

PATOGENIA DE LA MIOCARDITIS CHAGASICA CRONICA HUMANA

RUBEN P. LAGUENS, PATRICIA M. CABEZA MECKERT, CARLOS A. VIGLIANO

División Patología, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Fundación Favaloro, Buenos Aires

La tragedia de la investigación científica es que la más bella de las hipótesis puede ser destruida por un horrible hecho discordante.

Thomas Huxley

Resumen Durante las últimas décadas se publicaron numerosos estudios tendientes a demostrar la posibilidad de una patogenia autoinmune de la miocarditis chagásica crónica. Durante ese tiempo se demostró que: 1) existe mimetismo molecular entre el parásito y los antígenos del huésped, 2) aparecen autoanticuerpos que reconocen epítomos cardíacos durante la fase crónica de la infección; 3) la inmunización de animales con la totalidad del parásito, con fragmentos del mismo o con antígenos bioquímicamente definidos provoca miocarditis y alteraciones electrocardiográficas, 4) los linfocitos B de los infiltrados inflamatorios del corazón elaboran anticuerpos contra antígenos miocárdicos, 5) de esas mismas lesiones se aíslan clones de linfocitos T que reaccionan con epítomos cardíacos, 6) es posible inducir alteraciones tisulares en el corazón y en nervios mediante la transferencia de linfocitos de animales infectados en animales singeneicos vírgenes de infección. Sin embargo, las características del infiltrado inflamatorio en la miocarditis humana, conteniendo una gran variedad de células, muchas de las cuales no están comprometidas en el proceso de autorreactividad, como la presencia de granulomas con células gigantes y abundantes eosinófilos, su focalidad y asincronismo, y la frecuente asociación con pericarditis, crean dudas acerca de la posibilidad que la autoinmunidad sea por sí misma responsable de la perpetuación de la miocarditis. Estas dudas se ven reforzadas por la demostración reciente que en pacientes asintomáticos el tratamiento con drogas tripanocidas previene el desarrollo de cardiopatía y que componentes del parásito, sean antígenos o fragmentos del mismo, siguen presentes en el sitio de las lesiones inflamatorias. Bajo estas nuevas evidencias se deberían postular otros mecanismos patogénicos alternativos para explicar la aparición de una miocarditis polimorfa y prolongada en el tiempo, que necesita para desarrollarse de la presencia de pequeños fragmentos del parásito. De esta manera, una nueva explicación patogénica debería conciliar la información inmunológica disponible en la actualidad y vincularla con la relación entre la presencia de pequeñas trazas de parásito, por debajo de la posibilidad de detección microscópica, y la formación del extenso infiltrado inflamatorio. Un conocimiento preciso de las bases moleculares de este proceso, en especial en lo que respecta a los mecanismos de amplificación, representan interesantes áreas de investigación para el futuro próximo.

Abstract *Pathogenesis of human chronic chagasic myocarditis.* Studies carried out during the last decades provided evidence in support of an autoimmune pathogenesis for chronic chagasic myocarditis. This opinion was based on 1) the demonstration of molecular mimicry between parasite and host antigens, 2) the appearance of autoantibodies recognizing heart epitopes during the chronic phase of infection, 3) the induction of myocarditis and electrocardiographic alterations in animals immunized with whole parasites, parasite fragments or with biochemically-defined antigens, 4) the isolation from the heart of inflammatory infiltrates of B cells elaborating antibodies against myocardial antigens and 5) or of T cell clones reacting with heart epitopes and 6) induction of heart and nervous tissue alterations by transfer of lymphocytes from infected animals into naive syngeneic hosts. However, the characteristics of the inflammatory infiltrate in human myocarditis, displaying a wide variety of cells, many of them not involved in autoreactivity, such as the presence of giant cell granulomas and abundant eosinophils, as well as its focality and asynchrony, and the frequent association with pericarditis, casts doubts about the possibility of autoimmunity being responsible for the perpetuation of the myocarditis. This is supported by the recent observation that treatment of asymptomatic patients with trypanocidal drugs prevents the development of cardiopathy and that parasite components, either antigens or genomic fragments, are present at the site of the inflammatory lesions. On the basis of this new evidence, other alternative pathogenetic mechanisms should be sought to explain the appearance of a polymorphic long-lasting myocarditis that needs the presence of tiny fragments of parasites to develop. In addition to the well known immunological pathogenesis, the link between such a small amount of parasite components, below the level of microscopic detection, and the induction of such an extensive inflammatory infiltrate, represents interesting avenues for research in the near future.

Key words: *Trypanosoma cruzi*, Chagasic myocarditis, pathogenesis, heart

La cardiomiopatía chagásica crónica humana es una miocarditis de evolución lenta y progresiva que conduce a la dilatación ventricular, alteraciones de la conducción eléctrica y arritmias ventriculares complejas. En 1911, Carlos Chagas¹ diferenció entre la infección aguda (con o sin meningoencefalitis) y la fase crónica, donde ubicó a la forma cardíaca, describiendo numerosos casos con alteraciones del ritmo cardíaco, bradicardia y bloqueo cardíaco así como una frecuente presentación de insuficiencia cardíaca. Planteó como sustrato histopatológico de las formas arrítmicas de los adultos a la miocarditis crónica. Gaspar Vianna² inició los estudios anatomopatológicos de esta nueva entidad, encontrando formas de amastigotes dentro de las células musculares y, en el tejido intersticial, una intensa reacción inflamatoria acompañada de pericarditis, observando zonas con infiltrado inflamatorio pero sin presencia de parásitos y fibras parasitadas sin reacción inflamatoria pericelular.

La ausencia de parásitos en los lugares de máxima intensidad de las lesiones y, por el contrario, la presencia de nidos de amastigotes en los lugares libres de lesión condujo a la postulación de mecanismos indirectos, independientes del parásito, como responsables de la producción del daño cardíaco³. Entre los diferentes mecanismos patogénicos posibles, aquellos de base inmunológica fueron considerados como los más probables, lo que motivó un elevado número de investigaciones durante las últimas cuatro décadas.

La evidencia acumulada durante ese tiempo permitió establecer que:

1) existe mimetismo molecular entre antígenos del parásito y antígenos cardíacos⁴⁻⁶;

2) es posible producir lesiones inflamatorias en el corazón o trastornos electrocardiográficos por medio de la inmunización con parásitos, con fracciones subcelulares del mismo o con antígenos recombinantes parasitarios⁷⁻⁹;

3) la transferencia pasiva de linfocitos provenientes de animales infectados en huéspedes singeneicos, ya sea empleando células aisladas de ganglios linfáticos y bazo o linfocitos cultivados, produce lesiones inflamatorias cardíacas y neurológicas^{10, 11};

4) en la infección crónica con el *T. cruzi* aparecen en la circulación anticuerpos que reconocen epítopes autólogos¹²⁻¹⁶;

5) los linfocitos B aislados de corazones murinos con miocarditis chagásica experimental producen anticuerpos anti antígenos cardíacos¹⁷;

6) clones de linfocitos T aislados de biopsias humanas muestran reactividad con antígenos cardíacos¹⁸⁻²⁰.

Estas observaciones llevaron a la opinión generalizada que la miocardiopatía chagásica es una miocarditis autoinmune postinfecciosa, a semejanza con lo que fue postulado para la miocarditis viral producida por enterovirus. En este caso la infección primaria y la des-

trucción del tejido, junto con la posibilidad de mimetismo molecular entre el parásito y los tejidos de mamífero y de una activación policlonal en las fases tempranas de la infección²¹ con persistencia de clones autorreactivos, llevarían en algunos individuos a la aparición de una autorreactividad antimiocardiaca que perpetuaría los mecanismos de daño cardíaco, independientemente de la persistencia del agente etiológico.

Esta interpretación patogénica tiene importancia no sólo desde un punto de vista especulativo, sino que tiene consecuencias prácticas, como por ejemplo la contraindicación del uso de drogas tripanocidas durante la fase crónica de la infección, dado que el empleo de las mismas sería inútil una vez que se desencadenaron los mecanismos de autorreactividad.

Sin embargo, en la situación humana existen algunas observaciones que provocan dudas acerca de una interpretación patogénica autorreactiva como mecanismo único para explicar las lesiones cardíacas.

La fase aguda en el hombre muestra un período de parasitemia patente y está clínicamente caracterizada por la aparición ocasional de signos de puerta de entrada del parásito, fiebre, edemas, adenomegalias y miocarditis. En la mayoría de los casos es una fase aguda "inaparente" con leve sintomatología; los síntomas clínicos retrogradan espontáneamente con una aparente recuperación completa.

Esta fase aguda, de corta duración, es seguida por una fase latente o indeterminada donde el paciente recuperado de la fase aguda queda infectado de por vida y permanece asintomático.

El desarrollo de una miocardiopatía, en los individuos infectados por el *T. cruzi* en forma crónica es usualmente impredecible. La mayoría (70-80%) permanece asintomático por largo tiempo o aun toda la vida. El resto (20-30%) desarrolla, hasta 30 años después de la fase aguda, una miocardiopatía de variable severidad²². En estudios epidemiológicos longitudinales se observó que el pasaje de la forma indeterminada a la enfermedad cardíaca ocurre con una frecuencia de cerca de 3% por año²³.

La miocardiopatía chagásica crónica es un prolongado proceso de miocarditis crónica, progresiva y fibrosante²⁴, ubicándose en un extremo el paciente infectado con *T. cruzi* asintomático, con electrocardiograma y silueta cardíaca normal y en el otro el paciente sintomático con electrocardiograma anormal, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca²⁵. El estudio anatomopatológico de corazones con miocarditis chagásica crónica muestra como característica constante el polimorfismo de los infiltrados inflamatorios, en los que coexisten diferentes células, tales como linfocitos B y T, células plasmáticas, macrófagos, eosinófilos y mastocitos e inclusive es posible observar la aparición de granulomas formados por células gigantes y epitelioides coexistentes con infiltrados polimorfos. Este polimorfismo se manifiesta también

en el asincronismo de las lesiones y en la focalidad de las mismas²⁶.

A manera de ejemplo se describe brevemente en el párrafo siguiente un caso típico de lesiones chagásicas en el estudio anatomopatológico de un aneurisma cardíaco y del miocardio y pericardio adyacentes en una paciente chagásica de 36 años de edad con una evolución clínica de 10 años, en los que presentó severos episodios de arritmia y muerte súbita que impusieron la necesidad de la resección quirúrgica del foco arritmogénico. En este estudio se analizó el fenotipo de las células inflamatorias por medio de anticuerpos monoclonales específicos y técnicas de biotina-estreptavidina. El aneurisma apical resecado medía 8 cm de diámetro y presentaba una zona de mayor adelgazamiento parietal de 1 mm de espesor. En las secciones histológicas examinadas se encontró en la zona de mayor adelgazamiento un reemplazo fibroso de la totalidad del espesor miocárdico y persistencia de un infiltrado mononuclear. En los cortes histológicos del miocardio adyacente a la pared aneurismática se evidenció pericarditis intensa a predominio mononuclear, áreas de miocarditis difusa severa con infiltrado linfocitario y numerosos eosinófilos en los sectores con necrosis miocítica. En el subepicardio se observaron dos nidos de amastigotes en el citoplasma de macrófagos (Fig. 1), en la cercanía de áreas de epicarditis y miocarditis intensas, con infiltrado inflamatorio polimórfico y formación de folículos linfoides con predominio de células B CD20⁺, plasmáticas y TCD4⁺. Los mismos tipos celulares fueron observados en el epicardio y en la pared aneurismática fibrótica adelgazada.

En las áreas de miocarditis difusa el infiltrado inflamatorio estaba compuesto predominantemente por células T (principalmente CD8⁺), macrófagos y células B CD20⁺, con eosinófilos. Además se observó la presencia de

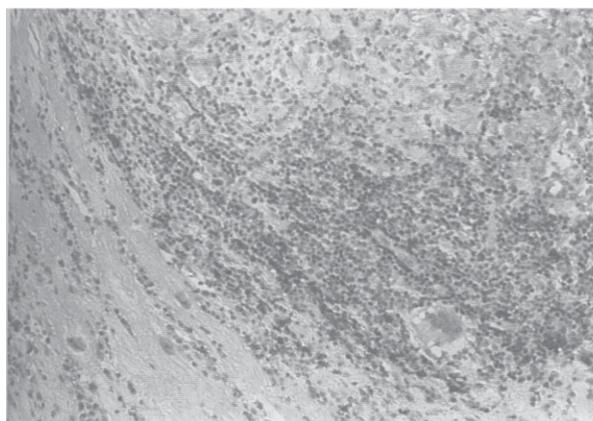


Fig. 1.— Pseudoquiste de *T. cruzi* (flecha) en el subepicardio del área de mayor adelgazamiento de la pared aneurismática, rodeado por células inflamatorias mononucleares (Tricrómico de Masson X400).

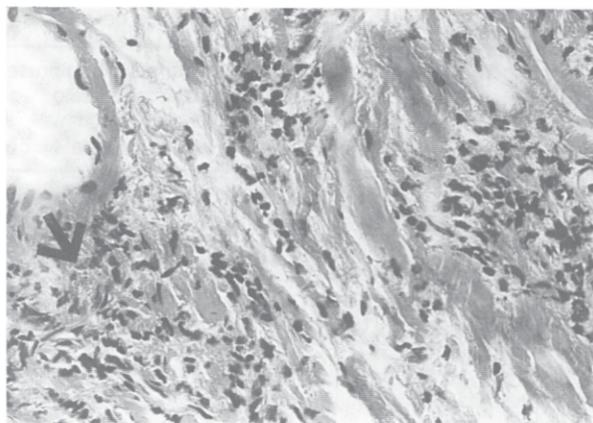


Fig. 2.— Infiltrado inflamatorio granulomatoso con presencia de numerosos macrófagos y una célula gigante multinucleada. (Hematoxilina eosina X400).

granulomas constituidos por células gigantes multinucleadas y macrófagos (Fig. 2), coincidentes con las zonas de mayor daño miocárdico. La tinción de la microvasculatura con un anticuerpo específico para células endoteliales (CD34) reveló una depleción de capilares en las zonas de miocarditis severa, en comparación con el área fibrótica de mayor adelgazamiento aneurismático.

En la Tabla 1 se sintetizan los diferentes fenotipos celulares encontrados en el infiltrado inflamatorio, la cuantificación de capilares y fibrosis y su ubicación topográfica en la pared ventricular y en el aneurisma.

De esta breve descripción se desprende que en un fragmento de corazón de un mismo paciente se observaron parásitos, folículos linfáticos, granulomas con células gigantes, células plasmáticas, linfocitos B, CD8⁺ y CD4⁺, eosinófilos y macrófagos, con una tendencia a una distribución zonal, con predominio de células B y plasmáticas en el epicardio y células T en el miocardio.

Este extremo polimorfismo de la inflamación, con células de diferente estirpe, hace difícil pensar que el desarrollo de una autorreactividad sea el mayor responsable del desencadenamiento de la miocarditis.

La evidencia anatomopatológica y las observaciones realizadas durante los últimos años acerca de la eficacia del tratamiento tripanocida en pacientes infectados crónicos durante la fase asintomática indeterminada de la enfermedad de Chagas que previene el desarrollo de la miocardiopatía, plantearon la posibilidad que la persistencia del parásito puede ser determinante para el desarrollo de las lesiones cardíacas^{27, 28}.

Esta consideración se vio apoyada por la demostración que, si bien la presencia de parásitos visibles microscópicamente es excepcional a nivel de las lesiones inflamatorias, el empleo de técnicas de mayor sensibilidad, inmunohistoquímica con anticuerpos específicos²⁹ y en especial la reacción en cadena de la polimerasa

TABLA 1.- Caracterización inmunofenotípica del infiltrado inflamatorio y cuantificación de la fibrosis y áreas vasculares

Campos de 1000X (n)	zona aneurismática con presencia de <i>T. cruzi</i>			zona de miocarditis granulomatosa		
	epicardio 10	miocardio 10 media	subendocardio 10	epicardio 10	miocardio 10 media	subendocardio 10
CD45R (ACL)	112.4	21.9	3.9	74.8	124.0	64.8
CD20 (células B)	58.0	7.5	0.6	29.7	26.8	5.4
NCL-PC (células plasmáticas)	3.7	1.3	0.0	0.8	5.1	2.6
CD45RO (células T)	34.5	7.6	0.5	24.8	39.3	26.2
CD4 (células T supresoras)	21.6	5.3	0.1	10.1	6.8	14.8
CD8 (células T citotóxicas)	10.5	1.2	0.2	11.2	30.8	9.7
CD68 (macrófagos)	15.5	3.7	2.5	12.8	36.8	19.8
CD57 (células natural killer)	0.4	0.1	0.0	0.2	0.8	0.6
Mastocitos	2.5	1.1	0.3	1.3	1.4	0.7
Eosinófilos	0.0	0.0	0.1	0.0	1.2	2.7

Campos de 400X (n)	subepicardio	miocardio	endocardio	subepicardio	miocardio	endocardio
	10	10 media	10	10	10 media	10
CD34 (%)	5.5	4.0	2.8	7.6	0.7	3.5
Fibrosis (%)	80.1	73.3	67.6	84.9	41.6	86.5

(PCR), permite demostrar que existen elementos parasitarios, antígenos o fragmentos de genoma, coincidentes con las lesiones inflamatorias³⁰⁻³². Por el contrario, esos componentes parasitarios están ausentes en las áreas cardíacas indemnes o en aquellas en las que existe fibrosis con ausencia de actividad inflamatoria.

Estas observaciones, destacando la presencia de componentes parasitarios en las lesiones y la prevención de las mismas por medio del tratamiento de los pacientes asintomáticos, destaca de alguna manera el papel que puede desempeñar el *T. cruzi* en la producción de la miocarditis e introduce dudas acerca de que la autorreactividad pueda ser un mecanismo operativo patogénico.

Por otra parte, debe ser tenido en cuenta que además de la posible patogenia autoinmune, se han planteado otros mecanismos alternativos de daño, tales como la posibilidad que la denervación cardíaca que acompaña a la infección crónica con el *T. cruzi* sea determinante en la aparición de la cardiopatía, en especial para el desarrollo de los característicos aneurismas apicales³³, o que el daño del lecho microvascular sea causante de una necrosis isquémica por descapilarización, y que la respuesta inflamatoria sea secundaria a la muerte de los miocitos³⁴⁻³⁷.

¿Cuál sería nuestra interpretación hoy si la miocarditis chagásica hubiera sido descrita en 1997, dos años atrás, y con las técnicas disponibles en la actualidad hubiéramos descubierto que es una miocarditis crónica asociada con la infección con un protozoo, rara

vez hallado en la circulación y excepcionalmente en los tejidos en forma microscópica, pero que huellas del mismo de difícil detección, como antígenos o fragmentos de genoma, están siempre presentes en las lesiones inflamatorias? Si bien es posible que numerosos investigadores exploraran la participación de mecanismos inmunes, no de autorreactividad, en la producción del daño, en esta era del análisis de los mecanismos moleculares por medio de los cuales se establecen las comunicaciones celulares, tales como moléculas de adhesión y reconocimiento, cito y quemokinas, receptores y mecanismos de transcripción nuclear, es probable que los mismos recibieran más atención que los de patogenia inmunológica.

Sobre la base de los hallazgos recientes en patología humana, una interpretación patogénica integradora del desarrollo de la miocarditis crónica chagásica debería explicar por qué es necesaria la presencia de pequeños fragmentos del parásito para la producción de lesiones, definir desde el punto de vista molecular los componentes parasitarios que inducen *in situ* las lesiones, cuáles son los mecanismos del fenómeno inflamatorio, tanto a nivel celular como molecular, en especial definiendo las citoquinas y las moléculas de adhesión que participan del mismo y los mecanismos que actúan para amplificar las lesiones, tanto inmunológicos como no inmunológicos. En nuestro conocimiento la información disponible es fragmentaria, por lo que no es posible elaborar un cuadro completo que incluya todas estas variables.

¿Cuál sería el papel que le queda a la información acumulada durante cuatro décadas acerca de la inmunopatología de la miocardiopatía chagásica dentro de ese esquema? Es probable que a la luz de la información actual la posibilidad de una patogenia autoinmune tenga menor relevancia, lo que no implica descartar la actuación de mecanismos inmunopatológicos en la producción del daño. Determinar la manera como se relaciona una infección persistente pero de muy poca dimensión con lesiones cardíacas de gran magnitud representa la incógnita más próxima para develar. Ese conocimiento no sólo será de utilidad para comprender mejor qué ocurre en la miocardiopatía chagásica, sino que podrá ser extendido a otras enfermedades cardíacas cuya patogenia todavía queda por develar, tales como la miocardiopatía dilatada idiopática.

Bibliografía

- Chagas C. Nova entidade morbida do homen. Resumo geral de estudos etiolojicos e clinicos. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1911; 3: 219-75.
- Vianna G. Contribuição para o estudo da anatomia patolojica da "Molestia de Carlos Chagas". *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1911; 3: 276-94.
- Chagas C. Processos patojenicos da tripanozomiose americana. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1916; 8: 5-36.
- Avila JL. Molecular mimicry between *Trypanosoma cruzi* and host nervous tissues. *Acta Cient Venez* 1992; 43: 330-40.
- Davies JM. Molecular mimicry: can epitope mimicry induce autoimmune disease? *Immunol Cell Biol* 1997; 75: 113-26.
- Eisen H, Kahn S. Mimicry in *Trypanosoma cruzi*: fantasy and reality. *Curr Opin Immunol* 1991; 3: 507-10.
- Esteva M, Ruiz A, Cabeza Meckert PM, Cazzulo J, Segura E, Laguens RP. Antigens of the microsomal fraction of *Trypanosoma cruzi* produce pathology in mice. *J Protozool* 1983; 30: 1-14.
- Cabeza Meckert PM, Cazzulo JJ, Segura EL, Esteva M, Ruiz AM, Gelpi R, Laguens RP. Induction of heart alterations by immunization with subcellular fractions from *Crithidia fasciculata*. *Experientia* 1984; 40: 171-3.
- López Bergami P, Cabeza Meckert PM, Kaplan D, et al. Immunization with recombinant *Trypanosoma cruzi* ribosomal P2beta protein induces changes in the electrocardiogram of immunized mice. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1997; 18: 75-85.
- Laguens RP, Cabeza Meckert PM, Chambo JG, Gelpi R. Chronic Chagas disease in the mouse. II. Transfer of the heart disease by means of immunocompetent cells. *Medicina (Buenos Aires)* 1981; 41: 40-3.
- Hontebeyrie-Joskowicz M, Said G, Milon G, Marcha G, Eisen H. L3T4⁺ T cells able to mediate parasite-specific delayed-type hypersensitivity play a role in the pathology of experimental Chagas' disease. *Eur J Immunol* 1987; 17: 1027-33.
- Laguens RP, Argel MI, Chambo J, Storino R, Cabeza Meckert PM. Presence of antiheart and antiskeletal muscle glycolipid autoantibodies in the sera of patients with chagasic cardiopathy. *Can J Cardiol* 1994; 10: 769-76.
- Laguens RP, Cabeza Meckert PM, Chambo J. Antiheart antibody-dependent cytotoxicity in the sera of mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. *Infect Immun* 1988; 56: 993-7.
- Levitus G, Hontebeyrie-Joskowicz M, Vanregenmortel M, Levin MJ. Humoral autoimmune response to ribosomal P-proteins in chronic Chagas heart disease. *Clin Exp Immunol* 1991; 85: 413-7.
- McCormick TS, Rowland EC. *Trypanosoma cruzi*: cross-reactive anti-heart autoantibodies produced during infection in mice. *Exp Parasitol* 1989; 69: 393-401.
- McCormick TS, Rowland EC. *Trypanosoma cruzi*: recognition of a 43-kDa muscle glycoprotein by autoantibodies present during murine infection. *Exp Parasitol* 1993; 77: 273-81.
- Cabeza Meckert PM, Chambó JG, Laguens RP. Presence of cells producing antiheart autoantibodies in the inflammatory infiltrate of chronic chagasic myocarditis. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 60: 137-44.
- Cunha-Neto E, Coelho V, Guilherme L, Fiorelli A, Stolf N, Kalil J. Autoimmunity in Chagas' disease -identification of cardiac myosin- B13 *Trypanosoma cruzi* protein cross-reactive T cell clones in heart lesions of chronic Chagas' cardiomyopathy patient. *J Clin Invest* 1996; 98: 1706-12.
- Cunha-Neto E, Duranti M, Gruber A, Zingales B, Demessias I, Stolf N, Bellotti G, Patarroyo E, Pileggi F, Kalil J. Autoimmunity in Chagas' disease cardiopathy: biological relevance of a cardiac myosin-specific epitope cross-reactive to an immunodominant *Trypanosoma cruzi* antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3541-5.
- Kalil J, Cunha-Neto E. Autoimmunity in Chagas' disease cardiomyopathy: fulfilling the criteria at last? *Parasitol Today* 1996; 12: 396-9.
- Grauert W, Floudayer WI, Hontebeyrie-Joskowicz M. *Trypanosoma cruzi* infection enhances polyreactive antibody response in an acute case of human Chagas' disease. *Clin Exp Immunol* 1993; 93: 85-92.
- Rosenbaum M. Chagasic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 1964; 7: 199-225.
- Brener Z. Pathogenesis and immunopathology of chronic Chagas' disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1987; 82 (Suppl): 205-19.
- Andrade ZA, Andrade SG. Patologia. In: Brener Z, Andrade ZA (eds) *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1979; 199-248.
- Kuschnir E, Sgammini H, Castro R, Evequoz C, Ledesma R, Brunetto J. Valoración de la función cardíaca por angiografía radioisotópica, en pacientes con cardiopatía chagásica crónica. *Arq Bras Cardiol* 1985; 45: 249-56.
- D'ávila Reis D, Jones EM, Toestes S, Reis Lopes E, Gazzinelli G, Colley DG, McCurley TL. Characterization of inflammatory infiltrates in chronic chagasic myocardial lesions: presence of tumor necrosis factor β ⁺ cells and dominance of granzyme A⁺, CD8⁺ lymphocytes. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 48: 637-44.
- Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J* 1994; 127: 151-62.
- de Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, Almeida IC, de Andrade SS, de Andrade JG, Martelli CM. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 1996; 348: 1407-13.
- Bellotti G, Bocchi EA, de Moraes AV, Higuchi ML, Barbero-Marcial M, Sosa E, Esteves-Filho A, Kalil R, Weiss R, Jatene A, Pileggi F. In vivo detection of *Trypanosoma cruzi* antigens in hearts of patients with chronic Chagas' heart disease. *Am Heart J* 1996; 131: 301-7.
- Jones EM, Colley DG, Tostes S, Reis Lopes E, Vnencak-

- Jones CL, McCurley TL. Amplification of a *Trypanosoma cruzi* DNA sequence from inflammatory lesions in human chagasic cardiomyopathy. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 48: 348-57.
31. Brandariz S, Schijman A, Vigliano C, Arteman P, Viotti R, Beldjord C, Levin MJ. Detection of parasite DNA in Chagas' heart disease. *Lancet* 1995; 346: 1370-1.
 32. Olivares-Villagomez D, Mc Curley TL, Vnencak-Jones CL, Corres-Oliveira R, Colley DG, Carter CE. Polymerase chain reaction amplification of three different *T. cruzi* DNA sequences from human chagasic cardiac tissue. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 563-70.
 33. Köberle F. Cardiopatía chagásica. *O Hospital* 1958; 53: 311-46.
 34. Jörg M. Tripanosomiasis cruzi; anarquía angiotopográfica por descapilarización mesenquimorreactiva, cofactor patogénico de la miocardiopatía crónica. *Prensa Méd Argent* 1974; 61: 94-106.
 35. Morris SA, Tanowitz HB, Wittner M, Bilezikian JP. Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. *Circulation* 1990; 82: 1900-9.
 36. Rossi WA. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. *Am Heart J* 1990; 120: 233-6.
 37. Tanowitz HB, Kaul DK, Chen I, Morris SA, Factor SM, Weiss M, Wittner M. 1996. Compromised microcirculation in acute murine *Trypanosoma cruzi* infection. *J Parasitol* 1996; 82: 124-30.

D'une certaine façon, sciences et mythes jouent des rôles semblables. Ils répondent tous deux à une exigence de l'esprit humain, en lui apportant une représentation du monde et des forces qui le régissent. Pour ne pas déclencher anxiété et schizophrénie, cette représentation doit être unifiée et cohérente. et pour l'unité et la cohérence, il n'y a guère de doute que la science ne vaut pas le mythe. La science, en effet, semble avoir moins d'ambition. Elle ne cherche pas à tout expliquer du premier coup, elle se limite à des questions définies. Elle s'adresse à des phénomènes circonscrits qu'elle efforce d'expliquer au moyen d'une expérimentation détaillée. Elle sait aujourd'hui que ses réponses ne peuvent être que partielles et provisoires.

En cierto modo, la ciencia y el mito desempeñan un papel parecido. Ambas cosas responden a una exigencia del espíritu humano, al proporcionarle una representación del mundo y de las fuerzas que en él actúan. Para no desencadenar ansiedad y esquizofrenia, esta representación debe estar unificada y ser coherente. Y en lo que se refiere a la unidad y la coherencia, no hay duda que la ciencia no vale lo que el mito. La ciencia, en efecto, parece tener bastante menos ambición. No busca en modo alguno explicarlo todo a primera vista. Se limita a las cuestiones definidas. Se dirige a los fenómenos circunscriptos, que se esfuerza por explicar mediante una experimentación detallada. Sabe, en la actualidad, que sus respuestas no pueden ser sino parciales y provisionales.

François Jacob

La souris, la mouche et l'homme. Paris: Editions Odile Jacob, 1997, p 200
(El ratón, la mosca y el hombre, Barcelona: Critica, 1998, p 165)