

CAPÍTULO VIII

SISTEMA NERVIOSO



Manifestaciones Nuerológicas en la Enfermedad de Chagas.

Roberto E. P. Sica

La enfermedad de Chagas, a igual que otras parasitosis, es capaz de lesionar el Sistema Nervioso (SN) humano en cualquiera de sus tres compartimentos, el periférico, el autonómico y el central.

El tipo de daño impuesto por la dolencia está relacionado con el período por el que transcurre la enfermedad y, por ello, el mecanismo que subyace su producción no es necesariamente el mismo en todos ellos. Todavía hoy la patogenia de cada una de las complicaciones neurológicas que acompañan a la enfermedad no es del todo conocida, cualquiera sea el estadio en el que ellas aparezcan.

Sin embargo, es posible reconocer dos formas básicas de agresión del SN; la primera es la invasión directa del parásito a esa estructura y, la segunda, la puesta en marcha de respuestas inmunológicas frente a su presencia que desembocan en el daño de aquel sistema.

El objetivo del escrito presente es reseñar, lo mas sucintamente posible, los resultados clínicos de tal agresión.

1.- Sistema Nervioso Periférico.

Antes de ingresar en la descripción de las consecuencias clínicas que ocasiona el T. Cruzi en el Sistema Nervioso Periférico (SNP), digo que consideraré a tal al segmento del SN que involucra a la neurona del asta anterior de la médula espinal, específicamente a la neurona motora α , el axón que de ella emerge y a las fibras musculares que ese axón inerva, todas estas estructuras juntas constituyen la “unida motora” (UM). A ello es necesario agregar las neuronas que habitan el ganglio de la raíz posterior, cuyos axones, inmediatamente luego de dejar las células, se dividen en dos ramas, una de ellas ingresará en la médula para formar los haces espinales ascendentes, en tanto que la otra se dirigirá a la periferia para contactarse con los distintos receptores cutáneos, ligamentosos, tendinosos y musculares que allí existen.

En el período agudo de la enfermedad, poco después de haberse instalado la infección, la polimiositis es la alteración mas habitual. En ella el paciente se queja de dolor muscular generalizado, que es espontáneo y se exagera al movilizarse, hacer un esfuerzo o, durante el examen médico, al presionar sus músculos. Se acompaña con pérdida de fuerzas, en particular de los grupos musculares de cintura escapular y de los proximales de miembros



inferiores, e hiporreflexia osteotendinosa; rara vez se observa hipotrofia muscular. Todo ello en un marco de debilitamiento general, anorexia, febrícula y pérdida de peso. Electromiográficamente se detecta, en reposo, la presencia de potenciales de fibrilación, cuyo significado es la pérdida de contacto entre una fibra muscular y su axón, habitualmente debido a partición de la fibra muscular que deja a un segmento de ella desprovista de placa neuromuscular; de potenciales positivos que señalan la existencia de fibras musculares necrosadas y de descargas pseudomiotónicas que hablan de la inestabilidad eléctrica de la membrana muscular. Durante el esfuerzo voluntario se descubren potenciales de UM (PUMs) de aspecto fragmentado o polifásico de baja amplitud, junto a otros bi o trifásicos de amplitud conservada y notoria reducción de su duración. (1).

El modelo experimental, en el ratón, a los pocos días de haber contraído la infección, reproduce exactamente este cuadro. La histología de sus músculos muestra infiltrados inflamatorios, fundamentalmente perivasculares, constituidos por células mononucleadas, junto a nidos de amastigotes alojados en la célula muscular (2).

El cuadro clínico, en el humano, se prolonga por unas pocas semanas, resolviéndose espontáneamente o con la ayuda de drogas anti-inflamatorias. La reconstitución del paciente es, usualmente, completa.

También en este estadio puede desarrollarse polineuropatía. En realidad, mas que una polineuropatía el cuadro es el de una mononeuropatía múltiple que compromete fibras motoras y sensitivas y que tiene carácter mixto, axónico-desmielinizante. Sus manifestaciones, transitorias a igual que lo que sucede con las miositis, son hipoestesia, ostensiblemente mas superficial que profunda, en el área de distribución de algunos troncos nerviosos, tanto en miembros superiores como en inferiores, hipo o arreflexia osteotendinosa asimétricamente distribuida, y pérdida de fuerza en los territorios musculares dependientes de la inervación de los troncos nerviosos afectados. También en estos enfermos existe un estado de debilidad universal, reducción del apetito y leve aumento de la temperatura corporal. El electromiograma exhibe actividad espontánea, básicamente fibrilaciones ocasionadas por la alteración del axón que abandona a la fibra muscular que inervara y, en la contracción voluntaria, pérdida de PUMs y presencia de PUMs polifásicos o fragmentados de amplitud conservada. La velocidad de conducción nerviosa, sensitiva y motora, puede mostrarse lenta en los nervios comprometidos, hecho debido a su desmielinización parcial, y el potencial de acción de las fibras sensitivas o de contracción muscular, evocados por la estimulación de aquellos, reducidos en amplitud ocasionado, esto, por la pérdida axonal (3).



La recuperación de estos pacientes es razonablemente buena; se hace de manera espontánea, aunque en algunos permanecen zonas de hipoestesia como secuela de lo acontecido.

No es infrecuente que se combinen en un mismo enfermo la polimiositis y la mononeuropatía múltiple (1).

En el estadio crónico, o indeterminado, luego de muchos años de instalada la infección, algunos pacientes comienzan a sentir dolor y parestesias en sus miembros sin causa aparente fuera de la parasitosis (4). El examen de ellos descubre, con la mayor frecuencia, alteraciones de la sensibilidad, en forma de hipoestesis distales, sobretodo en miembros inferiores; mas raramente hiperestesis, y pérdida de los reflejos osteotendinosos. Es, pués, el cuadro de una polineuropatía sensitiva (5, 6, 7). Si bien en ellos, el electromiograma, junto al compromiso de las fibras sensitivas, descubre también daño de las motoras (8), la intensidad de este último es tal que no alcanza el umbral necesario para traducirse en reducción de la fuerza muscular. La expresión electromiográfica está dada por la existencia de signos de denervación crónica en el músculo, reducción de la capacidad de reclutamiento voluntario de UM con presencia de PUMs fragmentados y polifásicos, algunos de ellos de amplitud aumentada, y reducción de los valores de conducción nerviosa junto a disminución de la amplitud del potencia muscular evocado.

El tipo de neuropatía es básicamente axónico, aunque acompañado de moderada desmielinización segmentaria, circunstancia que señala la lesión de la neurona del ganglio de la raíz posterior, de la motora espinal α y de la mielina que rodea las fibras motoras y sensitivas que integran el tronco nervioso mixto.

La histología del nervio justifica las observaciones clínica y electrofisiológica puesto que exhibe, el primero, pérdida axonal y alguna desmielinización segmentaria, en tanto que en el músculo se ven fibras anguladas atroficas y agrupamiento de fibras de tipo I y II (9).

En esos pacientes es posible encontrar en su suero anticuerpos anti-gangliósidos, en particular anti-GA1 (asialogangliósido) y anti-GM1 (monosialogangliósido) en las fracciones IgM, IgA e IgG de las inmunoproteínas plasmáticas, principalmente en las dos últimas, en proporciones significativamente mayores que en la población control (10). Es posible que esos anticuerpos tengan relación con la neuropatía dada la abundancia de gangliósidos en la constitución de los nervios periféricos.

En el modelo experimental, construido en el ratón, los hechos vistos en el humano se repiten con las mismas características. En el período crónico de la enfermedad varios de estos animales padecen ostensible paresia del tren posterior. Electrofisiológicamente muestran reducción de los valores de conducción nerviosa y de la amplitud del potencial de



acción del nervio (11), al tiempo que exhiben disminución de la capacidad de reclutamiento voluntario de UMs y polifasicismo de ellas junto a amplitud aumentada de muchas de las remanentes (12). Histológicamente, el microscopio ofrece imágenes de desmielinización y pérdida axonal en el nervio, en tanto que el músculo muestra, a igual que en el humano, fibras anguladas atróficas, agrupamiento de fibras de tipo I y II, hechos a los que suma atrofia agrupada de fibras musculares (2). La diferencia con el humano es que, en esos tejidos, aparecen también infiltrados inflamatorios, compuestos por células redondas monucleadas, no vistos en el hombre. La observación más detenida de aquellos infiltrados facilita la individualización de linfocitos CD4 y CD8 y de otros, en menor cuantía, B, provistos, estos últimos, de IgM en su superficie. También resulta posible hallar depósitos de IgM en los nervios y de IgG en los músculos.

Es de interés destacar que el tipo celular que invade el tejido está en relación con las características de la cepa infectante. Es así que determinadas especies de *T. Cruzi* tienen mayor afinidad por las estructuras nerviosas y otras por las musculares. Es probable que esto ocurra también en el hombre, no solo para explicar parcialmente el daño neurológico, sino también el compromiso de los distintos órganos a los que compromete esta enfermedad. Tal vez, la presencia de antígenos compartidos entre el parásito y el huésped determine el tipo de alteración que sobrevendrá, despertando una respuesta inmunológica en la que participan tanto el brazo celular como el humoral. Seguramente este es sólo un aspecto de la relación entre hospedero y parásito; la otra, menos conocida aún, es la susceptibilidad genética del huésped, muy posiblemente ligada al antígeno mayor de histocompatibilidad (HLA) que posea.

En el ratón es posible observar qué acontece con las motoneuronas espinales α y con las neuronas ubicadas en el ganglio de la raíz dorsal; en ambas circunstancias se descubre significativa reducción del número de esas células (2, 13). No existen estudios anatómicos humanos que permitan saber si esto acontece también en nuestra especie; probablemente sí, dados los hallazgos electrofisiológicos e histológicos arriba comentados. Las razones de la destrucción neuronal tampoco son bien conocidas, volveré a esta discusión algo más detalladamente al referirme al sistema nervioso autónomo y al central; sin embargo muy posiblemente, en esta etapa, sea el sistema inmune el responsable.

En definitiva, resulta posible decir que, en el período crónico de la enfermedad, una proporción de pacientes, alrededor del 11 %, desarrolla una polineuropatía o mejor una polineurononeuropatía, clínicamente detectable, básicamente de tipo sensitivo, y que un número mayor de ellos padece la misma alteración, en la que convergen el compromiso sensitivo y el motor, de manera subclínica y solo capaz de ser reconocida a través de estudios electrofisiológicos (9). Quizás el valor de la detección de estos últimos esté en que el daño descrito, aunque no perturbe su vida diaria durante la juventud y edad adulta, condicionará su vejez, ya que cuando superen los sesenta años sumarán la pérdida neuronal normal, que a partir de esa edad sucede (14), y que los llevará a desarrollar deficiencias



motoras mayores que las esperadas en esa franja etarea, con las consecuentes dificultades laborales y sociales que ello implica.

2.- Sistema Nervioso Autónomo.

El interés por la participación del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) en la enfermedad de Chagas apareció a comienzos del siglo pasado (15, 16) y tomó cuerpo definitivo a partir de las investigaciones de Koberle y su grupo, quienes fueron los primeros que correlacionaron la presencia de megaesófago con la destrucción neuronal del plexo mientérico de ese órgano en un estudio de autopsia hecho en enfermos chagásicos (17).

Fundamentalmente el daño visceral que resulta surge, al menos en parte, de la destrucción de neuronas simpáticas de los ganglios prevertebrales y parasimpáticas en los plexos responsables de la motilidad de esas vísceras (18, 19).

No existe una explicación suficientemente convincente que permita entender aquella despoblación neuronal. Hubo quienes han sostenido que es debida a la acción directa del parásito o de alguno de sus componentes al lisarse; otros suponen la existencia de una toxina neurotrópica liberada por aquel cuando adopta la forma de amastigote, en tanto que otro grupo de autores sostiene la existencia una actividad inmunológica anormal como causa (20). Cualquiera fuere el mecanismo implicado, en apariencia el stress oxidativo es el mediador de la muerte neuronal, en estas circunstancias aumenta el ON y las demás especies reactivas del oxígeno, dado el incremento de la actividad de la iNOS (21,22), situación que conduce a la apoptosis de las células.

Probablemente la injuria neuronal se inicie de manera temprana, luego del contacto entre el parásito y su huésped, aunque las manifestaciones clínicas pueden tomar varios años en anunciarse. Este comportamiento se relaciona con lo dicho en el párrafo precedente, puesto que crea dos alternativas; una que el daño sea inmediato y monofásico, si así fuera, la alteración visceral sería la secuela de esa agresión, agresión que podría estar dada por el parásito mismo. La otra posibilidad es que la despoblación neuronal fuera progresiva y lenta y que, alcanzado un umbral suficiente de daño, las manifestaciones clínicas hicieran su aparición; en estas circunstancias podría suponerse que una eventual toxina liberada por el parásito o una disfunción inmunológica fueran las responsables.

Las consecuencias de la pérdida neuronal visceral afectan al sistema digestivo, al urinario, al respiratorio y, tal vez, al corazón.

En el sistema digestivo el compromiso mas frecuente es el megacolon, seguido por el megaesófago, la megavesícula, el megaduodeno, el megayeyuno, el megailion y el megaestomago.



La enfermedad de Chagas es, muy probablemente, la causa mas frecuente de megacolon; de allí su prevalencia mayor en Latinoamérica comparada con otras regiones del mundo; afecta por igual a mujeres y hombres. Los segmentos usualmente comprometidos son el sigmoide y el recto. El síntoma predominante es la constipación prolongada por períodos que varían entre los cuatro y los veinte días; a ello se suma meteorismo, halitosis, palidez de piel y mucosas, anorexia y sensación permanente de cansancio. Habitualmente, el paciente necesita hacer un gran esfuerzo con sus músculos abdominales para lograr la evacuación. Las complicaciones de esta situación clínica son el fecaloma, las úlceras colónicas y el vólvulo del sigmoide.

El megaesófago, que con frecuencia se asocia al megacolón, lo hace en el 35 al 50 % de los casos, aparece en personas jóvenes usualmente, aunque, en realidad, puede hacerlo a cualquier edad. Su incidencia y prevalencia es dos veces mayor en el hombre con respecto a la mujer. El órgano se vuelve mayor en diámetro y longitud, prácticamente se transforma en un reservorio de los alimentos ingeridos, en tanto que el cardias se hace incontinente.

Clínicamente, su manifestación mayor es la disfagia, en particular para los sólidos; a ella sigue la regurgitación, sobretodo luego de las comidas. El paciente se queja de dolor retroesternal, que tiene carácter urente y que irradia a la región dorsal. La sialorrea y la hipertrofia de las glándulas salivales completan el cuadro.

En ocasiones, la regurgitación y la sialorrea pueden llevar a aspiración bronquial, sobretodo por la noche, cuando el enfermo está acostado y en decúbito dorsal, e inducir complicaciones pulmonares tales como neumonitis, neumonía y atelectasias.

El hipo, mas raro, puede ser el síntoma inicial de la acalasia esofágica.

En el momento en el que la dilatación alcanza a ser de magnitud, la desnutrición y la constipación se vuelven habituales, en particular cuando el megaesófago se combina con megacolón.

El megaduodeno, el megayeyuno, el megailion y el megaestómago son poco frecuentes en cuanto a su presentación.

Todos ellos se caracterizan por dispepsia, sensación rápida de plenitud post-pandrial, constipación y diarreas alternadas.

En los casos de megaestómago y megaduodeno, esos pacientes pueden desarrollar la inflamación de esos órganos, que se traduce por gastritis, duodenitis o úlceras pépticas.



La dilatación de las vías biliares puede llevar también a la producción de dispepsias y digestiones lentas. La colicistitis y la litiasis son sus complicaciones principales. Esta alteración ha sido descripta muy ocasionalmente en estos pacientes.

La megavegiga lleva a la retención desproporcionada de orina y a su evacuación por revalsamiento, tal como acontece en la vejiga neurógena. La hace también susceptible a infecciones llegadas por vía uretral, en particular en las mujeres debido a la anatomía perineal de ellas.

La dilatación bronquial reduce la capacidad respiratoria, conduciendo a insuficiencia ventilatoria obstructiva.

La acumulación de secreciones nocturnas provoca expectoración matinal; también puede ser causa de obstrucción bronquial, infecciones y desarrollo de atelectasias.

No conocemos, a ciencia cierta, cuánto contribuye la denervación cardíaca al desarrollo de la complicación mayor de la enfermedad en su estadio crónico y que es la insuficiencia de la función de ese órgano. Sin duda es cierta la pérdida de neuronas en el corazón chagásico, principalmente en los ganglios atriales derechos; sin embargo las otras varias alteraciones que sufre el miocardio de estos pacientes hace que, muy probablemente, la despoblación neuronal sea sólo un factor mas contribuyente a esa patología. Recientemente se han dado cinco alternativas para tratar de explicar la disfunción del corazón; la primera dice que el daño es efecto directo de la acción del T. Cruzei, la segunda es la neurógena que se basa en la alteración de la inervación autonómica, la tercera es la que sustenta que el daño primordial está en la microcirculación del miocardio, la cuarta supone que subyace una disfunción inmunológica y la quinta dice que el daño mayor se asienta en la matriz extracelular (23). En los capítulos correspondiente de este mismo volumen podrán hallarse mayores precisiones.

Finalmente, la pupila no escapa al compromiso del SNA puesto que, en algunos pacientes es posible encontrar respuesta exagerada a la instilación de pilocarpina, hecho que señala la denervación parasimpática de esa estructura (24).

En síntesis, es posible aceptar que la enfermedad de Chagas puede conducir a complicaciones autonómicas como las descriptas arriba y que la razón de ellas está, al menos en buena proporción, relacionada con la pérdida de neuronas y fibras simpáticas y parasimpáticas. Nuevamente aquí se observa que no todos los infectados hacen iguales alteraciones; mas aún, parecieran existir prevalencias de unas u otras según la región geográfica que se analice dentro del área en la que asienta la pandemia. Este hecho vuelve a



traer a la discusión la relación entre el tipo de cepa actuante del parásito y la constitución genética de quien lo recibe.

3.-Sistema Nervioso Central.

A nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) es posible encontrar manifestaciones en la etapa aguda, antecedidas o no por evidencias clínicas de primoinfección, y otras en la etapa crónica.

Libonati y Maglio (25), en una comunicación clásica, pudieron individualizar las diferentes formas clínicas capaces de ser reconocidas en el periodo agudo. Son ellas: a) *la meningoencefalitis*, que se caracteriza por cefaleas, vómitos, confusión, convulsiones, alteraciones meníngicas y, en ocasiones, signos focales. Son de rara presentación y, cuando lo hacen, aparecen en niños cuyas edades están entre los dos y cuatro años. Son excepcionalmente graves y conducen a la muerte en proporción que varía entre el 50 y el 90 % de los casos, la sospecha de su presencia posibilita disponer medidas que pueden salvar la vida del paciente; b) *las convulsiones*, usualmente son generalizadas, poco frecuentes, o bien, hacerse subintrantes y formar parte de la meningoencefalitis mencionada antes.

Su presentación es más común en niños menores de los dos años de edad; c) *la letargia*, que comienza como una discreta somnolencia, que, luego, progresa hasta la letargia y, eventualmente, el coma. Predomina en niños por debajo de los dos años de edad; d) *las convulsiones asociadas a letargia*, que resulta de la combinación de las dos últimas formas descritas. Puede presentarse una u otra indistintamente en el comienzo del cuadro o hacerlo simultáneamente. e) *las manifestaciones mínimas u oligo-sintomáticas*, aparecen preferentemente por encima de los cuatro años y se expresan por cefalea pertinaz retro-ocular, mareos, cambios de carácter, astenia y somnolencia. Estas alteraciones son capaces de mostrarse aisladamente o combinadas entre sí, con intensidad que varía para cada una de ellas.

En la meningoencefalitis el líquido cefalorraquídeo es hipertenso, exhibe aumento de las proteínas y de las células a predominio linfocitario. En los períodos finales la inmunoproteína IgM se eleva. El diagnóstico se obtiene mediante el uso de las pruebas específicas para la enfermedad. En los casos de muerte aparecen lesiones diseminadas a lo largo de todo el SN, en especial en la sustancia gris, con imágenes de vasculitis y ocasionales nidos de parásitos en astrocitos y microglia.

Otro autor que dedicó especial atención a la meningoencefalitis chágasica de la infancia ha sido Jorg (26,27), quien señaló la dificultad en el aprendizaje, los trastornos de conducta, la falta de concentración, las alteraciones en la orientación y las convulsiones que esos niños pueden padecer como secuela del daño sufrido.

En el estadio crónico de la enfermedad se han descrito distintas alteraciones que involucran al SNC como sitio de lesión. Sin embargo, muchas de ellas carecen de evidencias suficientes



como para tener certeza de su relación con la parasitosis. Entre ellas están las paraparesias o paraplejas espásticas, la oligofrenia, las convulsiones, las hemiparesias y anomalías inespecíficas en el electro-encefalograma. También han sido adjudicadas al Chagas disfunciones en el eje hipofiso-suprarrenal e hipofiso-gonadal, invocando, para su justificación, la pérdida de neuronas hipotalámicas que ocurre en esta patología.

Sin embargo, algunas otras comunicaciones sugieren el posible daño del sistema nervioso central en la etapa crónica de la enfermedad. Estos trabajos han utilizado la técnica de los potenciales evocados cerebrales y sus resultados señalan la existencia de compromiso moderado de la transmisión de la señal, que se hace lenta en su transcurso, a nivel de las vías espinotalámicas y del cordón posterior medulares y del tronco cerebral en algunos de estos enfermos (28); también Pelli Noble y cols. (29) han comprobado la alteración de la vía óptica empleando igual técnica. Estos hallazgos sugieren la desmielinización de esas diferentes vías en un número modesto de pacientes. Si bien anecdótico, el trabajo de Jardim y Takayanagui (30) apoya esta posibilidad, ya que esos autores encontraron en la autopsia de un paciente, que había sido seguido durante veinte años, franca desmielinización de los haces espinocerebelosos y de las columnas posteriores de la médula.

Más recientemente, Matsumoto y cols. (31) describieron alteración de la retina en pacientes que cursaban el estadio crónico de la enfermedad empleando técnicas de fluoroscopia y de electroretinografía. Consiguieron demostrar la existencia de compromiso de los conos retinianos que atribuyeron a la presencia de anticuerpos anti-rodopsina.

Por otro lado, los estudios psicométricos han detectado fallas en la memoria reciente, en la comprensión, en la definición, en las relaciones lógicas y en las analogías en estos enfermos, creando el cuadro psiconeurológico de deterioro cognitivo subcortical en el que la participación del lóbulo frontal aparece como la más destacada (32,33). Estos hallazgos clínicos, que sugieren la alteración de las funciones cerebrales superiores en algunos pacientes que alcanzan el estadio crónico de la infección, ha recibido apoyo reciente desde la electrofisiología que ha encontrado retraso significativo en la aparición del potencial cognitivo P300 en el 11 % de treinta y cinco pacientes explorados (34).

Un hecho a destacar lo constituye la posibilidad del desarrollo de una meningoencefalitis o de granulomas cerebrales de origen chagásico en pacientes inmunodeprimidos por cualquier causa. Esta eventualidad adquiere valor en Latinoamérica en la que la infección es endémica.

La causa natural que con mayor frecuencia lleva a la inmunodepresión es el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ocasionado por el retrovirus HIV, dolencia también endémica, cuya distribución en Latinoamérica coincide con la de la enfermedad de Chagas.



Rocha y cols. (35), en 1994, llamaron la atención sobre esta relación al hacer una revisión que, para entonces, logró reconocer en la literatura publicada, veinte pacientes que habían mostrado meningoencefalitis chagásica luego de haber sido infectados por el virus HIV (vHIV).

De allí en adelante varios otros autores confirmaron esa asociación (36, 37, 38, 39).

Quienes padecen esta alteración son pacientes que transcurren por el período crónico o indeterminado de la enfermedad de Chagas y que adquirieron, posteriormente, la infección por el vHIV. Son personas jóvenes o de edad media quienes, de manera súbita, desarrollan diferentes manifestaciones neurológicas tales como convulsiones focales; mono o hemiparesias que, una vez instaladas, continúan haciéndose mas notorias; mono o hemihipoestesis o hiperestesis, que muestran igual conducta; paresias de pares craneanos; afasias de diversa índole; movimientos coreicos; hemiespasma facial; cefalea gravativa y meningismo. En la mayor parte de ellos la manifestación neurológica se enmarca dentro de un cuadro de decaimiento general, fiebre de escasa monta, anorexia, nauseas, ocasionales vómitos y pérdida de peso corporal. Es también posible que las manifestaciones puntualizadas arriba se combinen entre si.

Los estudios hechos a través de imágenes (resonancia magnética nuclear o tomografía computada) descubren la presencia de masas intraparenquimatosas de ubicación diferente, pueden establecerse en los lóbulos cerebrales en posición sub-cortical o lindando con la corteza, en el cerebelo y en la región de los núcleos de la base como sitios de predilección (36, 38).

La mayor parte de los enfermos las exhiben como únicas, aunque otros pueden mostrar varias de ellas distribuidas en el encéfalo. Su tamaño es variable y la administración de contraste resalta su periferia, en forma de anillo que, habitualmente, las rodea de manera completa.

El líquido cefalorraquídeo, cuando es posible obtenerlo, está poblado de amastigotes en la mayor parte de los pacientes. Las proteínas y las células se elevan también. Las reacciones específicas en sangre no son de mayor valor, puede que resulten positivas, pero si no lo son no descartan el compromiso dada la dificultad de estos pacientes para adoptar respuestas inmunológicas adecuadas. El número de linfocitos CD4, en sangre, está, usualmente, reducido a cifras que se ubican por debajo de los 100 elementos por milímetro cúbico (36, 38).

En pacientes con SIDA los diagnóstico diferenciales que caben son varios. El mas habitual, y con el que habitualmente se confunde la tripanosomiasis, es la toxoplasmosis; las otras posibilidades son los tuberculomas y los linfomas.



Las muestras anatómicas obtenidas por biopsia o cirugía permite observar, en oportunidades, infiltración inflamatoria constituida por linfocitos, monocitos, macrófagos, astrositos y microglia activada; en otros es sólo tejido necrótico en el que habitan algunos macrófagos. Sin embargo, sea una u otra la imagen histológica, siempre en ella se ven amastigotes (38).

La respuesta a los fármacos habituales en el tratamiento de la enfermedad de Chagas, benznidazole y nifurtimox, es pobre en la mayor parte de estos pacientes; la cirugía tampoco resuelve acertadamente el problema. La mayoría de ellos tiene breve supervivencia a partir del diagnóstico, en alta proporción mueren antes del año.

Experimentalmente, ratones chagásicos crónicos, que han sido inmunosuprimidos, son capaces de repetir todos los hechos descriptos para el humano.

La importancia de lo comentado arriba es que la reactivación de la enfermedad de Chagas en pacientes infectados por vHIV puede ser la primera dolencia oportunista que se presente en ellos y, por tanto, un marcador de esa virosis.

Es cierto, también, que otros estados de inmunodeficiencia, como sucede con el uso de drogas inmunosupresoras, sobre todo con la ciclofosfamida o la ciclosporina A, pueden conducir al mismo resultado, pero su frecuencia es muy escasa y solo resulta anecdótica.

Finalmente, quiero hacer referencia a que la miocardiopatía dilatada no isquémica, la complicación mas frecuente a la que lleva la enfermedad de Chagas en su período crónico, puede ser fuente de formación de trombos murales capaces de desprenderse y dirigirse al cerebro ocasionando isquemias de gravedad variable (40).

En nuestro medio, la estadística que poseemos es que tal tipo de cardiopatía es la tercera causa de embolia cerebral y que de ellas, el 69 % es de origen chagásico (41).

Es, pues, como queda dicho el encéfalo otro de los blancos de agresión de la enfermedad de Chagas, lo haga de manera directa o indirecta las alteraciones que ella produce pueden tener jerarquía suficiente como para comprometer la calidad de vida y la vida misma de estos pacientes, razones que justifican el tenerlas en cuenta cuando se está frente a alguien que ha sido alcanzado por la parasitosis.



Bibliografía.

- 1) Benavente O, Ledesma PO, Lugones H, Cálala E, Marteleur A, Sica RE. Compromiso del sistema nervioso periférico en la fase aguda de la enfermedad de Chagas. *Medicina*, 1986, 46:645-649.
- 2) Losavio A, Jones M, Sanz OP, Mirkin G, Gonzalez Cappa, SM, Muchnik S, Sica RE. A sequential study of the peripheral nervous system involvement in experimental Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg*, 1989, 41:539-547.
- 3) Benavente O, Ledesma PO, Baez Peña L, Lugones H, Kalala E, Ribas Meneclier G, Genovese O, Sica RE. Motor unit involvement in human acute Chagas' disease. *Arq Neuropsiquiat*, 1989, 47:283-286.
- 4) Genovese O, Ballario C, Marelli E, Segura E, Riarte A, Sica EP. Compromiso clínico del sistema nervioso periférico en la enfermedad de Chagas crónica humana. *Rev Neurol Arg*, 1992, 17:79-82.
- 5) Fortes Rego J, Macedo VO, Prata A. Peripheral neurological changes in chronic Chagas' disease. *Arq Neuropsiquiat*, 1980, 38:45-52.
- 6) Woodhouse JI. The prevalence of clinical peripheral neuropathies in human chronic Chagas' disease. *J R Army Med Corps*. 1993, 139:54-55.
- 7) Genovese O, Ballario C, Storino, R, Segura E, Sica RE. Clinical manifestations of peripheral nervous system, involvement in human chronic Chagas' disease. *Arq Neuropsiquiat*, 1996, 54:190-196.
- 8) Sica RE, Genovese O, García Erro M. Peripheral motor nerves conduction studies in patients with chronic Chagas' disease. *Arq Neuropsiquait*, 1991, 49:405-408.
- 9) Sica RE, Sanz OP, Aristimuño G, Basso WS, Pagano MA, Taratuto A, Fumo T, Ratusnu A, Colombi A. Muscle denervation in chronic Chagas' disease. *Medicina*, 1979, 39:579-588.
- 10) Avila JL, Rojas M, Avila A. Increase in asiaologanglioside and monosialoganglioside reactive antibodies in chronic Chagas' disease patients. *Am J Trop Med Hyg*, 1998, 58:338-342.
- 11) Losavio A, Sica RE, Mirkin G, Gonzalez Cappa SM, Muchnik S. Functional changes of the sciatic nerve in mice chronically infected with *Trypanosoma Cruzi*. *Medicina*, 1993, 53:129-132.
- 12) Gonzalez Cappa SM, Sanz OP, Muller L, Molina H, Fernandez J, Rimoldi MT, Sica RE. Peripheral nervous system damage in experimental chronic Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg*, 1987, 36:41-47.
- 13) Molina H, Cardoni RL, Rimoldi MT. The neuromuscular pathology of experimental Chagas' disease. *J Neurol Sci*, 1987, 36:41-47.
- 14) Sica RE, Sanz OP, Colombi A. The effects of ageing upon the human soleus muscle. *Medicina*, 1976, 53:129-132.



- 15) Amorin M, Correia Neto A. Histopathologia e pathogenese do megaesofago e megarrecto. *Ann Fac Med Univ Sao Paulo*, 1932, 8:101-106.
- 16) Etzel E. Neuropathologia do megaesofago e megacolon. *Ann Fac Med Univ Sao Paulo*, 1934, 10:838-842.
- 17) Koberle F, Nador E. Etiologia e patogenia do megaesofago no Brasil. *Rev Paul Med*, 1955, 47:543-548.
- 18) Koberle F. Patogenia da molestia de Chagas, estudo dos orgaos musculares ocos. *Rev Goiana Med*, 1959, 3:155-160.
- 19) Koberle F, Alcantara F. Mecanismo do destruicao neuronal do sistema nervoso periferico na molestia de Chagas. *Hospital*, 1960, 57:1057-1063.
- 20) Caeiro T. Alteración del sistema nervioso autónomo. En "Enfermedad de Chagas" Eds. Storino R, Milei J. Doyma Argentina S.A., Buenos Aires, 1994., pp: 321-329.
- 21) Garcia SB, Paula JS, Giovanneti GS, Zenha F, Ramalho EM, Zucoloto S, Silva JS, Cunha FQ. Nitric oxide is involved in lesions of the peripheral autonomic neurons observed in the acute phase of experimental *Trypanosoma Cruzi* infection. *Exp Parasitol*, 1999, 93:191-197.
- 22) Almeida-Leite CM, Galvao LM, Afonso LC, Cunha FQ, Arantes RM. Interferon gamma induced nitric oxide in vivo neuronal damage by *Trypanosoma Cruzi* infected macrophages. *Neurobiol Dis*, 2007, 25:170-178.
- 23) da Cunha AB. Chagas disease and the involvement of the autonomic nervous system. *Rev Port. Cardiol*, 2003, 22:813-824.
- 24) Idiaquez J. Parasympathetic denervation of the iris in Chagas' disease. *Clin Auton Res*, 1992, 2:277-279.
- 25) Libonati E, Maglio F. Manifestaciones neurológicas agudas en la enfermedad de Chagas-Mazza. *Rev Neurol Arg*, 1977, 3:429-427.
- 26) Jorg ME, Orlando AS. Neurosindrome mínimo en la tripanosomiasis *Cruzi* crónica. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1967, 65:63-69
- 27) Jorg ME, Freire RS, Orlando AS, Bustamante AG, Figueredo RC, Peltier YA, Oliva R. Disfunción cerebral mínima como secuela de la meningoencefalitis aguda por *Trypanosoma Cruzi*. *Prens Med Arg*, 1972, 59:1658-1664.
- 28) Genovese O, Sanz OP, Correale J, García Erro M, Sica RE. Cerebral evoked potentials in human chronic Chagas' disease. *Arq Neuropsiquiat*, 1989, 47:724-728.



- 29) Pelli Noble RF, Iguisquiza OD, Riarte E. Visual evoked potentials in chronic Chagas-Mazza's disease. *Arq Neuropsiquiat*, 1990, 48:315-319.
- 30) Jardim E, Takayanagui OM. Chronic nervous form of Chagas' disease: clinical course and anatomopathology of a case followed up for 20 years. *Arq Neuropsiquiat*, 1993, 51:537-540
- 31) Matsumoto SC, Lobovsky V, Roncoroni M, Guida MC, Gimenez L, Mitelman J, Gori H, Jurgelevicius R, Grillo A, Manfredi P, Levin MJ, Poveto C. Retinal dysfunction in patients with chronic Chagas' disease is associated to anti- Trypanosoma Cruzi antibodies that cross-react with rhodopsin. *FASEB J*, 2006, 20:550-5522.
- 32) Mangone CA, Pereyra S, Genovese O, Segura E, Sica RE. Impaired cognition in chronic Chagas' disease. *Neurology (supp 3)*, 1992, 42:278.
- 33) Mangone CA, Sica RE, Pereyra S, Genovese O, Segura E, Riarte A, Sanz OP, Segura M. Cognitive impairment in human chronic Chagas' disease. *Arq Neuropsiquiat*. 1994, 52:200-203.
- 34) Prost JO, Villanueva HR, Morikone AM, Polo G, Bosch AM. Evidencias de compromiso cerebral en el estadio crónico de la enfermedad de Chagas obtenidas por medio del potencial P300 y de electroencefalografía cuantificada. *Arq Neuropsiquiat*, 2000, 58:262-271.
- 35) Rocha A, De Meneses AC, Da Silva AM, Ferreira MS, Nishioka SA, Burgarelli MK, Almeida E, Turcato G, Metze K, Lopes ER. Pathology of patients with Chagas' disease and acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Trop Med Hyg*, 1994, 50:261-268.
- 36) Sica, RE, Pagano M, Segura M. Chagas' disease in aquired immunodeficiency syndrome. *Neurol Croatica*, 1996, 45 (supp 3): 15-18.
- 37) Ferreira MS, Nishioka A, Silvestre MT, Borges AS, Nunes-Araujo FR, Rocha A. Reactivation of Chagas' disease in patients with AIDS. New cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*, 1997, 25: 1397-1400.
- 38) Pagano M, Segura M, Di Lorenzo G, Garau M, Molina H, Chan P, Perez H, Vitolo F, Grondona A, Piedemonte F, Gianaula R, Ramia R, Miranda M, Sierra H, Sica RE. Cerebral tumor-like american trypanosomiasis in acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol*, 1999, 45:403-406.
- 39) Marquez de Brito C, Pires MQ, Pacheco RS. Chagas' disease and HIV co-infection: genetic analyses of two Trypanosoma Cruzi strains under experimental immunosupression. *Kinetoplastic Biol Dis*, 2003, 2: 17-27.
- 40) Rey R, Monteverde D, Sica RE. Cardiac sources of cerebral embolism. *Arch Neurol*, 1991, 48:359-360.
- 41) Rey R, Lepera SM, Kohler G, Monteverde D, Sica RE. Embolia cerebral de origen cardíaco. *Medicina*, 1992, 52:202-206.

