

La inmunobiología y el diagnóstico de la neurocisticercosis

John J. Estrada

La neurocisticercosis es la infección parasitaria más frecuente en el Sistema Nervioso Central (SNC). Esta enfermedad es causada por las larvas de la *Taenia solium* o tenia del cerdo, las cuales se instalan en cualquier órgano de los humanos o del cerdo. El hombre es el huésped definitivo de la tenia o parásito adulto y el cerdo es el huésped intermediario, en el cual se desarrolla la cisticercosis después de la ingestión de los huevos de la tenia, depositados por los humanos infectados con el parásito adulto. Estos huevos pueden contaminar el medio ambiente y, principalmente los vegetales. Al ingerir alimentos contaminados con huevos del parásito, el hombre puede desarrollar la cisticercosis, convirtiéndose en huésped intermediario accidental. Alrededor de 30% de las personas portadoras de la tenia desarrollan la cisticercosis.

Los signos y síntomas de la neurocisticercosis dependen de la localización del parásito en el SNC y del grado de infestación. La presentación clínica varía desde la ausencia de síntomas hasta cuadros de epilepsia, hipertensión endocraneana y demencia. En nuestro medio la epilepsia es la forma clínica más frecuente, seguida de la hipertensión endocraneana. Con el advenimiento de la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y del tratamiento médico con praziquantel, instituido en 1979, el pronóstico de esta enfermedad ha cambiado en forma substancial con disminución de la mortalidad, la cual era de un 80%.

El diagnóstico definitivo de la neurocisticercosis se hace con la comprobación anatomopatológica. Debido a la gran variedad de signos y síntomas, el diagnóstico clínico es supremamente difícil y en muchas ocasiones la radiología no es certera. La imagen escanográfica clásica consiste en la presencia de varios parásitos en diferentes estadios de evolución (quistes o parásitos calcificados); sin embargo, la presencia de quistes únicos puede confundirse con otras patologías del SNC. Lo anterior sirve para plantear la necesidad de métodos de diagnóstico específicos y sensibles. En tal sentido, nuestro trabajo se ha concentrado en la detección inmunológica de anticuerpos específicos circulantes en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con neurocisticercosis y en la detección de antígenos circulantes en el LCR de tales pacientes. Estos

estudios se han extendido a la caracterización bioquímica de los antígenos presentes en el parásito que son reconocidos por el sistema inmune y de aquellos antígenos secretados por los mismos en el cerebro de las personas infectadas.

Inmunoquímica de los antígenos y anticuerpos en la neurocisticercosis

Las moléculas de los agentes patógenos que son reconocidas por el sistema inmune se conocen con el nombre de antígenos. Las moléculas antigénicas son complejas y están compuestas por porciones o determinantes antigénicos que comprenden, en la mayoría de los casos, varios aminoácidos o glicoproteínas de pequeño tamaño. A nivel molecular, el sistema inmune posee una gran capacidad de discriminación. Los determinantes antigénicos pueden estar repetidos en muchos microorganismos, es decir, un antígeno determinado se repite en varias bacterias o en varios parásitos. Además, debido a la "reacción cruzada" que exhiben los determinantes antigénicos se ha visto que personas infectadas o no infectadas pueden tener anticuerpos naturales que reconocen muchos antígenos. De ahí que para la medicina es de vital importancia la detección, diferenciación y caracterización bioquímica de los determinantes antigénicos que son exclusivos para cada uno de los agentes patógenos para el hombre.

Con la hipótesis de que es posible encontrar moléculas exclusivas de cada agente patógeno y que dichas moléculas son reconocidas únicamente por las personas infectadas, procedimos al análisis a nivel peptídico de cada uno de los determinantes antigénicos presentes en un extracto de larvas de la *T. solium* obtenidas de carne de cerdo infestada con tales larvas. La metodología empleada fue la electroforesis de los componentes del parásito en geles de poliacrilamida en presencia de dodecil sulfato de sodio y bajo condiciones desnaturalizantes (SDS-PAGE), con el fin de obtener péptidos. Posteriormente, dichos componentes fueron transferidos a membranas de nitrocelulosa en las cuales se realizaron reacciones con lectinas y pruebas inmunoenzimáticas con el fin de detectar los péptidos reconocidos por las diferentes clases de inmunoglobulinas presentes en pacientes con neurocisticercosis y en controles normales (Inmunoblotting). Nuestros resultados mostraron que las larvas de la tenia poseen 37 polipéptidos que reac-

Dr. John Jairo Estrada: Inmunólogo, Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

cionan con anticuerpos de las personas infectadas. Seis de estos 37 polipéptidos son reconocidos por anticuerpos presentes en la sangre de personas normales y de pacientes infectados. Diez polipéptidos con pesos moleculares de 200.000, 62.000-61.000, 53.000, 45.000, 41.000, 36.000, 35.000, 30.000 y 16.000 daltons son los antígenos más importantes. El 65% de los polipéptidos antigénicos son glicoproteínas con cadenas de oligosacáridos que contienen N-acetil-D-glucosamina y alfa-D-galactosa.

Basados en nuestros resultados concluimos que los polipéptidos con pesos moleculares de 64.000, 53.000 y 32.000-30.000 son antígenos exclusivos del parásito y son candidatos para el desarrollo de pruebas de diagnóstico altamente específicas y sensibles. Además, dichos polipéptidos pueden ser utilizados en el desarrollo de vacunas contra la cisticercosis.

La metodología anteriormente descrita puede ser aplicada en cualquier sistema y es una herramienta sin igual, ya que permite el análisis bioquímico de los componentes de los agentes patógenos para el hombre. La transferencia a fases sólidas de los péptidos que conforman moléculas complejas permite su posterior manipulación con el fin de determinar la naturaleza de los mismos.

Métodos inmunoenzimáticos en el diagnóstico de la neurocisticercosis

El desarrollo del enzimo-inmunoensayo (ELISA) ha dado un vuelco grande al diagnóstico de muchas patologías humanas y veterinarias. El uso de esta metodología no se ha restringido al diagnóstico y estudio de las enfermedades infecciosas, sino que se ha extendido a campos diversos como la oncología y la endocrinología. Extractos crudos o purificados son unidos covalentemente a fases sólidas. Los anticuerpos presentes en el suero sanguíneo se incuban con tales antígenos y la detección de los anticuerpos reaccionantes se hace por medio de segundos anticuerpos marcados con enzimas, específicos contra el anticuerpo que se quiere identificar. La reacción de la enzima unida al segundo anticuerpo con un substrato correspondiente, da como resultado una reacción colorimétrica que al ser cuantificada permite determinar la cantidad de anticuerpos reaccionantes con el antígeno. Este ELISA indirecto es el más usado. En nuestra experiencia hemos logrado mejorar el diagnóstico por detección de anticuerpos en el suero y en el LCR de pacientes infectados. Hemos usado esta metodología para el estudio de pacientes remitidos al Servicio de Inmunología de la Universidad de Antioquia y para estudios completos de la epidemiología de la neurocisticercosis en las áreas endémicas y en grupos de epilépticos y de pacientes recluidos en el Hospital Mental de Antioquia. Allí hemos logrado detectar enfermos que padecen la enfermedad.

El diagnóstico inmuno-enzimático ha sido adaptado por nosotros para la detección y cuantificación de antígenos de las larvas circulantes en el LCR de pacientes con la infección. La detección de los antígenos circulantes es un método más preciso ya que la presencia de tales antígenos permite hacer un diagnóstico certero. Además, la cuantificación de los antígenos circulantes antes, durante y después del tratamiento médico o quirúrgico permite el seguimiento y el establecimiento de un pronóstico.

Caracterización inmunoquímica de los antígenos circulantes en los pacientes con neurocisticercosis

La detección de los antígenos circulantes provenientes de las larvas de la *T. solium* que infectan el SNC de las personas comprometidas ha evolucionado a la caracterización y aislamiento de tales antígenos. Los estudios de SDS-PAGE e Immunoblotting nos han permitido demostrar la presencia de dos antígenos circulantes de 190.000 y 230.000 daltons de peso molecular, provenientes de los parásitos y secretados al LCR. Como dato interesante, estos dos antígenos son semejantes en cada uno de los pacientes y son demostrables en todos los individuos en quienes se pudo comprobar el diagnóstico por histopatología. El análisis del fluido vesicular, extraído por biopsia estereotáxica, de las larvas presentes en el cerebro reveló la presencia de siete antígenos de alto peso molecular. Dos de tales antígenos tienen pesos moleculares similares a los encontrados en el LCR. Los antígenos antes descritos son de naturaleza glicoproteica. La inoculación de los mismos a conejos con el fin de obtener anticuerpos específicos nos permitirá su detección más específica, su aislamiento y su estudio posterior con el fin de dilucidar aspectos importantes de la relación huésped-parásito en la cisticercosis humana y porcina, lo cual nos colocará en posición de desarrollar métodos biológicos de prevención de tal enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Estrada JJ, Estrada JA, Kuhn RE. Identification of *Taenia solium* antigens in cerebrospinal fluid and larval antigens from patients with neurocysticercosis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1989; **41**:50-55.
2. Estrada JJ. Diagnóstico por detección de antígenos. *Acta Med Colomb* 1990; **15**: 111-115.
3. Estrada JJ, Kuhn RE. Immunochemical detection of antigens of larval *Taenia solium* and anti-larval antibodies in the cerebrospinal fluid of patients with neurocysticercosis. *Journal of the Neurological Sciences* 1985; **71**: 39-48.
4. Estrada JJ, Ocampo NE. Cisticercosis: Diagnóstico epidemiológico y Epidemiología en Antioquia. En: Carmona J, Montoya F, eds. *Tópicos Selectos de Infectología*. Medellín, Colombia. Departamento de Microbiología y Parasitología, 1990.
5. Grogil M, Estrada JJ, MacDonald G, Kuhn RE. Antigen-Antibody

analyses in neurocysticercosis. *Journal of Parasitology* 1985; **71**: 433-442.

6. **Londoño M, Estrada JJ.** Diagnóstico inmunológico de la neurocisticercosis en el Hospital Mental de Antioquia. Tesis de Grado. Departamentos de Biología y Microbiología y Parasitología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia, 1989.
