

11233
Zej.
1



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
Instituto Nacional de Neurología Y Neurocirugía

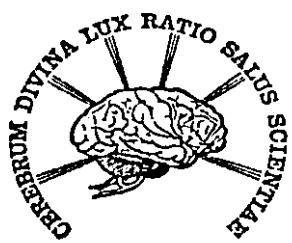
PATRON GENETICO DEL COMPLEJO MAYOR DE
HISTOCOMPATIBILIDAD EN PACIENTES CON
NEUROCISTICERCOSIS PARENQUIMATOSA

T E S I S

Que para obtener el título de
NEUROLOGO

presenta

DR. OSCAR DEL BRUTTO PERRONE



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F.

1989



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

CONTENIDO

Introducción.....	5 - 18
Pacientes y Métodos.....	19 - 22
Resultados.....	23 - 25
Discusión.....	26 - 30
Referencias.....	31 - 46

INTRODUCCION

La cisticercosis es la enfermedad parasitaria más frecuente del sistema nervioso central, tanto en países en desarrollo (1-6) como en naciones industrializadas con gran afluencia de inmigrantes (7-12). Se produce cuando el hombre se convierte, en forma accidental, en el huésped intermediario del cestodo Taenia solium, al infestarse con su forma larvaria denominada cisticerco (13). Existen dos formas principales por las que el hombre adquiere cisticercosis: la ingesta de alimentos contaminados con huevecillos de Taenia solium y a través de la vía ano-mano-boca en individuos portadores del parásito adulto en su intestino (14-17): esta última forma de transmisión es mucho menos frecuente que la primera ya que es excepcional encontrar pacientes con cisticercosis y taeniasis simultánea (17). Una vez ingeridos, los huevecillos de Taenia solium pierden su cubierta por acción del jugo gástrico, liberándose las oncosferas (embrión hexacanto) que atraviezan la pared intestinal y llegan a la circulación sistémica de donde se

distribuyen a los tejidos para los que el parásito tiene trofismo: a nivel tisular, las oncosferas se rodean de una membrana, transformándose en metacestodos de Taenia solium, también denominados cisticercos (13-16). Los órganos más frecuentemente afectados son ojo, músculo esquelético y sistema nervioso central; en este último, los cisticercos se alojan en parénquima cerebral, espacio subaracnoideo, sistema ventricular o médula espinal (18-21).

Los cisticercos son vesículas de forma y tamaño variable, recubiertos por una membrana que consta de 3 capas: cuticular externa, celular media y reticular interna. En el interior de dichas vesículas es posible identificar el escolex invaginado, el cual presenta una estructura similar a la Taenia solium adulta, incluyendo cuerpo, cuello y cabeza provista de 4 ventosas y una corona de ganchos (22). El aspecto macroscópico de los cisticercos varía de acuerdo a su localización (23). A nivel parenquimatoso son usualmente pequeños, pueden ser únicos o múltiples y se localizan de preferencia en áreas con elevado riego sanguíneo. Los cisticercos meníngeos pueden ser

pequeños o agruparse en racimos de quistes que alcanzan gran tamaño y que ejercen efecto de masa sobre estructuras vecinas; se localizan a nivel de cisternas basales, valle Silviano o convexidad de los hemisferios cerebrales. Otra forma de cisticercosis meníngea es la caracterizada por engrosamiento difuso de las leptomeninges en la base del cráneo, asociada con hidrocefalia por obstrucción de los agujeros de Luschka y Magendie (24,25) o con infartos cerebrales secundarios a la oclusión de vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre afectados por endarteritis (26-29). El sistema ventricular puede afectarse en 2 formas diferentes, por ependimitis granular (30) o por quistes intraventriculares (31-35); la ependimitis granular ocurre a nivel de los agujeros de Monro o en el acueducto de Silvio, mientras que los quistes intraventriculares se localizan en el IV ventrículo o ventrículos laterales (31). Otras localizaciones poco frecuentes de cisticercos incluyen el espacio subdural (36) y la fosa pituitaria (37-39). A nivel espinal, los cisticercos se localizan en parénquima medular o espacio subaracnoideo, siendo esta última localización más frecuente que la primera (40-47).

Las manifestaciones clínicas de la neurocisticercosis son muy variadas y dependen, en gran parte, de la localización y número de las lesiones, así como del grado de respuesta inflamatoria del huésped frente al parásito (15,16,22,48). La neurocisticercosis parenquimatosa se manifiesta clínicamente por cefalea, crisis convulsivas, signos neurológicos focales o deterioro intelectual progresivo (49-52). La neurocisticercosis meníngea suele presentarse clínicamente por cefalea, vómitos, neuropatía craneal múltiple, alteraciones en la marcha y deterioro intelectual; este cuadro es secundario a hidrocefalia por oclusión inflamatoria de los agujeros de Luschka y Magendie (24). Por otra parte, existe un porcentaje considerable de pacientes con neurocisticercosis meníngea que no tienen hidrocefalia; en estos casos, las manifestaciones clínicas incluyen: síndromes tumorales secundarios a quistes gigantes a nivel del valle Silvano, ángulo ponto-cerebeloso o convexidad de los hemisferios cerebrales (53-55), defectos campimétricos o disminución de la agudeza visual por quistes en la región selar (37-39) y déficits neurológicos de instalación aguda, condicionados por infartos cere-

brales secundarios a endarteritis cisticercosa (26-30, 56). La neurocisticercosis intraventricular, sea en casos de endodermatitis granular o de quistes intraventriculares, se manifiesta generalmente por un cuadro de hipertensión endocraneal secundario a hidrocefalia obstructiva (29-35); los cisticercos localizados en el IV ventrículo cursan ocasionalmente con episodios transitorios de pérdida de conciencia relacionados con movimientos de rotación de la cabeza (síndrome de Bruns) (57,58). La neurocisticercosis espinal cursa, de igual manera, con manifestaciones no específicas, en cuyo caso el diagnóstico diferencial con neoplasias, procesos heredo-degenerativos u otras enfermedades infecciosas de la médula espinal es difícil con base en los hallazgos de la exploración neurológica (40-47).

Para comprender la gran variabilidad clínica de la neurocisticercosis es necesario revisar los cambios que sufren, en la mayoría de los casos, los parásitos a consecuencia de la reacción inflamatoria que el huésped desarrolla a su alrededor (59,60). Una etapa temprana en la evolución natural de los cisticercos

es la forma vesicular con membrana transparente: en esta etapa la membrana es delgada, el líquido que contiene es claro y la larva invaginada es de aspecto normal, así mismo, existe escasa reacción inflamatoria tisular a su alrededor. La segunda etapa evolutiva de los cisticercos es la vesicular coloidal; en esta etapa la membrana es más gruesa, el líquido en su interior es turbio y la larva es delznable. Se observa el desarrollo de una cápsula de tejido conectivo alrededor de los parásitos, con un infiltrado inflamatorio compuesto principalmente por eosinófilos, células plasmáticas y linfocitos; existe además, infiltrado inflamatorio perivascular, gliosis moderada, edema tisular, necrobiosis neuronal e hipervascularización en el parénquima cerebral adyacente. La tercera etapa en la evolución de los cisticercos es la granular nodular, en la cual la vesícula reduce su tamaño y su contenido se vuelve semisólido, incluyendo a la larva; se forman acúmulos de infiltrado inflamatorio entre la cápsula de tejido conectivo y la membrana vesicular, lo cual prácticamente despega al parásito del parénquima cerebral adyacente. La membrana vesicular sufre un proceso de hialinización

que posteriormente afectará a la larva. En esta etapa se observa, además, depósito temprano de sales de calcio tanto en la membrana como en la larva. La última etapa evolutiva de los cisticercos es la nodular calcificada, en la cual el parásito se transforma en un nódulo sólido, calcificado y se rodea de una cápsula de tejido conectivo denso. En esta etapa se observan macrófagos y células gigantes de cuerpo extraño que rodean al parásito; la gliosis perilesional puede ser muy intensa, con formación de gemistocitos.

Uno de los aspectos más interesantes de la cisticercosis es la variabilidad que existe en el grado de respuesta inmune del huésped frente al parásito; la importancia de esta respuesta radica en su expresión clínica. Es bien conocido que algunos pacientes con infestación masiva de cisticercos en el sistema nervioso central se encuentran prácticamente asintomáticos, mientras que otros con escasas lesiones presentan un cuadro neurológico florido que eventualmente condiciona su muerte (15). En estos casos, el grado de respuesta inflamatoria del huésped es deter-

minante en la gravedad de la enfermedad, la cual no es explicable por la presencia física del parásito. Dicha respuesta inflamatoria puede variar desde la tolerancia inmune, en la cual los parásitos permanecen durante años en etapa vesicular, hasta una reacción de hipersensibilidad en la cual los cisticercos atraviezan rápidamente por las 4 etapas evolutivas descritas previamente y son destruidos por el sistema inmune del huésped. El problema en este último caso es la lesión concomitante del parénquima encefálico causado por los mecanismos de inflamación (61). Tales extremos de respuesta inflamatoria no son explicables por variaciones en la capacidad antigénica de los cisticercos, sino por amplias variaciones en la respuesta inmune del huésped que podrían estar determinadas genéticamente o bien, modificadas por diferencias en la susceptibilidad individual al parásito.

En general, las interacciones huésped-parásito son muy complejas (62). Estos microorganismos deben sobrevivir en el interior de sus huéspedes sin destruirlos completamente y sin dejarse destruir; para lograr tales propósitos, los parásitos han desarro-

llado una serie de mecanismos protectores denominados, en conjunto, mecanismos de evasión inmune. En el caso de los cisticercos, dichos mecanismos no se encuentran completamente dilucidados, sin embargo, algunas hipótesis se han postulado; estas incluyen: variación antigénica, mimetismo e inmunosupresión (63). La variación antigénica es un mecanismo por el cual los parásitos se presentan con diferente constitución antigénica en cada brote de parasitosis; de esta manera, los parásitos "nuevos" logran escapar de la respuesta inmune que el huésped había montado contra aquellos presentados en el brote previo (62). Este mecanismo de evasión ha sido documentado en infecciones por Trypanosoma cruzii y por ciertas especies de Plasmodio, pero no en la cisticercosis. Es importante diferenciar la variación antigénica de la inmunidad concomitante, un término utilizado para denominar una variante especial de inmunidad adquirida en la cual los parásitos ya establecidos en el huésped persisten a pesar de que dicho huésped ha montado una respuesta inmune que evita la infección por formas evolutivas más jóvenes de los mismos parásitos (62); en la cisticercosis humana, este mecanismo proveería protec-

ción contra reinfestaciones, aunque esto no ha sido demostrado. El mimetismo es un tipo de evasión inmunológica utilizado por ciertos parásitos, especialmente por Schistosomas y consiste en la captura, por parte de la membrana parasitaria, de ciertas moléculas del huésped; de esta manera, los parásitos no son reconocidos como extraños (64). Se ha demostrado que los cisticercos son capaces de adquirir moléculas del huésped en su superficie, especialmente moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA); sin embargo, aquellos cisticercos rodeados de HLA usualmente inducen mayor respuesta inflamatoria en el huésped que aquellos no recubiertos de HLA (65). Esta respuesta paradójica puede explicarse por uno de los siguientes mecanismos: a) la interacción HLA-cisticercos induce cambios en las moléculas de HLA de tal forma que el huésped no puede reconocer a sus antígenos como propios. Bajo tales circunstancias, la combinación de antígenos de cisticercos junto con HLA modificados inducirían una mayor respuesta inmune por parte del huésped que lo que pueden inducir los antígenos de cisticercos "per se", y b) las moléculas de HLA adheridas a la superficie de los cisticercos no

serían provenientes del huésped, sino producidas por el mismo parásito en un intento de evadir el ataque inmunológico; tales moléculas de HLA serían similares, mas no idénticas a las moléculas de HLA del huésped, el cual las reconocería como extrañas, montando una respuesta inmune más severa. Finalmente, la inmunosupresión ha sido postulada por algunos autores como un mecanismo protector utilizado por ciertos parásitos (66). En la cisticercosis no se ha documentado dicha inmunosupresión inducida, sin embargo, recientemente se ha reportado una asociación poco explicable entre cisticercosis y estados de inmunodeficiencia en niños (67).

Otro aspecto interesante de la cisticercosis es la interacción que existe entre el sexo del huésped y el grado de respuesta inflamatoria frente al parásito. Esta interacción fue notada por primera vez al estudiar una forma particularmente grave de neurocisticercosis, la encefalitis cisticercosa, en la cual el sistema inmune del huésped monta una respuesta de hipersensibilidad frente a la infestación masiva de cisticercos en el parénquima encefálico, condicionando

daño cerebral concomitante (61). La encefalitis cisticercosa se presenta con predominio en mujeres, con una relación de 7 a 1 con respecto a los hombres, a pesar de la frecuencia similar entre ambos sexos descrita en otras formas de la enfermedad (3,9). Con base en estos resultados preliminares, realizamos un estudio de 100 pacientes con neurocisticercosis parenquimatosa en el cual se demostró que la intensidad de la respuesta inflamatoria del huésped frente al parásito, documentada objetivamente mediante tomografía computada, es mayor en mujeres (68). Este estudio, junto con otras publicaciones que evidencian un peor pronóstico para mujeres con cisticercosis con respecto a los hombres (25,61), sugieren que el sexo del huésped es un factor asociado en la expresión clínica de la enfermedad. Correa y col (65) estudiaron la presencia de productos del complejo mayor de histocompatibilidad en la superficie de cisticercos y encontraron una relación directa entre la severidad de las manifestaciones clínicas, signos microscópicos de alteración en la membrana parasitaria y la presencia de antígenos HLA en la superficie de dichos parásitos. Estos hallazgos, sumados a un estudio

reciente en el cual se documentó que la inducción de la respuesta inmune celular frente a los antígenos de cisticercos se encuentra modulada por mecanismos de restricción ligados al complejo mayor de histocompatibilidad (69). Sugieren que ciertas influencias genéticas, a través de antígenos HLA, se encuentran relacionadas con la susceptibilidad o resistencia natural del huésped frente a los cisticercos.

Los antígenos HLA son glicoproteínas polimorfas localizadas en la membrana de prácticamente todas las células del organismo, que juegan un papel importante en la generación de la respuesta inmune del huésped frente a un gran número de antígenos (70-72). Actualmente se reconocen 3 clases de antígenos HLA: la clase I incluye los HLA A, B y C, la clase II incluye los HLA DR y DQ, y la clase III incluye algunos factores del complemento. Dichos antígenos forman parte del complejo mayor de histocompatibilidad, el cual consiste en un grupo de genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6 (70). Existe un gran número de reportes en los cuales se han asociado diversos padecimientos neurológicos con antígenos del

complejo mayor de histocompatibilidad (73-80). Dichos padecimientos comparten una serie de características con la neurocisticercosis, tales como seguir un curso crónico o recidivante y presentar un componente inflamatorio como uno de los mecanismos responsables de sus manifestaciones clínicas.

En el presente trabajo se describe el patrón genético de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad en pacientes con neurocisticercosis, para tratar de explicar la variabilidad que existe en el grado de respuesta inmune del huésped frente al parásito, mediante diferencias genéticamente determinadas en la susceptibilidad o resistencia a la enfermedad.

PACIENTES Y METODOS

Se seleccionaron al azar 48 pacientes con neurocisticercosis parenquimatosa para estudiar el patrón de distribución de los determinantes antigénicos de clase I y clase II del complejo mayor de histocompatibilidad. El grupo de pacientes incluyó 27 hombres y 21 mujeres con edad promedio de 37 años (rango: 12 a 63 años). El diagnóstico de neurocisticercosis fue confirmado mediante tomografía computada (81-84) y reacciones inmunológicas positivas en líquido cefalorraquídeo para la detección de anticuerpos anticisticerco (ELISA y reacción de fijación de complemento) (85,86). Por otra parte, un grupo de individuos clínicamente sanos fue escogido como control; el patrón de distribución de HLA clase I fue estudiado en 295 de estos individuos y el del HLA clase II en 202. La edad promedio de los individuos incluidos en el grupo control fue de 28 años y el 60% eran mujeres. Tanto los pacientes como los controles pertenecían a la población mestiza Mexicana, la cual es una mezcla racial entre nativos Mexicanos y Españoles, portadora de genes mongoloides y caucásicos (87)

Con la finalidad de encontrar diferencias en el patrón de distribución de los determinantes antigénicos del complejo mayor de histocompatibilidad con respecto al sexo del huésped o al grado de respuesta inflamatoria frente al parásito, los 48 pacientes con neurocisticercosis parenquimatosa fueron clasificados en 4 grupos : el grupo I incluyó 15 hombres sin evidencia tomográfica de inflamación, el grupo II incluyó 12 hombres con evidencia tomográfica de inflamación, el grupo III incluyó 9 mujeres sin evidencia tomográfica de inflamación y el grupo IV incluyó 12 mujeres con evidencia tomográfica de inflamación.

La tipificación de antígenos HLA se realizó mediante técnicas estandar de linfotoxicidad sobre subpoblaciones purificadas de linfocitos T (para determinantes antigénicos de clase I) y de linfocitos B (para determinantes antigénicos de clase II) (88). El procedimiento incluyó los siguientes pasos : a) dilución de las muestras en solución de Hanks, b) separación de las células mononucleares por flotación en una solución de Ficoll-Hypaque, y c) purificación de los linfocitos T y B en una columna de nylon (89). Se utili-

zaron aproximadamente 330 antisueros para definir 20 antígenos del locus A, 40 del locus B, 8 del locus C, 13 DR y 3 DQ. Los antisueros fueron obtenidos del banco local del Departamento de Inmunogenética del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales, el cual incluye reactivos locales y de intercambio internacional.

La frecuencia génica de cada antígeno HLA se calculó mediante la fórmula $1 - \sqrt{1 - A}$, donde A = frecuencia antigénica. Se valoró significancia estadística para cada antígeno entre pacientes y controles mediante la prueba de χ^2 modificada por Yates; el valor de p fue corregido multiplicando la p inicial por el número de antígenos estudiados. Posteriormente se calculó el riesgo relativo [RR] en aquellos antígenos que mostraban diferencia estadísticamente significativa entre pacientes y controles. El riesgo relativo es un término que indica la fuerza de asociación entre una enfermedad y un antígeno HLA dado y se calcula mediante la fórmula axd / bxc , donde a = pacientes positivos para el antígeno, b = pacientes negativos para el antígeno, c = controles positivos para el antígeno y

cl- controles negativos para el antígeno (90). Finalmente se calculó la fracción etiológica o preventiva de cada antígeno, dependiendo del valor del riesgo relativo de dicho antígeno (mayor o menor de 1, respectivamente) (72). Para determinar la fracción etiológica se aplicó la fórmula: $(RR-1) / RR \times hp$ y para determinar la fracción preventiva se aplicó la fórmula: $(1-RR)hp / RR(1-hp) + hp$, donde $hp = a/a+b$ (72).

RESULTADOS

Luego de comparar las frecuencias génicas y antigénicas de cada uno de los antígenos HLA entre pacientes y controles, encontramos que 2 antígenos, el HLA-A28 y el HLA-DQw2, presentaban diferencias estadísticamente significativas en su patrón de distribución entre ambos grupos (Tabla 1). El HLA-A28 se encontró aumentado en el grupo de pacientes (39.6% vs 15.6% ; $\chi^2 = 13.9$; $p = 0.0001$; $Pc = 0.008$), mientras que el HLA-DQw2 se encontró disminuido en los pacientes con respecto al grupo control (4.2% vs 31.7% ; $p = 0.00005$; $Pc = 0.004$). El riesgo relativo de desarrollar la enfermedad en individuos HLA-A28 positivos fue 3.55 y la fracción etiológica de dicho antígeno fue 0.29. Para los pacientes HLA-DQw2 positivos, el riesgo relativo fue 0.09 y la fracción preventiva de dicho antígeno fue 0.31.

Por el contrario, el análisis estadístico de la distribución de los determinantes antigénicos de clase I y clase II del complejo mayor de histocompatibilidad

entre los 4 grupos de pacientes (hombres o mujeres, con o sin evidencia tomográfica de reacción inflamatoria alrededor de los cisticercos), no mostró diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias de los antígenos HLA con respecto al sexo del huésped o al grado de respuesta inflamatoria del huésped frente al parásito.

ANTIGENO HLA	PACIENTES		
	N	F _{Ag} (%)	F _G (%)
HLA-A28	19/48	39.6	22.7
HLA-DQw2	2/48	4.2	2.1

ANTIGENO HLA	CONTROLES		
	N	F _{Ag} (%)	F _G (%)
HLA-A28	46/295	15.6	8.1
HLA-DQw2	64/202	31.7	17.4

Tabla 1. Diferencias en el patrón de distribución de los antígenos HLA-A28 y HLA-DQw2 entre pacientes y controles. (N= número de individuos con antígeno positivo; F_{Ag}= frecuencia antigénica; F_G= frecuencia génica)

DISCUSION

Nuestros resultados muestran que la susceptibilidad y resistencia a la neurocisticercosis parenquimatosa se encuentran parcialmente relacionados con influencias genéticas a través de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. El HLA-A28 se encontró significativamente aumentado en el grupo de pacientes ($P < 0.008$), lo cual sugiere que un gene de susceptibilidad ligado a un antígeno HLA de clase I, cerca del locus A, puede predisponer al desarrollo de neurocisticercosis parenquimatosa. Por otra parte, un antígeno HLA de clase II, el DQw2, se encontró significativamente disminuido en el grupo de pacientes ($P < 0.004$), lo cual sugiere que un gene protector ligado a un antígeno HLA, dentro de la región DQ, está relacionado con la resistencia natural del huésped a desarrollar la enfermedad.

Cuando la distribución de los determinantes antigénicos de clase I y clase II del complejo mayor de histocompatibilidad fue valorado de acuerdo al sexo

del huésped o al grado de respuesta inflamatoria frente a los parásitos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los antígenos HLA entre los 4 grupos de pacientes (hombres y mujeres, con y sin evidencia tomográfica de inflamación). Estos hallazgos sugieren que el patrón genético del complejo mayor de histocompatibilidad en pacientes con neurocisticercosis no está relacionado con el sexo del huésped y no juega un papel importante en la severidad de la respuesta inflamatoria contra los parásitos.

El riesgo relativo para desarrollar neurocisticercosis parenquimatosa en individuos HLA-A28 positivos fue 3.55. Aunque este valor puede ser considerado relativamente bajo, la frecuencia de asociación es definitivamente mayor que la esperada por azar y es similar a la descrita en individuos HLA-B8 positivos con miastenia gravis y en individuos HLA-DR2 positivos con esclerosis múltiple (73). La similitud de riesgos relativos entre diversos padecimientos neurológicos asociados con antígenos HLA, favorece el concepto de asociación HLA-neurocisticercosis.

Los resultados del presente trabajo difieren de aquellos reportados en un estudio previo, en el cual no se encontraron diferencias significativas en el patrón de distribución de los determinantes antigénicos de clase I y clase II entre pacientes con neurocisticercosis y controles (91). En dicho estudio, sin embargo, se incluyeron pacientes con diversas formas topográficas de la enfermedad (parenquimatosa, subaracnoidea, intraventricular), lo cual sugiere que la susceptibilidad genética, ligada al antígeno HLA-A28, se encuentra por lo menos relacionada con la forma parenquimatosa de la neurocisticercosis. Un patrón similar de asociación con antígenos HLA ha sido descrito en otra enfermedad infecciosa que afecta al sistema nervioso, la lepra, en la cual el huésped adquiere la enfermedad independientemente de su patrón de antígenos HLA, sin embargo, la expresión de una de las formas polares de la enfermedad (lepromatosa o tuberculoide) se encuentra parcialmente relacionada con el complejo mayor de histocompatibilidad a través del antígeno HLA-DR3 (92).

La neurocisticercosis es una enfermedad con un agente etiológico bien definido, la larva del cestodo Taenia solium (13). Por lo tanto, el hallazgo de que la forma parenquimatosa de la enfermedad ocurre con mayor frecuencia en individuos HLA-A28 positivos, sugiere que dichos individuos son más susceptibles a contraer la enfermedad cuando se ponen en contacto con el parásito. A este respecto, es importante mencionar que se han reportado hallazgos similares en la mayoría de enfermedades asociadas con antígenos HLA, las cuales presentan una frecuencia familiar aumentada sin seguir un patrón de herencia Mendeliana bien definido; estos hallazgos sugieren la intervención de factores ambientales en la génesis de dichas enfermedades (70,71).

Otro aspecto interesante del presente trabajo es el hallazgo de que el antígeno HLA-DQw2 se encuentra significativamente disminuido en los pacientes con neurocisticercosis parenquimatosa ($P < 0.004$). En términos generales, la participación de los antígenos HLA como factores contribuyentes a la resistencia natural a una determinada enfermedad, ha sido difícil

de documentar; sin embargo, hay reportes aislados en animales de experimentación infectados con huevecillos de Taenia taeniaeformis y con Leishmania donovani, que sugieren que ciertas cepas de ratones son más resistentes que otras para desarrollar la enfermedad, probablemente debido a un antígeno HLA de clase II (62.93).

En resumen, los resultados del presente trabajo muestran que ciertos factores genéticos juegan un papel importante en la susceptibilidad y resistencia del huésped para desarrollar neurocisticercosis parenquimatosa. Sin embargo, los mecanismos por los cuales los productos del complejo mayor de histocompatibilidad se relacionan con la susceptibilidad o resistencia a la enfermedad, no se encuentran completamente dilucidados y deben ser motivo de futuros estudios.

REFERENCIAS

1. Gajdusek CD: Introduction of Taenia solium into West New Guinea with a note on an epidemic of burns from cysticercus epilepsy in the Ekary people of the Wissel Lake area. Papua New Guinea Med J 1978;21:329-342.
2. Botero D: Estudio sobre cisticercosis en Colombia. Rev UIS-Medicina, Bucaramanga (Colombia) 1986;14:19-34.
3. Sotelo J, Guerrero V, Rubio F: Neurocysticercosis: A new classification based on active and inactive forms. Arch Intern Med 1985;145:442-445.
4. Acha PN, Aguilar FJ: Studies on cysticercosis in Central America and Panama. Am J Trop Med Hyg 1964;13:48-53.
5. Mignard C, Mignard D, Dandelot JB, Polydor JP, Laporte JP, Bousquet C, Choucair Y, Michault A: Enquete épidémiologique sur l'endemie cysticerquiene a la Réunion. Rev Neurol (Paris) 1986;142:635-637.

6. Gonzalez-Angulo A: La cisticercosis en Mexico. I. Introducción. Gac Med Mex 1984;120:309-311.

7. White JC, Sweet WH, Richardson EP Jr: Cysticercosis cerebri: A diagnostic and therapeutic problem of increasing importance. N Engl J Med 1957;256:479-486.

8. Loo L, Braude A: Cerebral cysticercosis in San Diego: A report of 23 cases and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1982;61:341-359.

9. McCormick GF, Zee CS, Heiden J: Cysticercosis cerebri: Review of 127 cases. Arch Neurol 1982;39:534-539.

10. Richards FO Jr, Schantz PM, Ruiz-Tiben E, Sorvillo FJ: Cysticercosis in Los Angeles County. JAMA 1985;254:3444-3448.

11. Scharf D: Neurocysticercosis: Two hundred and thirty-eight cases from a California Hospital. Arch Neurol 1988;45:777-780.

12. Earnest MP, Reller KB, Filley CM, Grek AJ: Neurocysticercosis in the United States: 35 cases and a review. Rev Infect Dis 1987;9:961-978.

13. Faust EC, Russell PF, Jung RC, eds. Craig and Faust Clinical Parasitology. 8th Ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1970:529-535.

14. Sotelo J: Neurocysticercosis. In: Kennedy PGE, Johnson RT, eds. Infections of the Nervous System. London: Butterworth, 1987:145-155.

15. Del Brutto OH, Sotelo J: Neurocysticercosis: An update. Rev Infect Dis 1988;10:1075-1087.

16. Sotelo J, Del Brutto OH: Neurocysticercosis. In: Román GC, ed. Tropical Neurology: An Overview. Boca Raton, Fl: CRC Press, 1989 (in press).

17. Sotelo J: Neurocysticercosis. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, eds. Handbook of Clinical Neurology. Revised Series. Amsterdam: North-Holland, 1989 (in press).

18. Escobar A, Nieto D: Parasitic diseases. In: Minckler J, ed. Pathology of the Nervous System. Vol 3. New York: McGraw-Hill, 1972:2503-2521.

19. Escobar A, Aruffo C, Cruz-Sánchez F, Cervos-Navarro J: Hallazgos neuropatológicos en la neurocisticercosis. Arch Neurobiol 1985;48:151-156.

20. Olivé JI, Angulo P: Cysticercosis of the nervous system: Panel discussion. J Neurosurg 1962;19:632-634.

21. Scaravilli F: Parasitic and fungal infections of the nervous system. In: Adams JH, Corsellis JA, Duchenne LW, eds. Greenfield's Neuropathology. 4th Ed. London: Edward Arnold, 1984:305-337.

22. Del Brutto OH, Sotelo J: Neurocisticercosis. Med Hoy (Ecuador) 1987;6:21-40.

23. Escobar A: The pathology of neurocysticercosis. In: Palacios E, Rodríguez-Carbajal J, Tavoras JM, eds. Cysticercosis of the Central Nervous System. Springfield, Ill: Charles C Thomas, 1983:27-54.

24. Lobato RD, Lamas E, Portillo JM, Roger R, Esparza J, Rivas JJ, Muñoz MJ: Hydrocephalus in cerebral cysticercosis: Pathogenic and therapeutic considerations. J Neurosurg 1981;55:786-793.

25. Sotelo J, Marín C: Hydrocephalus secondary to cysticercotic arachnoiditis: A long-term follow-up review of 92 cases. J Neurosurg 1987;66:686-689.

26. Barinagarrementeria F, Del Brutto OH, Otero E: Ataxic hemiparesis from cysticercosis. Arch Neurol 1988; 45:246.

27. Barinagarrementeria F, Del Brutto OH: Neurocysticercosis and pure motor hemiparesis. Stroke 1988;19:1156-1158.

28. Del Brutto OH, Barinagarrementeria F: Inflammatory arteriopathies and pure motor hemiparesis. Arch Neurol 1989 (in press).

29. Barinagarrementeria F, Del Brutto OH: Lacunar syndrome due to cysticercosis. Arch Neurol 1989 (in press).

30. Salazar A, Sotelo J, Martinez H, Escobedo F: Differential diagnosis between ventriculitis and fourth ventricle cyst in neurocysticercosis. J Neurosurg 1983; 59:660-663.
31. Madrazo I, Garcia-Renteria JA, Sandoval M, López-Vega PJ: Intraventricular cysticercosis. Neurosurgery 1983;12:148-152.
32. Milenković Z, Penev G, Stojanović D, Jovčić V, Antović P: Cysticercosis cerebri involving the lateral ventricle. Surg Neurol 1982;18:94-96.
33. Elliot EM, Fried RA: Cerebral cysticercosis of the fourth ventricle: A problem of primary care diagnosis. J Fam Pract 1984;19:553-557.
34. Apuzzo MLJ, Dobkin WR, Zee CS, Chan JC, Giannotta SL, Weiss MH: Surgical considerations in treatment of intraventricular cysticercosis: An analysis of 45 cases. J Neurosurg 1984;60: 400-407.

35. Zee CS, Segall HD, Apuzzo MLJ, Ahmadi J, Dobkin WR: Intraventricular cysticercal cyst: Further neuroradiologic observations and neurosurgical implications. AJNR 1984;5:727-730.

36. Feinberg WM, Valdivia FR: Cysticercosis presenting as a subdural hematoma. Neurology 1984;34:1112-1113.

37. Del Brutto OH, Guevara J, Sotelo J: Intrasellar cysticercosis. J Neurosurg 1988;69:58-60.

38. Rafael H, Gómez-Llata S: Intrasellar cysticercosis: Case report. J Neurosurg 1985;63:975-976.

39. Prosser PR, Wilson CB, Forsham PH: Intrasellar cysticercosis presenting as a pituitary tumor: Successful transsphenoidal cystectomy with preservation of pituitary function. Am J Trop Med Hyg 1978;27:976-979.

40. Cabieses F, Vallenás M, Landa R: Cysticercosis of the spinal cord. J Neurosurg 1959;16:337-341.

41. Hesketh KT: Cysticercosis of the dorsal cord. J Neurol Neurosurg Psychiat 1965;28:445-448.

42. Kahan P: Cysticercosis of the central nervous system with amiotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiat 1972;35:81-87.

43. Garza-Mercado R: Intramedullary cysticercosis. Surg Neurol 1976;5:331-332.

44. Natajaran M, Ramasubramanian KR, Muthu AK: Intramedullary cysticercosis of spinal cord. Surg Neurol 1976;6:157-158.

45. Firemark HM: Spinal cysticercosis. Arch Neurol 1978;35:250-251.

46. Akiguchi I, Fujiwara T, Matsuyama H, Muranaka H, Kameyama M: Intramedullary spinal cysticercosis. Neurology 1979;29:1531-1534.

47. Kim KS, Weinberg PE: Spinal cysticercosis. Surg Neurol 1985;24:80-82.

48. Noboa CA, Del Brutto OH, Sotelo J: Neurocysticercosis: Aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos. Rev Neurol Arg 1989 (in press).

49. Shanley JD, Jordán MC: Clinical aspects of CNS cysticercosis. Arch Intern Med 1980;140:1309-1313.

50. Martínez-López M, Quiroz y Ferrari F: Cysticercosis. J Clin Neuro-ophthalmol 1985;5:127-143.

51. Del Brutto OH, Sotelo J: Neurocysticercosis simulating pseudotumor cerebri (pseudopsudotumor). J Clin Neuro-ophthalmol 1988;8:87-91.

52. García-Ramos C, Rubio-Donnadieu F: Neurocysticercosis in the adult. In: Palacios E, Rodríguez-Carbajal J, Taveras JM, eds. Cysticercosis of the Central Nervous System. Springfield, Ill: Charles C Thomas, 1983:63-68.

53. Ramina R, Hunhevicz SC: Cerebral cysticercosis presenting as mass lesion. Surg Neurol 1986;25:89-93.

54. Muñoz C, Rodríguez-Carbajal J, Santoyo A, Zenteno M: Lesiones del ángulo ponto-cerebeloso y su demostración tomográfica y comparación con los estudios radiológicos. Neurología-Neurocirugía-Psiquiatría (Mex) 1984;25:13-22.

55. Del Brutto OH, Sotelo J: Another disturbing ring. Clini Pearls 1988;11:7-8.

56. McCormick GF, Giannotta S, Zee CS, Fisher M: Carotid occlusion in cysticercosis. Neurology 1983;33:1078-1080.

57. Bickerstaff ER, Small JM, Woolf AL: Cysticercosis of the posterior fossa. Brain 1956;79:622-634.

58. Bickerstaff ER: Cerebral cysticercosis: Common but unfamiliar manifestations. Br Med J 1955;1:1055-1058.

59. Trelles JO, Trelles L: Cysticercosis of the nervous system. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. Handbook of Clinical Neurology. Vol 35. Amsterdam: Holland, 1978:291-300.

60. Escobar A: Neurocysticercosis. Zoonosis Parasitaria U.N.A.M. 1986;212-234.

61. Rangel R, Torres B, Del Brutto O, Sotelo J: Cysticercotic encephalitis: A severe form in young females. Am J Trop Med Hyg 1987;36:387-392.
62. Bloom BR: Games parasites play: How parasites evade immune surveillance. Nature 1979;279:21-26.
63. Flisser A, Perez-Montfort R, Larralde C: The immunology of human and animal cysticercosis: A review. Bull WHO 1979;57:839-856.
64. Goldring OL, Clegg JA, Smithors SR, Terry RJ: Acquisition of human blood group antigens by Schistosoma mansoni. Clin Exp Immunol 1976;26:181-187.
65. Correa D, Gorodezky C, Castro L, Rabiela MT, Flisser A: Detection of MHC products on the surface of Taenia solium cysticerci from humans. Rev Latinoamer Microbiol 1986;28:363-371.
66. Nussenzweig RS: Parasitic disease as a cause of immunosupresion. N Engl J Med 1982;306:423-424.

67. Ridaura-Sanz C: Host response in childhood neurocysticercosis. Child's Nerv Syst 1987;3:206-207.
68. Del Brutto OH, García E, Talamás O, Sotelo J: Sex-related severity of inflammation in parenchymal brain cysticercosis. Arch Intern Med 1988;148:544-546.
69. Trejo V, Castro L, Granados G, Del Brutto OH, Talamás O, Sotelo J, Gorodezky C: MHC restriction mechanisms of immune response in human neurocysticercosis. Human Immunol 1988;23:153-154.
70. Sachs DH: The major histocompatibility complex. In: Paul WE, ed. Fundamental Immunology. New York: Raven Press, 1984:303-346.
71. Kostyu DD, Amos DB: The histocompatibility complex. In: Stambury JB, ed. The Metabolic Basis of Inherited Diseases. New York: McGraw-Hill, 1983:77-95.
72. Svejgaard A, Platz P, Ryder LP: HLA and disease, 1982: A survey. Immunological Rev 1983;20:193-217.

73. Platz P, Ryder LP, Svejgaard A: HLA and neurological diseases. In: Aarli JA, Behan WMH, Behan PO, eds. Clinical Neuroimmunology. Oxford: Blackwell, 1987:38-53.

74. Kinnunen E, Juntunen J, Ketonen L, Koskimies S, Kontinen VT, Salmi T, Koskenvuo M, Kaprio J: Genetic susceptibility to multiple sclerosis: A co-twin study of a nationwide series. Arch Neurol 1988;45:1108-1111.

75. Gorodezky C, Varela B, Castro LE, Chávez A, Escobar A, Martínez J: HLA-DR antigens in Mexican patients with Guillain-Barré syndrome. J Neuroimmunol 1983;4:1-7.

76. Gorodezky C, Nájera R, Rangel BE, Castro LE, Flores J, Velazquez G, Granados J, Sotelo J: Immunogenetic profile of multiple sclerosis in Mexicans. Human Immunol 1986;16:364-374.

77. Jersild C, Svejgaard A, Fog T: HLA-antigens and multiple sclerosis. Lancet 1972;1:1240-1241.

78. Yakura H, Wakisaka A, Itakura K: Hereditary ataxia and HLA genotypes. N Engl J Med 1974;291:154-155.

79. Säfwenberg J, Lindblom JB, Osterman PO: HLA frequencies in patients with myasthenia gravis. Tissue Antigens 1973;3:465-469.

80. Weitkamp LR: Multiple sclerosis: Susceptibility interaction between sex and HLA. Arch Neurol 1983;40:399-401.

81. Rodriguez-Carbajal J, Palacios E, Zee CS: Neuroradiology of cysticercosis of the central nervous system. In: Palacios E, Rodriguez-Carbajal J, Taveras JM, eds. Cysticercosis of the Central Nervous System. Springfield, Ill: Charles C Thomas, 1983:101-143.

82. Rodriguez-Carbajal J, Salgado P, Gutierrez-Alvarado R, Escobar A, Aruffo C, Palacios E: The acute encephalitic phase of neurocysticercosis: Computed tomographic manifestations. AJNR 1983;4:51-55.

83. Rodriguez-Carbajal J, Palacios E: Infections and parasitic supratentorial disorders. In: Taveras JM, Ferrucci JT, eds. Radiology-Diagnosis-Imaging Intervention. Vol 3. Philadelphia: Lippincott, 1986:207-217.

84. Mervis B, Lotz JW: Computed tomography (CT) in parenchymatous cerebral cysticercosis. Clinical Radiol 1980;31:521-528.

85. Rosas N, Sotelo J, Nieto D: ELISA in the diagnosis of neurocysticercosis. Arch Neurol 1986;43:353-356.

86. Nieto D: Cysticercosis of the central nervous system: Diagnosis by means of the spinal fluid complement fixation test. Neurology 1956;6:725-738.

87. Gorodezky C, Terán L, Escobar-Gutierrez A: HLA frequencies in a Mexican Mestizo population. Tissue Antigens 1979;14:347-352.

88. Terasaki PI: Histocompatibility Testing 1980. Los Angeles: UCLA Tissues Typing Laboratories, 1980.

89. Danilovs J, Terasaki PI, Park MS, Ayoub G: B-lymphocyte isolation by thrombin-nylon wool. In: Terasaki PI, ed. Histocompatibility Testing 1980. Los Angeles: UCLA Tissues Typing Laboratories, 1980:287-288.

90. Woolb B: On estimating the relation between blood groups and disease. Ann Hum Genetic 1955;19:251-253.

91. Gorodezky C, Trujillo VM, Castro L, Flores J: Distribución de antígenos HLA en la cisticercosis cerebral. Presentado en el "Segundo Taller de Trabajo y Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Histocompatibilidad". Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. Caracas, Venezuela, 21-25 Febrero de 1982.

92. Gorodezky C, Flores J, Arévalo N, Castro L, Silva A, Rodríguez Q: Tuberculoid leprosy in Mexicans is associated with HLA-DR3. Lepr Rev 1987;58:401-406.

93. Mitchell FG: Genetic variation in resistance of mice to Taenia taeniaeformis: Analysis of host-protective immunity and immune evasion. In: Flisser A, Willms K, Laclotte JP, Larralde C, Ridaura C, Beltrán F, eds. Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives. New York: Academic Press. 1982:575-584.