en un lugar determinado, la gente que convive con él, estaría en riesgo de contraer la enfermedad, ya que el perro seropositivo, sería el indicador de la presencia de “chupos” infectados. Por esta razón, también se considera al perro, como un “denunciante de la enfermedad de Chagas”, es decir, “denuncia” la presencia de vectores infectados en su domicilio y por ende, la probabilidad de que sus amos puedan también infectarse y contraer la enfermedad. De tal manera que estos casos que se presentan, revelaron o denunciaron, la presencia de la enfermedad en esta hacienda de Paracotos y debe haber puesto en alerta a los habitantes de esta región.

### Vías de infección del canino

La ingestión de vectores infectados es la vía de infección más frecuente en animales silvestres considerados reservorios de la enfermedad, así como en perros. Otras vías menos comunes incluyen, transfusión sanguínea, vía trasplacentaria o congénita y la ingesta de carne y leche de animales infectados. El canino Huski Siberiano es una raza de perro de trabajo originaria de Siberia y por lo tanto, son animales que provienen de regiones donde impera el frío. Por las características mencionadas, poseen un pelaje mucho más denso y grueso que otras razas de perros. Esta condición los protege de picaduras de insectos y otras infecciones. Por esta razón, creemos que en estos casos, la vía de infección fue la oral por ingesta de vectores infectados.

Desde el punto de vista clínico, los casos que se reportan, tuvieron una sintomatología cónsona con una insuficiencia cardíaca global causada por la miocarditis Chagásica, aunque no se mencionó en el examen físico del caso autopsiado, una linfadenomegalia generalizada, la cual siempre está presente según los criterios de Acha y Greene (22,23).

El hecho de que los dos perros objeto de este estudio, presentaran la misma enfermedad en el mismo lapso de tiempo, indica que fueron infectados por el *T. cruzi* en ese mismo ambiente altamente endémico de la enfermedad. El perro autopsiado tenía cuatro meses con la sintomatología de tal manera que había pasado

la fase aguda de la miocarditis Chagásica, la cual puede durar entre 10 y 30 días. No podemos asegurar que el tratamiento con esteroides haya agravado la lesión del miocardio y modificado su evolución. Opinamos que el primer diagnóstico que se hizo de Erliquiosis, posiblemente fue equivocado. La muerte súbita que presentó la perra, es la forma más representativa de la enfermedad, especialmente en el ser humano residente de las zonas rurales. Las arritmias son la causa de este tipo de muerte, ocasionados por las lesiones morfológicas del miocardio como se demostró experimentalmente en nuestro país (24). La evolución de este caso fue fatal, pero pudo como en la mayoría de los casos, pasar a una fase intermedia asintomática y luego a la fase de una miocardiopatía crónica chagásica. Desde el punto de vista histopatológico, los hallazgos corresponden a una pancarditis de etiología chagásica comprobada por la presencia de nidos de formas amastigotas intraparenquimatosas, la cual había sido diagnosticada en vida con el examen en fresco de la sangre de tipo parasitológico directo y el examen serológico (ELISA).

La caracterización de las poblaciones y subpoblaciones linfocitarias estudiadas desde el punto de vista inmunohistoquímico, indican una respuesta inmune ante la presencia del parásito *T. cruzi*, tanto de origen celular como humoral, propias de la miocarditis Chagásica. Hubo un predominio de linfocitos T activados observados con el inmunomarcaje positivo (CD45RO). El predominio de células T CD8 indica una evolución hacia la cronicidad del proceso, aunque aún no se observó una respuesta de la matriz extracelular importante. En general, en la infección Chagásica, el número de CD 8 aumenta en presencia de los antígenos del parásito en tanto que el número de CD 4 permanece igual, lo que indica que el antígeno del *T. cruzi* juega un papel fundamental en el desarrollo de la miocarditis crónica con cierto grado de inmunosupresión durante esta fase de la enfermedad. El inmunomarcaje menor en células B (CD20, CD79a), indica una menor producción de anticuerpos (25).

Con el inmunomarcaje que reconocen endotelios (CD31), se pudo comprobar una nueva producción o neovascularización capilar y de vénulas con endotelio plano. En los campos de mayor infiltrado, las células T activas (CD45RO) infiltraban las paredes de los

microvasos miocárdicos. La neoangiogénesis se ha relacionado con el desarrollo y crecimiento de las neoplasias por ser un proceso que puede identificarse en el desarrollo tumoral, porque a partir de la activación de estas señales, se generan los fenómenos de neovascularización del tejido. Asimismo la neoangiogénesis acompaña la regeneración y procesos de remodelación de los tejidos, a partir de la exigencia metabólica que también pone en actividad estas señales (26). El Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF) se identifica como un grupo diferenciado de estimuladores de la angiogénesis, que se encuentran en significativo número de procesos biológicos tanto fisiológicos como patológicos, entre ellas funciones específicas en los fenómenos de crecimiento y diseminación metastásica de los tumores (27-29).

El patrón de inflamación de los tejidos, resulta de interés para investigar la población celular presente en los infiltrados tanto agudos como crónicos. El componente celular inflamatorio puede acompañar los cambios de remodelación del tejido con inflamación crónica persistente. El marcador o anticuerpo CD4 es el que va a identificar al receptor del Linfocito T "ayudador", responsable de la inmunidad celular en asociación con los macrófagos presentadores de antígenos y el anticuerpo CD20 identifica al receptor de los Linfocitos B, representando el componente de la inmunidad humoral, a partir de su diferenciación en células plasmáticas y la producción secundaria de inmunoglobulinas específicas. Estas células pueden estar interactuando en los tejidos en forma simultánea, aunque ha de esperarse que resulte más frecuente la localización de linfocitos CD4 como células de la primera línea de la respuesta ante la noxa. Los linfocitos T citotóxicos, expresados con el anticuerpo CD8 pertenecen a la línea de los linfocitos T encargados de las funciones efectoras de la inmunidad celular. Su principal función es la de neutralizar las células infectadas por microorganismos intracelulares, mediante un ataque directo a las células infectadas, produciendo enzimas tóxicas que provocan su destrucción. En este caso presentado llama la atención la marcada expresión de estas células (30,31).

Es conocido el modelo antiangiogénico y secundariamente antitumoral de la proteína calreticulina (CRT), la cual actúa en la cascada

inflamatoria del *T. cruzi* y que ha sido designada como *T. cruzi* CRT (Tc CRT), actuando por la vía del bloqueo de la activación del complemento C1 por intermedio de su vasostatina N-terminal. La ingeniería genética ha reproducido esta molécula de naturaleza recombinante (rTcCRT), la cual produce un efecto de inhibición de la angiogénesis *in vitro* y *in vivo*. La TcCRT también inhibe el crecimiento de los adenocarcinomas murinos y melanomas, dando respuesta a una teoría que describe una relación antagonista entre la infección por *T. cruzi* y el desarrollo del cáncer. Se cree que la activación de estos mecanismos antiangiogénicos tiene implicaciones fisiopatológicas que contribuyen a la cronicidad de la patología Chagásica (32,36).

Para algunos autores como Cabral y col. quienes han estudiado a profundidad las alteraciones de la microvasculatura en la miocarditis Chagásica, las características histológicas observadas, están asociadas a un número mayor de casos con arritmias malignas y muerte súbita, como sucedió con la perra en estudio (37).

**Conclusión.** Se trata de dos casos típicos de miocarditis Chagásica canina en evolución y/o persistente, adquirida espontáneamente. Uno de los canes fue estudiado desde el punto de vista anatomopatológico. La presencia de estos perros con Enfermedad de Chagas, indica que en esa finca de Paracotos y quizás en toda la localidad, como ha sido demostrada epidemiológicamente, existe el riesgo de contraer la enfermedad de Chagas. Con estos casos, es evidente que la enfermedad no ha sido controlada eficazmente, con las medidas sanitarias en contra del vector de la enfermedad.

Desde el punto de vista histológico consideramos la presencia de neoangiogénesis como un signo de progresión de la miocardiopatía Chagásica debido a la persistencia de los factores inflamatorios miocárdicos. Se hicieron disertaciones sobre este hallazgo en relación con la patogénesis y eventual tratamiento de la miocardiopatía.

**Correspondencia:** Dra. Claudia B de Suárez  
E-mail\_ bds.ca18@gmail.com  
Academia Nacional de Medicina. Caracas, Venezuela.  
Telf. +58-0212-257765

#### REFERENCIAS

- Hanford EJ, Zhan FB, Lu Y, Giordano A. Chagas disease in Texas: Recognizing the significance and implications of evidence in the literature. *Soc Sci Med.* 2007;65:60-79.
- Tejera-Paris E. La tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas en Venezuela. (Nota preliminar). *Gac Méd Caracas.* 1919;26:104-108.
- Krogh A. The progress of physiology. *Am J Physiol.* 1929;90:243-251. Krogh 1929 or "The Krogh Principle" [Internet] Available in: [https://www.researchgate.net/publication/262341884\\_Krogh\\_1929\\_or\\_The\\_Krogh\\_Principle](https://www.researchgate.net/publication/262341884_Krogh_1929_or_The_Krogh_Principle) [Consultado el 11 de agosto, 2017]
- Pifano F, Anselmi A, Alemán C, Suárez JA, Díaz-Vásquez A. Miocardiopatía Chagásica experimental. Valoración del método de investigación experimental para el estudio de las propiedades fundamentales del corazón del perro con infección Chagásica aguda y crónica. *Arch Ven Med Trop Parasitol Méd.* 1962;4:37-43.
- Anselmi A, Gurdíel O, Suárez JA, Anselmi G. Disturbances in the A-V conduction system in Chagas' myocarditis in the dog. *Cir Resear.* 1962;XX:56-64.
- Pifano F, Romero J, Domínguez A. Aspectos en el comportamiento del *Schyzotripanum cruzi* en el vertebrado. *Arch Ven Méd Trop Parasit Méd.* 1965; 5; 69-87.
- Peralta SA, Gwendolyn G, Xiong Y, Martín J, Suárez C, Mota D, et al. Overexpression of neural cell adhesion molecule (NCAM) in Chagas, myocarditis. *Hum Pathol* 2000;31:149-155.
- Suárez JA. Los Ganglios Neurovegetativos Intracardiácos en la Patogenia de la Miocarditis Chagásica. *Gac Med Bahía.* 1969;69:73-86.
- Anselmi A, Pifano F, Suárez JA, Gurdíel O. Myocardiopathy in Chagas disease. I. Comparative study of pathology finding in chronic human and experimental Chagas' myocarditis. *Am Heart J.* 1965;72:469-481.
- Díaz-Ungria C. Estudio experimental del *Trypanosoma cruzi* en el perro y otros vertebrados. El problema de la transmisión. *Kasmera.* 1968;3:73-88.
- Pifano F. La enfermedad de Chagas en Venezuela y sus problemas. *Bol Aca Cienc Fis, Mat Nat.* 1973. Año XXXIII. Tomo XXXIII. N°98 Primer trimestre. Separata. PP 3-42.
- Briceño Z, Orlandoni G, Torres T, Mogollón A, Rodríguez-Bonfante C, Aldana E, et al. Factores de riesgo asociadas a la enfermedad de Chagas en comunidades rurales en Lara, Venezuela. *Rev Costar Salud Públ.* 2014;23:13-24
- Freitas JK. Observacoes sobre xenodiagnosticos en

- reservorios domesticos e silvestres do Trypanosoma cruzi en una localidad endémica da molestia de Chagas no Estado de Sao Paulo. *Hospital*. 1960;38:521-529.
14. Mazza S, Jörg M E. Infección natural mortal por *S. cruzi* en cachorro de perro "Pila" de Jujuy. *Soc Argent Patol Reg*. 1936;1:365-411.
  15. Anselmi A, Pifano F, Suárez JA, Domínguez A, Díaz Vásquez A, Anselmi G. Experimental Schizotrypanum cruzi myocarditis. *Am Heart J*. 1965;70:638-656.
  16. Reyes-Lugo M. *Panstrongylus geniculatus* Latreille 181 (Hemiptera Recuvidae, Triatominae) vector de la enfermedad de Chagas en el ambiente domiciliario del centro-norte de Venezuela. *Rev Biomed*. 2009;20:180-205.
  17. Reyes-Lugo M. Bioecología de *Panstrongylus Genuiculatus* vector de la enfermedad de Chagas en el centro-norte de Venezuela. *Tribuna Invest*. 2010;11(1-2):20-31.
  18. Pons A. Algo más sobre la dolencia de Chagas en Venezuela. *Gac Med Caracas*. 1936;43:300-339. Citado por Díaz Vásquez A. en: *Enfermedad de Chagas. Bibliografía Venezolana. Publicación de la Dirección de Malariología y Saneamiento Ambiental. MSAS. Caracas, 1971;26:64.*
  19. Gurtler RE, Cecere MC, Castanera MB, Canale D, Lauricella MA, Chuit R, et al. Probability of infection with *Trypanosoma cruzi* of the vector *Triatoma infestans* fed on infected humans and dogs in northwest Argentina. *Am J Trop Med Hyg*. 1996;55:24-31.
  20. Gurtler R E, Cohen MC, Lauricella MA, Chuit R, Segura EI. Influence of humans and domestic animals on the household prevalence of *trypanosoma cruzi* in *triatoma infestans* populations in northwest Argentina. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;58:748-758.
  21. Gurtler RE, Cecere MC, Lauricella MA, Cardinal MV, Kitron U. Domestic dogs and cats as sources of *Trypanosoma cruzi* infection in rural northwestern Argentina. *Parasitol*. 2007;134(Pt 1):69-82.
  22. Acha P, Szyfres B. *Zoonosis y Enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales*. Editado por O.M.S. 2ª edición. Washington D.C. (U.S.A.), 1986:590-602.
  23. Greene C. *Enfermedades infecciosas en perros y gatos*. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. 2ª edición. México D.F. 2000:490-495.
  24. Anselmi A, Muñoz S, Machado I. Electrogenesis of the morphologies of the extrasystolic complex. *Am Heart J*. 1963;66:363-367.
  25. Higuchi ML, Sampaio Gutierrez P, Vera Demarchi A, Palomino S, Bocchi E, Kalil J, et al. Immunohistochemical characterization of infiltrating cells in human chronic Chagasic myocarditis: Comparison with myocardial rejection process. *Virchow Arch Pathol Anat*. 1993;423:157-160.
  26. Tassi E, Wellstein A. Tumor angiogenesis: Initiation and targeting - therapeutic targeting of an FGF-binding protein, an angiogenic switch molecule, and indicator of early stages of gastrointestinal adenocarcinomas. *Cancer Res Treat*. 2006;38(4):189-197.
  27. Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev*. 1992;13:18-32.
  28. Sunderkötter C, Steinbrink K, Goebeler M, Bhardwaj R, Sorg C. Macrophages and angiogenesis. *J Leukoc Biol*. 1994;55:410-422.
  29. Frank S, Hübner G, Breier G, Longaker MT, Greenhalgh DG, Werner S. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing. *J Biol Chem*. 1995;270:12607-12613.
  30. Yakima K, Yoshikawa N, Connolly DT, Nakamura H. Human mesangial cells and peripheral blood mononuclear cells produce vascular permeability factor. *Kidney Int*. 1993;44:959-966.
  31. Tischer E, Mitchell R, Hartman T, Silva M, Gospodarowicz D, Fiddes JC, et al. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem*. 1991;266:11947-11954.
  32. De Vries C, Escobedo JA, Ueno H, Houck K, Ferrara N, Williams LT, et al. The *fms*-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science*. 1992;255:989-991.
  33. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*. 2005;6(11):1123-1132.
  34. Maillard I, Fang T, Pear W. Regulation of lymphoid development, differentiation, and function by the Notch pathway. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:945-974.
  35. Ramírez-Tolosa G, Aguilar-Guzmán L, Valck C, Abello P, Ferreira A. Is it very bad when living with an intracellular protozoan? The role of *Trypanosoma cruzi* calreticulin in angiogenesis and tumor growth. *Front Oncol*. 2014;4:382. [Internet] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4292450/> [Consultado el 20 de julio, 2017]
  36. Ramírez-Tolosa G, Abello P, Ferreira A. Is the antitumor property of *trypanosoma cruzi* infection mediated by its calreticulin? *Front Immunol*. 2016;7:268. [Internet] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27462315> [Consultado el 20 de julio, 2017]
  37. Cabral HR, Novak IT, Glocker M, Castro-Vieira A. Neomicrovasculatura: factor activo en la inmunopatogenia de la cardiopatía chagásica crónica. *Rev Argent Cardiol*. 2005;73:201-207.