

Comunicación breve

Relación entre enfermedad de Chagas y sistema de grupos sanguíneos AB0: Estudio preliminar

RECIBIDO: 03/06/10

ACEPTADO: 25/09/10

Spada R. I. • Streiger M. L. • del Barco M. L. • Fabbro D. L. • Bizai M. L. • Mendicino D. A. • Denner S. G. • Arias E. D.

Centro de Investigaciones sobre Endemias Nacionales "Dr Ramón Carrillo" -C.I.E.N.-

Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas - Universidad Nacional del Litoral. Ciudad Universitaria – Paraje El Pozo – 3000 Santa Fe, Argentina

Teléfono: 0342-4575206 - interno 152

Dirección: Luciano Molinas 1849 Dpto 3 – 3000 Santa Fe - Argentina

Teléfono: 0342-4551096

e-mail: romile23@hotmail.com

RESUMEN: Las galectinas son proteínas involucradas en la respuesta inmune. En el suero humano se hallan Ac anti α -gal, que podrían estar relacionados con la morbilidad del *Trypanosoma cruzi*. Se observaron elevados niveles de estos Ac en pacientes chagásicos con determinados grupos sanguíneos del sistema AB0.

En un grupo de infectados chagásicos (n=200), subdivididos con y sin patología cardíaca, se comparó la distribución de grupos sanguíneos AB0 con respecto a un grupo control sero-negativo.

Se evaluaron mediante serología convencional para Chagas, grupos sanguíneos AB0, examen clínico, ECG basal y Rx tórax.

Hallamos diferencia estadísticamente significativa en las frecuencias de grupos

0 y A entre población testigo e infectados con cardiopatía demostrada, y entre éstos y los asintomáticos respectivamente. No observamos diferencia para grupos AB0 entre la población control y chagásicos asintomáticos.

Pertenecer a determinado grupo sanguíneo constituiría un factor de riesgo de enfermar. El rol de las galectinas en este proceso se continúa investigando.

PALABRAS CLAVES: *Chagas *Grupos sanguíneos AB0 *Ac anti α -gal

SUMMARY: *Relationship between Chagas' disease and AB0 blood group system: A preliminary study.*

The galectins are proteins involved in immune response. In human serum there is anti α -gal antibody, which could be related

to the morbidity of *Trypanosoma cruzi*. High levels of these antibodies were observed in chagasic patients with certain blood group ABO system.

In a group of infected with *T. cruzi* (n=200), subdivided with and without heart disease, we compared the distribution of ABO blood groups in relation to a control group S(-).

They were evaluated by conventional serology for Chagas, ABO blood group, clinical examination, ECG and chest x-ray. We found statistically significant difference in the frequency of group O and A between

population control S(-) and the infected ones with myocardopathy, and between these and the asymptomatic respectively.

Was no observed difference for groups ABO among the control group S(-) and chagasic asymptomatic.

The presence of certain blood groups could be related to the pathology. It is necessary to continue investigating whether this relationship is mediated by galectins.

KEYWORDS: *Chagas' disease *Blood group ABO *anti- α -gal antibody

Introducción

La enfermedad de Chagas es una afeción parasitaria hística y hemática producida por el protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi*. La infección chagásica humana cursa varias etapas: una fase aguda inicial con elevada parasitemia, una fase latente en general asintomática y una etapa crónica cuyo diagnóstico se realiza mediante el dosaje de anticuerpos anti *T. cruzi*. En este último período aproximadamente un 30 % de los infectados presenta patología, siendo la más frecuente en nuestro país la miocardiopatía chagásica crónica (MChC). Aún se desconoce quienes de los infectados evolucionarán hacia la enfermedad (1).

Los grupos sanguíneos desempeñan un papel biológico, no sólo relacionado con el glóbulo rojo, sino con la presencia de componentes químicos en otras células, identificados como antígenos eritrocitarios (2).

Las galectinas son proteínas involucradas en la respuesta inmune (3). El suero humano contiene anticuerpos naturales

anti- α gal que forman parte de las inmunoglobulinas circulantes, y tienen especificidad para la estructura α gal. Los anticuerpos anti- α gal en humanos están determinados por los epitopes antigénicos de los grupos sanguíneos. Estos anticuerpos purificados de sueros A y O, reconocen los determinantes antigénicos de α gal y los antígenos del grupo sanguíneo B. En cambio los Ac anti- α gal obtenidos de sueros AB manifiestan especificidad para α gal, pero no para el determinante antigénico del grupo B. El antígeno del grupo sanguíneo B se diferencia del epitope α gal por la presencia de un grupo fucosyl.

La misma estructura anti- α gal se encuentra en tejidos humanos y sobre la superficie del *T. cruzi*. El parásito la expresaría como mecanismo de defensa (4)(5).

Por otra parte, en determinados grupos sanguíneos de pacientes chagásicos, los Ac anti- α gal podrían estar relacionados con la protección contra la infección-morbilidad de *T. cruzi* (6).

Nota: Este trabajo ha sido parcialmente presentado en el Xº Encuentro de Jóvenes Investigadores UNL (Santa Fe), y en la XXIº Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Protozoología (Huerta Grande-Córdoba), ambos eventos en octubre de 2006.

A pesar que la enfermedad de Chagas es altamente endémica en algunas regiones de nuestro país y de Latinoamérica, se encuentra escasa bibliografía referida al tema en estudio.

El objetivo de este trabajo es analizar si existe relación entre la enfermedad de Chagas y los grupos sanguíneos del sistema ABO, en poblaciones serológicamente positivas para *T. cruzi*, con y sin patología, examinadas en el CIEN.

Materiales y métodos

Diseño: estudio de corte transversal, analizando la prevalencia de la infección chagásica, morbilidad asociada y el tipo de grupo sanguíneo (7).

Los pacientes serológicamente S(+) para Chagas (n=200) provienen de distintas áreas geográficas:

- Un grupo residente en área de baja endemidad (ciudad de Santa Fe), en seguimiento de control clínico y serológico en el C.I.E.N. (8)
- De relevamientos serológicos y electrocardiográficos realizados en localidades de áreas de mayor endemidad, del centro norte de la provincia de Santa Fe (Colonia Dolores, La Brava y San Martín Norte). (9)

Estos grupos cuentan con antecedentes epidemiológicos sobre alguna posible vía de transmisión del parásito, ya sea vectorial, transfusional o transplacentaria.

Como grupo control se utilizó:

Personas con serología negativa de áreas con la misma endemidad que las estudiadas, en el centro norte de la provincia de Santa Fe. (Colonia Dolores, La Brava y San Martín Norte) (n=820).

Serología: El diagnóstico de la infección chagásica se realizó mediante las siguientes reacciones serológicas:

Elisa (reacción inmunoenzimática), IFI (inmunofluorescencia indirecta), HAI (hemoaglutinación indirecta) (10) y AD (aglutinación directa, con y sin 2-Mercaptoetanol según se sospeche o no infección aguda).

Se consideró infección cuando por lo menos 2 reacciones fueron positivas sobre el título de corte.

Clínica: El diagnóstico se realizó mediante anamnesis, auscultación, examen clínico, electrocardiográfico (ECG de doce derivaciones) y radiografía de tórax. No se realizó estudio del aparato digestivo.

No se detectó ningún paciente cursando infección aguda.

Se clasificaron los pacientes infectados crónicos en sintomáticos y asintomáticos. Se consideraron sintomáticos aquellos que presentaban alteraciones electrocardiográficas sugestivas de miocardiopatía chagásica crónica (MChC) (8).

Grupo Sanguíneo: Se realizó la determinación de grupo sanguíneo (ABO) con métodos convencionales sobre el total de pacientes, S(+) y S(-) para la enfermedad de Chagas.

Análisis estadístico: se utilizó la prueba de Chi cuadrado (X^2) y la prueba exacta de Fisher para evaluar si existe o no asociación entre las variables contempladas.

Resultados

En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos.

Al realizar el análisis estadístico entre la población control S(-) y el total de infectados chagásicos S(+), hallamos que no hay diferencia significativa para ninguno de los grupos sanguíneos. Lo mismo ocurre entre los controles S(-) con los infectados asintomáticos (sin alteraciones electrocardiográficas).

Tabla 1: Distribución de grupos sanguíneos 0, A, B y AB en el Grupo Control* y en el total de personas S(+) para *T. cruzi*, y discriminados según estudio electrocardiográfico**.

Grupos Sanguíneos	0	A	B	AB	Total
Población Control S(-)	489 (59.6%)	244 (29.8%)	76 (9.3%)	11 (1.3%)	820
Chagas S(+)	112 (56.0%)	61 (30.5%)	25 (12.5%)	2 (1.0%)	200
ECG Normal	97 (53.3%)	59 (32.4%)	24 (13.2%)	2 (1.1%)	182
ECG alterado (MChC)	15 (83.3%)	2 (11,1%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	18

*Personas con serología negativa S(-) de áreas con la misma endemicidad que las estudiadas en el centro norte de la provincia de Santa Fe. (Colonia Dolores, La Brava y San Martín Norte) (n=820).

**Electrocardiograma ECG Normal o sugestivo de miocardiopatía chagásica crónica MChC S(+): serología positiva

Hallamos diferencia estadísticamente significativa:

- entre el grupo de infectados chagásicos sintomáticos y asintomáticos, en la frecuencia del grupo 0 (prueba exacta de Fisher, $p=0.023$) y del grupo A ($p=0.047$ prueba exacta de Fisher).

- entre el grupo control S(-) y los infectados sintomáticos, con alteración del electrocardiograma (MChC), en la frecuencia del grupo sanguíneo 0 ($p=0.032$ prueba exacta de Fisher).

Si bien se observa que los infectados sintomáticos tienen mayor frecuencia del grupo sanguíneo 0, mientras que los asintomáticos muestran mayor frecuencia del grupo A, cuando se los compara entre ellos, estos resultados pueden estar sesgados debido al pequeño tamaño de la muestra. Al incorporar más pacientes se podrá observar si esta tendencia persiste.

Discusión y conclusiones

Los factores que podrían tener efecto sobre los niveles de los anticuerpos naturales anti- α Gal circulantes en el humano, tales como antecedentes genéticos, flora normal, expresiones previas de Ac anti- α Gal por bacterias o virus, y otras causas, no fueron considerados en este estudio.

Respecto a los grupos sanguíneos, cuyos epitopes antigénicos determinan los Ac anti- α Gal en humanos, la relación encontrada entre ellos y la enfermedad de Chagas, es la siguiente:

Entre la población del Grupo Control, S(-), y la población infectada, S(+) totales para *T. cruzi*, no se observó asociación alguna.

Los resultados obtenidos en los infectados con y sin patología, sugerirían que los pacientes chagásicos que tengan grupo sanguíneo 0 serían más propensos a desarrollar la patología cardíaca, mientras que aquellos que tengan grupo sanguíneo A tendrían menor probabilidad de enfermar. Pero

sería apresurado llegar a esta conclusión sin tener en cuenta las limitaciones que enfrenta un estudio de estas características:

- se considera que la muestra de estudio es aún pequeña (n=200)
- debe tenerse en cuenta también, la amplia variación que puede haber del sistema ABO a lo largo de distancias geográficamente cortas, aún en una población considerada étnicamente homogénea como la que se presenta en este estudio.

Uno de los factores responsables de la influencia de los grupos sanguíneos en la evolución de enfermedades infecciosas, es la antigenicidad cruzada entre el agente infeccioso y el sistema ABO. En el caso del *T cruzi*, la antigenicidad cruzada se observó con algunos tejidos de mamíferos y no es improbable que algunas cepas tengan antígenos semejantes a los del sistema ABO.

Se considera que la población control S(-) elegida es un buen grupo de comparación, debido a que comparte los mismos orígenes con los casos S(+). Es necesario analizar un mayor número de personas para obtener resultados confirmatorios.

Es de destacar que hay poca bibliografía sobre el tema, y la hallada refiere a otros tipos de metodología de estudio.

Algunos autores demostraron que la frecuencia del grupo O fue significativamente menor en pacientes sintomáticos, en relación a los controles. Esta relativa protección es debida, aparentemente, a la antigenicidad cruzada que existe entre el *Trypanosoma cruzi* y el sistema ABO, o por otros factores que influyen sobre el mismo (11). A diferencia de nuestro trabajo, estos investigadores utilizaron muestras de pacientes cadavéricos, y tuvieron en cuenta no sólo la cardiopatía chagásica sino también la patología digestiva.

Además de diferencias en la población de referencia, el tamaño de la muestra del trabajo de Texeira y col. es menor al nuestro. Al distribuir las observaciones según las dos variables de interés, grupo sanguíneo y sintomatología chagásica, resulta en celdas con $n < 5$. Estos sesgos pueden explicar las diferencias en las conclusiones de ambos trabajos.

Estudios posteriores con un mayor número de casos y con un control más riguroso de los factores de confusión, permitirán confirmar, o no, estos resultados, los cuales son considerados preliminares, y deben seguir siendo analizados.

Bibliografía

1. Storino, R. 2010. "Chagas en el siglo XXI" Editorial Akadia (Buenos Aires), 11-22.
2. McMorow, I.; Comrack, C.; Nazarey, P.; Sachs, D. and DerSimonian, H. 1997. Relationship between ABO blood group and levels of Gal α , 3 Galactose-reactive human immunoglobulin G. *Transplantation*. **64**, 3: 546-549.
3. Rabinovich, G. y Rubinstein, N. 2001. Galectinas: Una nueva familia de proteínas involucradas en la regulación de la respuesta inmune. Implicancias en procesos inmunopatológicos. *Medicina* (Buenos Aires). **61**, 1: 85-92.
4. Gazzinelli, R. T. 1991. Natural anti-Gal antibodies prevent, rather than cause, autoimmunity in human Chagas' disease. *36th Forum in Immunology* **142**, 2: 164-167.
5. Avila, J.L.; Rojas, M. and Towbin, H. 1988. Serological Activity against Galactosyl- α 1 \rightarrow 3 Galactose in Sera from Patients with several Kinetoplastida infections. *J. Clin. Microbiol.* **26**, 1: 126-132.

- 6.** Garraty, G. 1997. Asociación entre grupos sanguíneos y enfermedad. Rev. Arg. Transf. **23**, 3: 217-229.
- 7.** Hulley, S. B. y Cummings, S. R. 1993. "Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico" Ediciones Doyma S.A. (Barcelona), 83-95.
- 8.** Fabbro, D. L.; Streiger, M. L.; Arias, E. D.; Bizai, M. L.; del Barco, M. and Amicone, N. 2007. Trypanocide treatment among adults with chronic Chagas disease living in Santa Fe city (Argentina), over a mean follow-up of 21 years: parasitological, serological and clinical evolution. Rev Soc Bras Med Trop **40**, 1: 1-10.
- 9.** Mendicino, D.; Streiger, M.; Fabbro, D.; del Barco, M.; Bizai, M.L. y Denner, S. 2007. Prevalencia chagásica en comunidades rurales del centro-norte de Santa Fe. Acta Bioq Clín Latinoam. **41**, (Supl): 108.
- 10.** Guías para la atención al paciente infectado con *Trypanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas). 2004-2005. Min de Salud de la Nación. Adm Nac de Lab e Inst de Salud (ANLIS) "Dr. C. G. Malbrán" Centro Nac de Diag e Invest de Endemoepid CeNDIE Inst Nac de Paras "Dr. Fátala Chabén" Serv. Nac. de Chagas. <http://www.msal.gov.ar/chagas/>
- 11.** Texeira, V.; Martins, E.; Almeida, H.; Soares, S.; Souza, H. e Morais, C. 1987. Sistema ABO e formas anatomoclínicas da doença de Chagas crônica. Rev Soc Bras Med Trop **20**, 3: 163-167.