

11233

2es.
5



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**RUPTURA DE LA BARRERA HEMATOENCEFALICA
Y SINTESIS INTRATECAL DE INMUNOGLOBULINA
G EN PACIENTES CON NEUROCISTICERCOSIS**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
NEUROLOGO
P R E S E N T A :
JAIRO DIAZ GRANADOS DE SANCTIS

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

1988



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Página
INTRODUCCION Y OBJETIVOS.	1
MATERIALES Y METODOS.	10
RESULTADOS.	13
DISCUSION	15
CONCLUSIONES.	19
BIBLIOGRAFIA.	20

INTRODUCCION

La cisticercosis cerebral representa un problema de salud en países subdesarrollados y en vías de desarrollo.

Por otro lado, es una compleja infestación del sistema nervioso central, con una gran variedad de expectativas pronósticas y con diversas manifestaciones clínicas. En la India donde se sabe que esta parasitosis es endémica, se ha considerado desde hace tiempo, que la cisticercosis cerebral puede comportarse "silenciosamente" o bien ser la causa de muerte de algunos pacientes (1,2). En México, en la población general en estudios postmortem, se ha encontrado que aproximadamente el 3% de los individuos que fallecen tienen cisticercosis cerebral (3,4,5). Por otro lado, la frecuencia estimada por análisis de series, en las que se ha comprobado quirúrgicamente la presencia de la cisticercosis cerebral, esta fué la responsable de un 23.45% del total de operaciones realizadas de cráneo en un periodo comprendido entre 1944 y 1980 (6). En relación al diagnóstico clínico, se considera a la neurocisticercosis como una entidad pleomórfica, ya que el padecimiento produce manifestaciones clínicas por diversos mecanismos: a) mecánicos, con obstrucción de las vías del líquido cefalorraquídeo y efecto de masa, b) inflamatorios y c) por irritación cortical, compresión cerebral, destrucción tisular e hipertensión endocraneana, dando origen a numerosos síntomas. A su vez, estos

mecanismos dependen del número de parásitos, su localización, variedad, tamaño y viabilidad, además de la relación que se establece entre el huésped y el parásito (6,7). Este último aspecto es importante ya que la reacción de defensa de las estructuras en donde se ubican estos parásitos, tanto en la proximidad como a distancia, es variable y los fenómenos inflamatorios en ocasiones son leves y otros graves, terminando los últimos en aracnoiditis, vasculitis e isquemia, granuloma múltiple y edema (8), casi siempre productores de enfermedad y manifestaciones clínicas. Por otro lado, se sabe que la parasitosis es asintomática y con menos reacción inflamatoria, cuando se localiza en el parénquima cerebral o en la convexidad de los hemisferios cerebrales, mientras que los cisticercos cisternales de la base no sólo se acompañan de mayor reacción inflamatoria sino que obstruyen la circulación del líquido cefalorraquídeo (8). Los cisticercos intraventriculares generalmente flotan en el interior de los ventrículos, sin reacción inflamatoria, aunque es posible que con el paso del tiempo, estos se adhieran a las paredes ventriculares produciendo gran inflamación y fibrosis (7).

Se desconoce la razón por la cual los cisticercos racemosos de las cisternas basales dan lugar a una reacción inflamatoria importante, mientras que los celulosos de la convexidad no la manifiestan. Tampoco se sabe con certeza si los cisticercos racemosos son de una especie biológica diferente -

de los celulosos (3). Se puede plantear la posibilidad de que el cisticerco racemoso fuera más antigénico que el celuloso y despertara una respuesta inmunológica mayor (7). Por otro lado, los cisticercos calcificados y por tanto muertos inducen escasa o ninguna reacción inflamatoria, en tanto - que los cisticercos presumiblemente vivos sí pueden dar una respuesta inflamatoria importante con gran reacción. Sin embargo se hace necesario realizar un estudio sistemático - que dilucide mejor este punto, porque las nuevas drogas para matar al parásito, pueden teóricamente dar lugar a una mayor respuesta inflamatoria, debido a la liberación de antígenos del parásito muerto. Se ha encontrado que en pacientes tratados con Praziquantel existe una gran respuesta inflamatoria con producción de anticuerpos anticisticercos, analizados por el método de Elisa (9). Incluso, se logró observar una discreta ruptura de la barrera hematoencefálica en la cisticercosis parenquimatosa y una gran ruptura en la cisticercosis subaracnoidea y en la aracnoiditis cisticercosa basal, ambas consideradas como malignas (10).

El concepto de barrera hematoencefálica nació de la observación de que el cerebro y médula espinal, quedaron excluidos de la coloración por el colorante azul de tripano, al ser inyectado este en animales de experimentación ligado a una proteína marcada, siendo coloreados todos los tejidos excepto el cerebro y médula espinal (11). Actualmente, el concepto de barrera excluyente es válido para las proteínas, -

su movimiento desde el plasma hacia el sistema nervioso central es restringido por una compleja interfase compuesta por tres superficies: el epitelio coroideo, las células endoteliales de los capilares cerebrales y las capas de células que delimitan la membrana aracnoidea. Las proteínas del espacio extravascular en el sistema nervioso central derivan del plasma por difusión, aunque algunos componentes menores se originan dentro del cerebro mismo (12). (Figura 1).

La penetración de proteína a través de la barrera, hacia el sistema nervioso central, depende de su concentración en el plasma, así, las altas concentraciones incrementan el nivel de difusión y elevan estas sustancias en el líquido cefalorraquídeo. Por esta razón, la albúmina, que es la mayor proteína sérica, está presente en mayores concentraciones en el líquido cefalorraquídeo, inversamente hay menos inmunoglobulina en el suero y su nivel en el líquido cefalorraquídeo es reducido. Por otro lado, la difusión está inversamente relacionada al tamaño molecular, por esto la albúmina con un peso molecular de 67.000 difunde más rápidamente que la inmunoglobulina G (190.000) y proporcionalmente más albúmina penetra al líquido cefalorraquídeo. Esto se refleja en su radio, derivado de la relación que hay entre la albúmina del líquido cefalorraquídeo y la del suero, el cual es de 1/200, mientras que el de inmunoglobulina G se encuentra entre 1/300 a 1/600 (12). La inmunoglobulina

Se circula en el plasma como un pentámero de peso molecular de 900.000, siendo excluida del líquido cefalorraquídeo. La inmunoglobulina G puede ser medida en suero y líquido cefalorraquídeo por inmunodifusión, electroinmunodifusión y nefelometría.

Los valores normales en líquido cefalorraquídeo se encuentran entre 20 mg/l y 50 mg/l; variando con los diferentes laboratorios. Normalmente las células del sistema nervioso central son expuestas a bajos niveles de proteínas y virtualmente a ningún anticuerpo (13). Por otro lado, el componente mayor del complemento son aquellas proteínas con peso molecular de 79.000 a 400.000; con la excepción del C₃, ya que su concentración en el plasma es baja y sólo pequeñas cantidades pueden ser detectadas con dificultad en el líquido cefalorraquídeo. Un método que se emplea cuando su concentración excede de 5mg/l es el radioinmunoensayo, el cual no distingue entre moléculas activas o inactivas.

La permeabilidad de los vasos cerebrales puede incrementarse como resultado de un proceso inflamatorio y permitir la entrada de anticuerpos al espacio extravascular; esto puede ser demostrado en animales por autorradiografía, a través de la inyección intravenosa de albúmina marcada, posteriormente se sacrifica al animal dejándose más tarde un intervalo de fijación. Esta experiencia fué realizada en la Encefalomielitis Alérgica Experimental (14), pero el patrón de depósito de la proteína marcada en forma de gránulos finos.

de cloruro de Silver probablemente sea el mismo en todas las formas de inflamación aguda o subaguda.

La albúmina sérica y otras proteínas como las inmunoglobulinas y el complemento, así como células inflamatorias pasan a través de la barrera alterada por el proceso inflamatorio difundiendo hacia el parénquima cerebral. El efecto más característico es el aumento del nivel de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, este nivel no mide la eficiencia de la barrera hematoencefálica, ya que incluso puede haber una síntesis intratecal de inmunoglobulina G (15) que eleva el nivel de las mismas, haciéndose necesario seleccionar un indicador que derive del plasma, siendo el más conveniente la albúmina; su nivel en el líquido cefalorraquídeo sería el de 60% del suero (11); su índice equivalente, es la relación de albúmina del líquido cefalorraquídeo y la albúmina del suero que permanecen constantes cuando la barrera se encuentra intacta; siendo este de 0.0037 en adultos jóvenes y de 0.0052 en la vejez (13). Este puede usarse como fiel indicador del incremento de la permeabilidad vascular en el sistema nervioso central (12). La permeabilidad vascular se incrementa en muchas condiciones inflamatorias como la Esclerosis Múltiple, la Panencefalitis esclerosante subaguda, meningitis viral y bacteriana, así como en algunas parasitosis; (Figura 2 y 3); en las cuales después del incremento de la permeabilidad en las fases tempranas, puede observarse una síntesis intratecal de inmu

noglobulina G (12). En la meningitis meningocócica el nivel de proteína puede llegar hasta 9.000 mg/l, así mismo la inmunoglobulina G puede sobrepasar su concentración normal y el índice de albúmina se eleva conforme aumenta su concentración en el líquido cefalorraquídeo.

Para el cálculo de la síntesis intratecal de inmunoglobulina G se han utilizado numerosas fórmulas dentro de las cuales las más recientemente aceptadas son: la de Schuller, propuesta en 1981 (16), la de Tourtelotte en 1978 (15) y finalmente el índice de inmunoglobulina G propuesto en 1972 y 1977 (17, 13).

En un estudio reciente sobre 115 casos neurológicos (52 pacientes con Esclerosis Múltiple y 63 pacientes con otros trastornos), estas fórmulas se correlacionaron estadísticamente y a pesar de notorias diferencias se encontró una concordancia del 76% entre ellas para los pacientes analizados (18). Estas fórmulas se basaron en el conocimiento de que el porcentaje de inmunoglobulina se encontró elevado en una variedad de trastornos, tales como, la Esclerosis Múltiple, la Panencefalitis Esclerosante subaguda y un conjunto de infecciones virales, bacterianas y parasitarias. Se concluyó que la inmunoglobulina G fué la que mayor contribución proporcionó a esa elevación; se trató de una síntesis intratecal de inmunoglobulina G y no de una simple transferencia a través de la barrera hematoencefálica. Esto ha sido demostrado con inmunoglobulina G marcada radioactivamen-

te por Frick y Scheid-Seydel en 1958. En condiciones normales, la proporción de la concentración de proteínas en el suero y el líquido cefalorraquídeo permanecen constantes, independiente de los niveles séricos. La relación entre la inmunoglobulina G del líquido cefalorraquídeo/suero y el índice de albúmina permanecerán constantes en su cociente; esto último se conoce como índice de inmunoglobulina G (13, 17), el cual se considera como un indicador sensible de la síntesis intratecal de inmunoglobulina G en el sistema nervioso central, siendo demostrado en una serie de pacientes con Esclerosis Múltiple (19), en los cuales el índice se elevó en 86% de los pacientes, comparados con un 80% y 75% para las relaciones inmunoglobulina G/albumina e inmunoglobulina G/proteínas totales respectivamente.

Además, la inmunología de la neurocisticercosis ha sido estudiada ampliamente en México, por los métodos de fijación del complemento (20), inmunoelectroforesis (21), inmunodifusión (22) y la prueba de Elisa (23). Con el objetivo de medir anticuerpos anticisticercos, variando las mismas por su grado de sensibilidad y especificidad en relación al diagnóstico; un estudio reciente de 17 casos con cisticercosis cerebral, de los cuales se obtuvieron muestras quirúrgicas y de autopsia, se analizaron las muestras con inmunofluorescencia indirecta e inmunoperoxidasa directa, demostrándose células plasmáticas productoras de inmunoglobulina G en la interfase huésped y parásito, con una correlación de mayor

síntesis con el curso maligno de la cisticercosis (25). - Miller y colaboradores (24), utilizaron el radioinmunoensayo con buenos resultados; para determinar la cantidad de anticuerpos que ligados al antígeno, se sintetizó intratecalmente, ellos utilizaron la fórmula de Tourtelotte (15).

Conociendo la importancia que tiene en la inmunopatogénesis la síntesis intratecal de inmunoglobulina G, hemos seleccionado a un grupo de pacientes con diferente curso clínico de acuerdo a la clasificación pronóstica de neurocisticercosis (10), para calcular la síntesis intratecal de inmunoglobulina G por el índice de inmunoglobulina, ya analizado en otros trastornos (13), considerando por supuesto, la función de la barrera hematoencefálica.



Fig. 1. Permeabilidad endotelial en el cerebro. El trazador proteico horseradish peroxidasa (MW aprox. 40 000) fue administrado intravenosamente y circuló por 45 minutos. Los tejidos fueron marcados y revelados para una localización del producto de reacción peroxidasa (RP). (a) Uniones apretadas (TJ) de una célula endotelial normal del cerebro (E). Estas impiden el movimiento del trazador desde el lumen del vaso hacia la membrana basal (BH). J. Comp. Neurol. 152: 17-44, 1973.

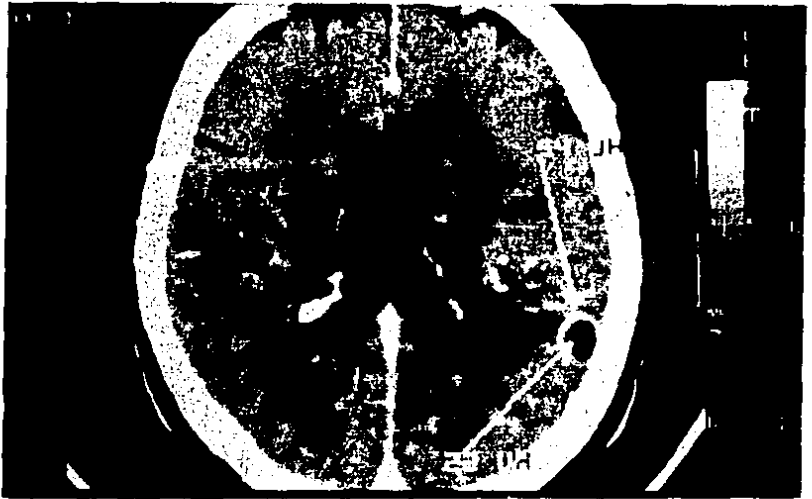


Figura 2. Aumento de la permeabilidad capilar en un paciente con quiste de cisticerco en región occipito-temporal izquierda.



figura 3. Otro paciente con aumento de la permeabilidad capilar por una lesión quística de cisticerco con reforzamiento perilesional con el material de contraste en región parietal izquierda.

MATERIALES Y METODOS

Estudiamos en forma prospectiva un total de 21 pacientes, en quienes el diagnóstico de cisticercosis cerebral fué establecido ya sea por tomografía axial computada o por cirugía. Los pacientes ingresaron al servicio de Neurología del Hospital General Centro Médico Nacional, durante un período de tres años desde 1983. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a estudios previos, en cisticercosis cerebral maligna y cisticercosis cerebral benigna (10). De el total de pacientes, 14 tuvieron cisticercosis cerebral benigna, manifestadas por quistes parenquimatosos en la tomografía; el resto, tuvo cisticercosis cerebral maligna, de los cuales, 4 tuvieron hidrocefalia secundaria a bloqueo subaracnoideo o aracnoiditis basal; 2 pacientes tenían quistes intraventriculares y un solo paciente se manifestó con un quiste gigante supratentorial con efecto de masa y edema. La edad media de los pacientes fué de 38 años, con un rango de 18 a 61 años, 14 hombres y 7 mujeres.

A todos los pacientes se les hizo un examen neurológico riguroso y los siguientes estudios de laboratorio y gabinete: biometría hemática, glucosa sanguínea, albúmina sérica, examen general de orina; radiografía de tórax, radiografía de cráneo, tomografía axial computada del cráneo y electroencefalografía.

A todos ellos, se les cuantificó inmunoglobulina G y albú--

mina en suero, por el método de nefelometría con el siguiente procedimiento: se preparó la dilución de antisuero (solución salina filtrada de cada una de las proteínas que se iban a determinar) y se prepararon las diluciones de los sueros problemas y control. Se hizo la dilución del suero estándar LN protein standar serum para la curva de referencia. Se colocaron las curvas de referencia de los pacientes y controles con inmunoglobulina G en su celdilla correspondiente. Se agregó antisuero antiinmunoglobulina G y se dejó reposar durante 60 minutos. La lectura se realizó en el Nefelómetro Hoechst. A todos los pacientes se les realizó punción lumbar con cuantificación de inmunoglobulina G y albúmina en el líquido cefalorraquídeo, por el método anterior. Además, se cuantificaron las proteínas totales y las células.

Los promedios y desviaciones estándar fueron calculados para: las proteínas totales, células, índice de albúmina, relación de inmunoglobulina G en líquido cefalorraquídeo/suero e índice de inmunoglobulina G. Esto se realizó en pacientes con cisticercosis cerebral benigna y en los pacientes con cisticercosis cerebral maligna.

Los resultados fueron comparados con estadística no paramétrica de kolmogorov-Smirnov. Para la relación de dependencia entre la inmunoglobulina G del líquido cefalorraquídeo y Suero se utilizó la prueba de Hoeffding. Además, se hizo una correlación de las variables obtenidas por el método de

la regresión lineal.

El análisis comparativo se realizó con estadística no paramétrica, por la distribución anormal de las variables en los pacientes con C.C. maligna. Mientras que la correlación de variables solo pudo hacerse para la muestra de pacientes con C.C. benigna por su distribución normal.

RESULTADOS

La distribución de pacientes en cuanto a hallazgos clínicos, análisis del líquido cefalorraquídeo, Tomografía Axial computada y celularidad en líquido cefalorraquídeo se observa en las Tablas 1,2,3.

El principal síntoma de los pacientes con cisticercosis cerebral benigna fué la cefalea, seguida de crisis convulsivas. La principal manifestación de los pacientes con cisticercosis cerebral maligna fué el Síndrome de Hipertensión Endocraneana. En las tablas 4 y 5 aparecen los resultados del cálculo del índice de albúmina y de el índice de inmunoglobulina G. En estas tablas aparecen subrayados los valores anormales para ambos índices, por encima de 0.0037 y 0.65 respectivamente. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa con la prueba de Kolmogorov-Smirnov entre los dos tipos de cisticercosis cerebral, con una $J_3 = 0.857$ y una $P < 0.01$ para las proteínas en líquido cefalorraquídeo, una $J_3 = 0.837$ y una $P < 0.01$ para el índice de albúmina, una $J_3 = 0.7143$ y una $P < 0.01$ para la celularidad en líquido cefalorraquídeo y finalmente una $J_3 = 0.814$ con una $P < 0.01$ para los anticuerpos anticisticercos por el método de Elisa (Gráfica 1,2,3,4):

Además, en relación al principal objetivo de nuestro estudio, once de catorce pacientes con cisticercosis cerebral benigna y cuatro de siete pacientes con cisticercosis cere-

bral maligna tuvieron síntesis intratecal de inmunoglobulina G. (Gráfica 5).

Todos los pacientes con cisticercosis cerebral maligna presentaron un índice de albúmina superior que aquellos pacientes con cisticercosis cerebral benigna. En estos pacientes la ruptura de la barrera hematoencefálica fué discreta, como puede observarse fácilmente, en los promedios y desviaciones estándar para los dos grupos de cisticercosis cerebral.

No hubo una dependencia estadísticamente significativa entre la inmunoglobulina G del líquido cefalorraquídeo y la inmunoglobulina G del Suero para los pacientes con cisticercosis cerebral benigna, pero sí fué significativa en los pacientes con cisticercosis cerebral maligna al aplicar la prueba de Hoeffding, con una $P < 0.002$.

INFORMACION CLINICA Y DE LABORATORIO EN PACIENTES CON CC BENIGNA

P	HALLAZGOS CLINICOS	ANALISIS DE LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO	TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA	C
1	Cefalea y crisis parciales	Proteínas= 54mg/dl IgG= 4.22 mg/dl Albúmina= 22.4 mg/dl	Varias lesiones quísticas sin reforzamiento	0
2	Cefalea crónica, crisis parciales simples.	Proteínas=98mg/dl IgG=33.50 mg/dl Albúmina=58.8 mg/dl	Múltiples quistes parenquimatosos en Hemisferios	10
3	Cefalea crónica	Proteínas=32mg/dl IgG= 8.17 mg/dl Albúmina=19.2 mg/dl	Varias lesiones quísticas sin reforzamiento	59
4	Cefalea crónica, hemiparesia Der.	Proteínas= 36 mg/dl IgG = 12.64 mg/dl Albúmina=21.6mg/dl	Quistes en región parietal y núcleo caudado izquierdo	10
5	Cefalea crónica, crisis parciales.	Proteínas= 36mg/dl IgG=11.72 mg/dl Albúmina= 21.6mg/dl	Múltiples imágenes quísticas en ambos hemisferios.	15
6	Retraso mental profundo.	Proteínas= 24mg/dl IgG= 3.33 mg/dl Albúmina= 14.4mg/dl	Lesión quística en lóbulo parietal y temporal izo.	0
7	Cefalea crónica	Proteínas= 34mg/dl IgG =5.51 mg/dl Albúmina=20.4mg/dl	Das lesiones quísticas.	0
8	Cefalea.	Proteínas=30mg/dl IgG= 7.07 mg/dl Albúmina= 18mg/dl	Tres lesiones quísticas de CC activa	11
9	Crisis parciales simples	Proteínas=20mg/dl IgG = No Albúmina= 12mg/dl	Lesión quística con edema perilesional.	6
10	Crisis parciales	Proteínas= 30mg/dl IgG= No Albúmina =18mg/dl	Tres lesiones quísticas sin reforzamiento.	33
11	Cefalea Intensa	Proteínas=52mg/dl IgG=No Albúmina=11mg/dl	Lesión quística única.	0

TABLA 2

INFORMACION CLINICA Y DE LABORATORIO EN NEUROCISTICERCOSIS BENIGNA

P	HALLAZGOS CLINICOS	ANALISIS DE LCR	TCMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA	C
1	Cefalea, crisis convulsivas.	Proteínas=144mg/dl IgG=28mg/dl Albumina=89.28mg/dl	Granulema parietal izq. y 2 quistes parietales con edema.	6
2	Crisis convulsivas.	Proteínas=42mg/dl IgG=10mg/dl Albumina=2604mg/dl	Granulema parietal izq. con edema perilesional.	0
3	Crisis convulsivas generalizadas.	Proteínas=26mg/dl IgG=6.25mg/dl Albumina=16.13mg/dl	Quiste parietal derecho.	33
4	Crisis convulsivas Cefalea.	Proteínas= 36mg/dl IgG= 13.5 mg/dl Albumina=22.32mg/dl	Quiste parietotemporal derecho.	0
5	Cefalea	Proteínas=14mg/dl IgG= 8 mg/dl Albumina=3.68mg/dl	Quistes múltiples parenquimatosos y calcificaciones.	6
6	Cefalea.	Proteínas= 33mg/dl IgG =10 mg/dl Albumina=20.46mg/dl	2 quistes parietales izq.	0

P= Paciente C= Células en LCR

LCR= Líquido cefalorraquídeo.

TABLA 3

INFORMACION CLINICA Y DE LABORATORIO EN CISTICERCOSIS MALIGNA

P	HALLAZGOS CLINICOS	ANALISIS DE LCR	TCMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA	C
1	Hipertension Endocraneana	Proteinas=56mg/dl IgG=108.5mg/dl Albumina=33.6mg/dl	Dilatación del sistema ventricular	26
2	Hipertension Endocraneana.	Proteinas=660mg/dl IgG=219.7mg/dl Albumina= 66mg/dl	Dilatación importante del sistema ventricular	84
3	Hipertension Endocraneana, crisis	Proteinas=76mg/dl IgG=2.83 mg/dl Albumina=45mg/dl	Dilatación ventricular, quiste subaracnoideo silviano	300
4	Hipertension Endocraneana, crisis, dispraxia.	Proteinas=63mg/dl IgG= 26.82 mg/dl Albumina=40.3mg/dl	Dilatación del sistema ventricular. Quiste en TC.	400
5	Hipertension Endocraneana.	Proteinas=240mg/dl IgG= 26.12mg/dl Albumina=144mg/dl	Quiste gigante con efecto de masa en región parietal de	130
6	Hipertension Endocraneana.	Proteinas=200mg/dl IgG= 11.35mg/dl Albumina=120mg/dl	Quiste de CC en IV ventrículo. Dilatación del sistema.	6
7	Hipertension Endocraneana.	Proteinas= 70mg/dl IgG=6.78mg/dl Albumina=42mg/dl	Quiste de CC en IV ventrículo.	30

P = Paciente
CC = Cisticercosis Cerebral

C = Células en LCR
LCR = Líquido Cefalorraquídeo.

TC = Talle cerebral.

TABLA 4

INFORMACION DE LABORATORIO EN PACIENTES CON CC BENIGNA

P	IgG S	I. ALBUMINA	I. IgG	IgG LCR IgG S	M. ELISA
1	995	<u>0.0072</u>	0.5890	0.00424	S=0.79 LCR=1.06
2	1766	<u>0.0130</u>	<u>1.4592</u>	0.01896	S=1.90 LCR=1.67
3	1876	0.0043	<u>1.0128</u>	0.00435	S=0.63 LCR=0.62
4	1420	0.0048	<u>1.8544</u>	0.0089	S=0.93 LCR=1.33
5	1558	0.0048	<u>1.5672</u>	0.00752	S=0.88 LCR=0.57
6	2066	0.0032	0.5037	0.00160	S=0.26 LCR=0.15
7	2257	0.0045	0.5523	0.00248	S=0.17 LCR=0.14
8	1291	0.0040	<u>1.3690</u>	0.00547	S=0.78 LCR=0.87
9	967	<u>0.0198</u>	<u>1.462</u>	0.0290	S=1.599 LCR=0.141
10	1123	<u>0.00578</u>	<u>1.540</u>	0.0089	S=0 LCR=0
11	1135	0.0036	<u>1.7326</u>	0.00623	S=1.303 LCR=2
12	916	0.00496	<u>2.9697</u>	0.01473	S=1.061 LCR=1.392
13	1293	0.001928	<u>3.209</u>	0.006187	S=0.241 LCR=1.228
14	1437	0.00455	<u>1.54643</u>	0.00696	S=0.026 LCR=0

TABLA 5
INFORMACION DE LABORATORIO EN CC MALIGNA

P	IgG S	I. ALBUMINA	I. IgG	$\frac{\text{IgG LCR}}{\text{IgG S}}$	M. ELISA
1	1708	<u>0.00747</u>	<u>0.85077</u>	0.0110	$S=2.8$ $L=2.8$
2	1491	<u>0.08880</u>	<u>1.67440</u>	0.1473	S=1.79 L=1.99
3	1034	<u>0.01013</u>	0.27018	0.0027	S= 1.52 L=1.745
4	1465	<u>0.00906</u>	<u>2.00560</u>	0.0182	S=1.88 L=1.92
5	1112	<u>0.03200</u>	<u>0.73437</u>	0.0235	S=0.15 L=1.13
6	1511	<u>0.02700</u>	0.27820	0.0075	S=0.56 L=1.59
7	1341	<u>0.00933</u>	0.54365	0.0051	S=1.14 L=1.93

P= Paciente IgG S= Inmunoglobulina G en Suero

I. ALBUMINA= Índice de Albúmina

I. IgG= Índice de Inmunoglobulina G

IgG LCR= Relación de Inmunoglobulina G en Líquido

IgG S Cefalorraquídeo a Inmunoglobulina G en Suero.

M. ELISA= Método de ELISA.

GRAFICA I

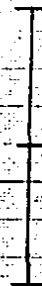
Proteção/CC
10

10

0



(n=19)

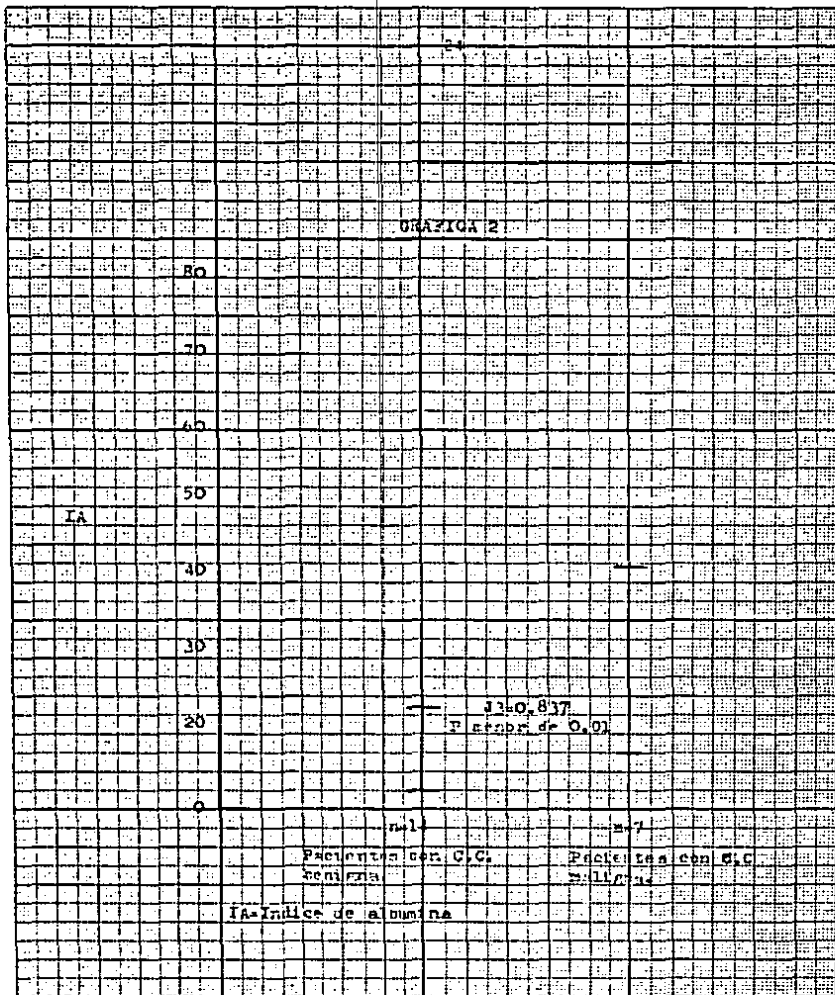


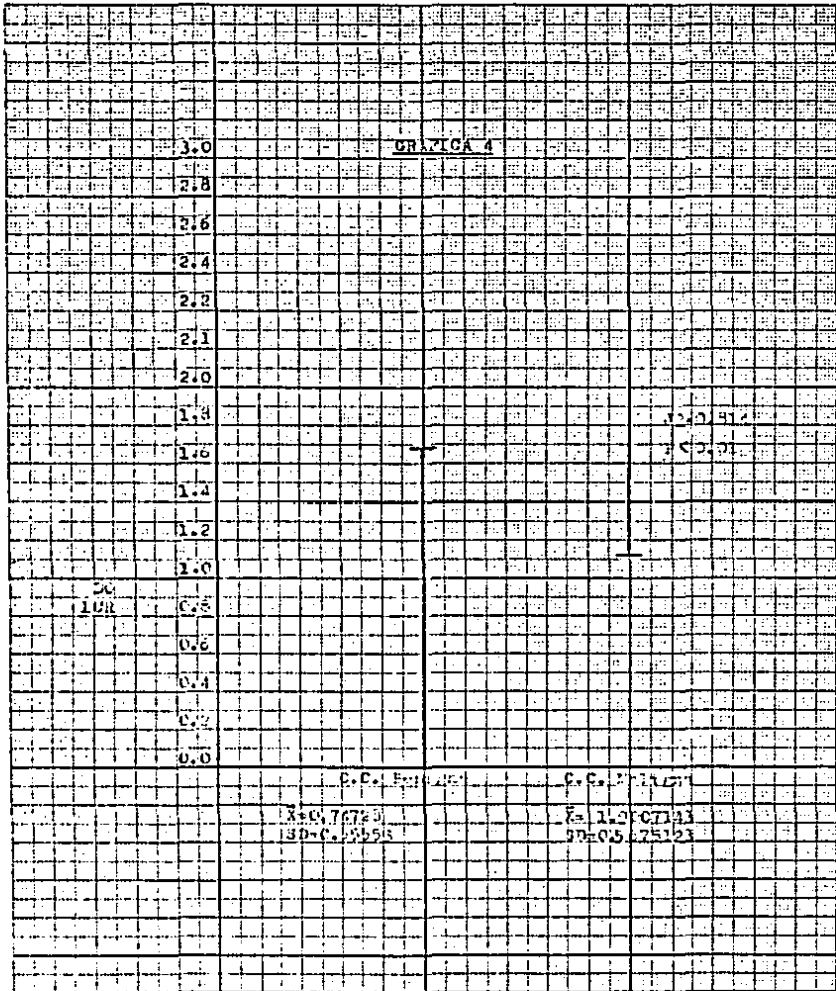
(n=7)

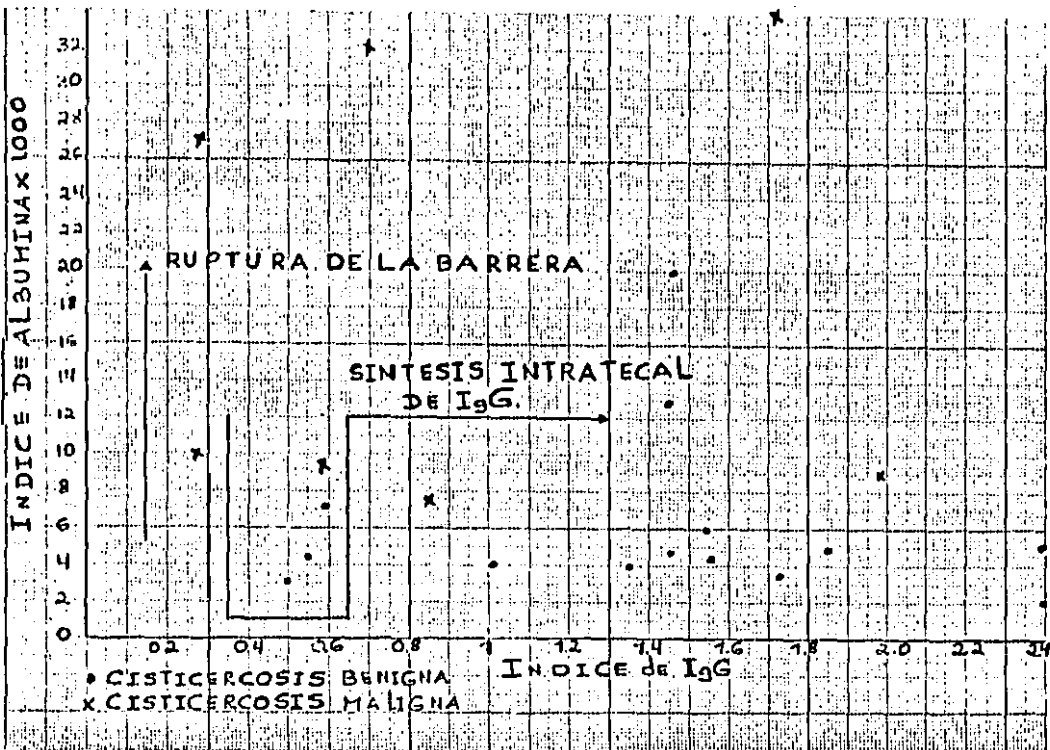
$T_s = 0.851$
 $p < 0.01$

Proteção em CC
benigna.

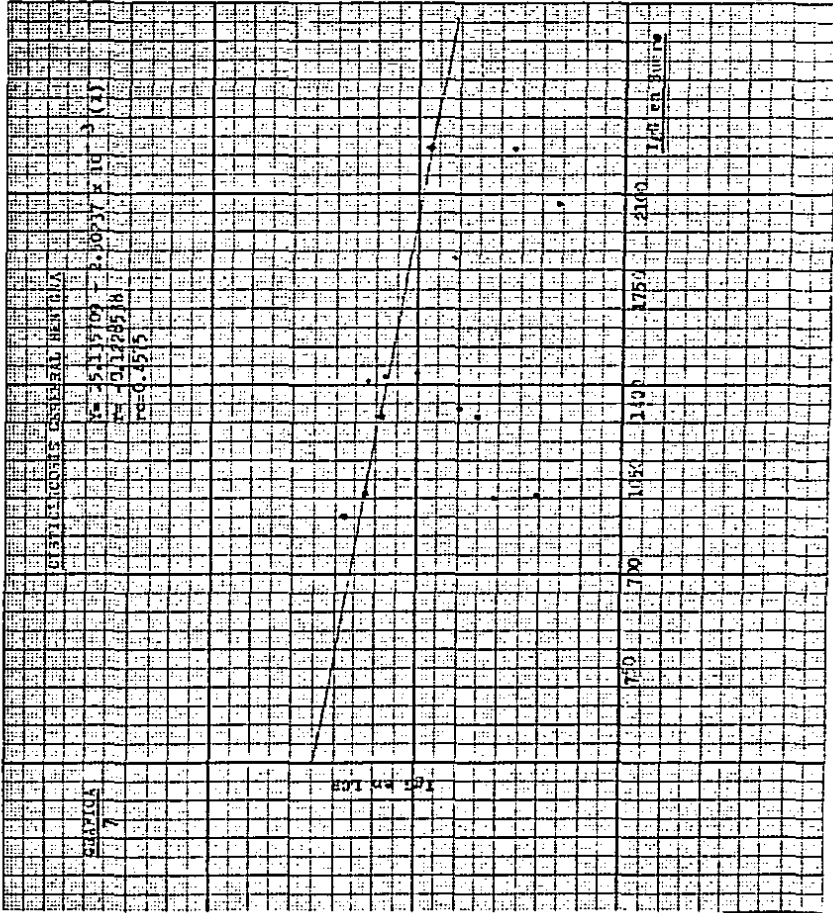
Injeção em CC
maligna.







ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

LABORATORIO DE FOTOMETRIA
MEXICO, D.F.
1960

ENCUADERNADO

7

Luz en Lux

Luz en Lux

DISCUSION

En este trabajo nosotros estamos informando observaciones - que pueden ser relevantes para la patogenia de la neurocisticercosis. Cuatro parámetros inflamatorios del sistema - nervioso central, se encuentran aumentados significativamente en la neurocisticercosis maligna en comparación con la - neurocisticercosis benigna (10). Tales parámetros son: proteinorráquia, celularidad en líquido cefalorraquídeo, anticuerpos anticisticercos en líquido cefalorraquídeo por el - método de Elisa (9) y ruptura de la barrera hematoencefálica. Esto implica, que en la neurocisticercosis maligna existe mayor reacción inmunológica entre el cisticercos y anticuerpos específicos y no específicos, que participan en el - proceso inflamatorio, en comparación a los pacientes con - cisticercosis cerebral benigna; lo cual es demostrado con - nuestros resultados. Sin embargo, en relación a la síntesis intratecal de inmunoglobulina G, nuestros resultados no son significativos al utilizar el índice de inmunoglobulina G, como medida de la misma, en ambos tipos de cisticercosis cerebral. Esto tiene que interpretarse con cautela, ya que la población de pacientes en nuestro estudio con neurocisticercosis maligna, comparada con la de neurocisticercosis benigna es muy pequeña y consistente de solo cinco pacientes. La correlación de mayor síntesis intratecal de inmunoglobulina G en la neurocisticercosis maligna comparada con la be

nigna ha sido comprobada recientemente por estudios inmunopatológicos a través de inmunofluorescencia directa e inmunoperoxidasa indirecta en 17 muestras de casos de antopsia y cirugía (24).

Esta correlación no sólo estuvo relacionada con el tipo de cisticerco, sino también, con el grado de inflamación y destrucción del parásito y la localización del mismo. Esto indica que en la neurocisticercosis, especialmente la subaracnoidea y la aracnoidea basal, hay mayor producción de anticuerpos, complejos antígeno-anticuerpos y probablemente mayor lisis del complemento y mayor demanda inmune de tipo celular que debe ser estudiada a la luz de los nuevos avances sobre las interacciones de los linfocitos B y linfocitos T.

Nuestra correlación de variables muestra, (Gráfica 6 y 7), que los dos factores que pudieron influir en la síntesis intratecal, fueron la ruptura de la barrera hematoencefálica y los niveles séricos de IgG, que a su vez influyen sobre los anticuerpos del líquido cefalorraquídeo, y que se comportaron como variables independientes de la síntesis intratecal de anticuerpos. Esto nos indica, que se trató de una verdadera síntesis de novo en el sistema nervioso central de inmunoglobulina G y no de una transferencia inmunológica de moléculas por simple difusión. De tal forma que once de catorce pacientes con neurocisticercosis benigna y cuatro de cinco con neurocisticercosis maligna tuvieron síntesis intratecal de inmunoglobulina G. Otro aspecto de valor en

lo que se refiere a la síntesis de anticuerpos, es la discreta ruptura de la barrera hematoencefálica que ocurrió -- en los casos de cisticercosis cerebral benigna; mientras -- que la ruptura se presentó con mayor intensidad y en casi -- todos los pacientes con neurocisticercosis maligna, apoyándose con mayor claridad el concepto de síntesis intratecal -- de anticuerpos en los primeros. La idea de correlacionar -- la síntesis intratecal de anticuerpos con el grado de incapacidad de la enfermedad ha sido demostrada en esclerosis -- múltiple por Schuller y Sagar usando su propia fórmula (16). Sería interesante, aumentar la muestra de pacientes con neu -- rocisticercosis maligna y compararla con aquella de cisti -- cercosis cerebral benigna en este aspecto.

Otro aspecto importante para futuros trabajos, es la espe -- cificidad antigénica de los anticuerpos sintetizados intra -- tecalmente, ya que existen múltiples sitios antigénicos en -- el parásito (26) y muchos anticuerpos del tipo de la IgG se encuentran ligados al extracto homogeneizado de la larva en -- pacientes con cisticercosis cerebral. Parte de estos anti -- cuerpos pueden deberse a una síntesis de novo en el siste -- ma nervioso central contra antígenos localizados en el cis -- ticerco. Es posible también, que la ruptura del quiste y -- el daño resultante alrededor del tejido cerebral puedan de -- sarrollar una respuesta inmune secundaria. Estudios poste -- riores para cuantificar el porcentaje de anticuerpos especí -- ficos sintetizados y la absorción de bandas oligoclonales --

del líquido cefalorraquídeo con antígenos cisticercosos, -
ayudarán a caracterizar la síntesis intratecal de inmunoglobulina G en la enfermedad cisticercosa. Estudios análogos, a través de la absorción de bandas oligoclonales utilizando virus del sarampión en pacientes con panencefalitis esclerosante subaguda, han demostrado que la mayoría de la producción de IgG intratecal es específica para el virus del sarampión. Tales estudios podrían conducir a pruebas más específicas de laboratorio en la cisticercosis cerebral y ayudarían a seguir el curso natural de la enfermedad y el efecto del tratamiento medicamentoso.

CONCLUSIONES

- 1.- La discreta ruptura de la barrera hematoencefálica y la no dependencia entre la IgG del LCR y suero en los pacientes con Neurocisticercosis benigna apoya el concepto de síntesis intratecal de IgG en estos pacientes. No sucediendo lo mismo en aquellos pacientes con Neurocisticercosis maligna.
- 2.- El proceso inflamatorio en la neurocisticercosis maligna es más intenso que en la neurocisticercosis benigna. Esto implica una mayor reacción inmunológica entre el parásito y los anticuerpos producidos por el huésped en los primeros.
- 3.- Como consecuencia de lo anterior, la ruptura de la barrera hematoencefálica es más frecuente y de mayor intensidad en los pacientes con neurocisticercosis maligna que en aquellos con neurocisticercosis benigna.
- 4.- El índice de IgG, las bandas oligoclonales en el LCR y su absorción por antígenos de cisticercos y la detección de anticuerpos en células plasmáticas ayudarán al diagnóstico, seguimiento del curso natural de la enfermedad y su respuesta al tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Showramma A, Reddy D.B. Silent cysticercosis of the brain, An analysis of five cases with special reference to histopatology. Indian Journal of Patology and Bacteriology 1963; 6: 142.
- 2.- Bhaskaran, C.S. Cerebral cysticercosis as a cause of unnatural deaths. Indian Journal of Medical Science - 1973; 27:545.
- 3.- Rabiela, M.T.; Rivas, H.A.; Rodriguez, I.J. Consideraciones anatomopatológicas sobre cisticercosis cerebral como causa de muerte. Patol. México 1979; 17:119-136.
- 4.- Mazzoti L. Datos sobre la cisticercosis en México. Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales 1944 Dic; 5(4): 283-290.
- 5.- Flores, B.F., Velasco, A.F. Principales padecimientos encontrados en las necropsias de algunos hospitales de la ciudad de México. Hallazgos en el Hospital General Centro Médico Nacional. Gaceta Médica Mexicana 1971; - 102:208.
- 6.- Lombardo L. Cisticercosis cerebral. Subdirección General Médica del I.M.S.S. Servicio de Neurología. Hospital General C.M.N. México 1982; 4:7-65.
- 7.- Estañol B. Controversias en cisticercosis cerebral. - Hospital General CMN. Gaceta Médica Mexicana 1983; - - 119:461-466.

- 8.- Sotelo J, Guerrero V, Rubio F. Neurocysticercosis: A New Classification Based on Active and Inactive forms. Arch. Intern. Medic 1985; 145: 442-445.
- 9.- Estañol B, Corona T, Juárez H. Respuesta inmune humoral en pacientes con neurocisticercosis tratados con Praziquantel (En Prensa).
- 10.- Estañol B, Corona T, Abad P. A Pronostic classification of cerebral cysticercosis: Therapeutic Implications. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1986; 49:1131-1134.
- 11.- Fishman, A.R.: Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System. By W.B. Saunders Company. 1980, pp. 43-62.
- 12.- Leibowitz, S.; Hughes, C.A.R. Immunology of the Nervous System. By Edward Arnold (Publishers) Ltd. London W C1B3DQ 1983, pp. 1-16.
- 13.- Tibbling, G.; Link, H.; Ohman, S. Principles of Albumin and IgG analysis in neurological disorders. I. Establishment of reference values. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 1977; 37:385.
- 14.- Cuttler, P.; Devel, K. Ruthmary.; Barlow, F.C. Albumin Exchange Between Plasma and Cerebrospinal Fluid. Arch. Neurol 1967; 17: 261-271.

- 15.- Tourtelotte, W.W. and MA, I.B. Multiple Sclerosis: The Blood-Brain barrier and the measurement of de novo central nervous System IgG Synthesis. Neurology, 1978; 28:76.
- 16.- Schuller, E.; Sagar, H.J. Central nervous system IgG synthesis in multiple sclerosis: Application of a new formula. Acta. Neurol. Scand 1983; 67: 365-371.
- 17.- Delpech, B.; Lichtblau, E. Etude quantitative des immunoglobulines G et de L'Albumine du liquide céphalorachidien. Clinica Chimica Acta 1972; 37:15.
- 18.- Schuller, C.A.E.; Banabdallah, H.J.; Reboul, A.M. IgG synthesis within the central nervous system. Arch. Neurol 1987; 44: 600-604.
- 19.- Link, H.; Tibbling, G. Principles of albumin and IgG analysis in neurological disorders. III. Evaluation of IgG synthesis within the central nervous system in multiple sclerosis. Scandinavian Journal of clinical and Laboratory Investigation 1977b; 37:397.
- 20.- Nieto, D.; Cysticercosis of the nervous system: Diagnosis by Means of the spinal fluid complement Fixation Test. Neurology 1956; 6:725-738.
- 21.- Flisser, A.; Woodhouse, and C. Larralde. Human cysticercosis: antigens, antibodies and non-responders. Clin. Exp. Immunol. 1980; 39:27-37.

- 22.- Flisser, A.; Tarrab, R.; Willms, K.; Larralde, C. Inmuno-electroforesis y doble inmunodifusion en el diagnóstico de la cisticercosis cerebral humana. Archivos de Investigación Médica. (México) 1971; 6.
- 23.- Espinoza, B.; Flisser, A.; Larralde, C. Immunodiagnosis of human cysticercosis: Elisa and immunoelectroforesis. In Flisser, A.; Willms, K.; Laclette, J.P.; Larralde, C. (ed), Cysticercosis. Present State of Knowledge and perspectives. Academic Press Inc. New York. 1982, pp. 163-170.
- 24.- Miller, B.; Goldberg, M.A.; Heiner, D. A new immunological test for central cysticercosis. Neurology 1984; 34:695-697.
- 25.- Jimenez, M.R.; Szymanski, J.J.; Estañol, B. Demostración de inmunoglobulinas y complemento en la interfase huésped-parásito en cisticercosis del sistema nervioso central 1987; 25:83-89.
- 26.- Miller, L.B.; Staugaitis, M.S.; Tourtellote, W., et al. : Intra-Blood-Brain Barrier IgG Synthesis in Cerebral Cysticercosis. Arch. Neurol 1985; 42: 782-784.
- 27.- Tourtellote, W.W.; Staugaitis, M.S.; Walsh, M.J., et al. : The Basis of Intra-Blood-Brain-Barrier IgG Synthesis. Ann Neurol 1985; 17:21-27.