Neurocisticercosis y oncogénesis: Estado actual y perspectivas de investigación

(1) Dr. Oscar H. Del Brutto, Dr. Pablo Castillo

Departamento de Neurología
Hospital Luis Vernaza
Guayaquil - Ecuador

En el año de 1926, el premio Nobel de Medicina fue otorgado al Dr. Johanes Andreas Fibiger, gracias a su aparente descubrimiento que el carcinoma de estómago en ratas era secunda rio a un parásito denominado ***Spirometra carcinoma*** [1]. El trabajo científico de Fibiger tuvo su origen y motivación en un hallazgo previo que sugería que el carcinoma de vejiga estaba relacionado con la presencia de ***Schistosomas*** en la pared vesical. Este último hallazgo ha persistido como válido a lo largo del tiempo, sin embargo, estudios posteriores demostraron que en realidad lo que había encontrado Fibiger en el estudio histopatológico del estómago de las ratas era metaplasia y no cáncer, la cual estaba relacionada con deficiencia de vitamina A, exacerbada por la presencia del denominado ***Spirometra carcinoma*** en el tubo digestivo [2].

Si bien el trabajo de Fibiger fue refutado por estudios posteriores, el hecho que el premio Nobel de medicina haya sido otorgado a esta innovadora teoría, enfatiza el inter s que ha tenido y continúa teniendo la patogénesis del cáncer. Es bien sabido que entre las teorías que tratan de explicar la causa del cáncer se encuentran las enfermedades infecciosas. En lo que respecta a los tumores primarios del sistema nervioso central, particularmente a los gliomas, se ha postulado que ciertos virus tienen capacidad de inducir cambios malignos en los astrocitos. Estos virus, potencialmente oncogénicos, actuarían a través de modificaciones intrínsecas en las lineas celulares astrocíticas o mediante cambios en el sistema de vigilancia inmunológica contra el cáncer [3].

Volviendo al tema de las infecciones parasitarias como causa de cáncer, algunos reportes anecdóticos han sugerido algún tipo de relación entre la cisticercosis y el desarrollo de cáncer, tanto en seres humanos como en animales de experimentación. A nivel experimental, Hanes [4] demostró la presencia de fibrosarcomas en ratas infectadas con ***Cysticercus fasciolaris***. De acuerdo con el autor, la relación causal entre la infección por cisticercos y el desarrollo de cáncer estaría explicada por la reacción inflamatoria que rodea a los parásitos, la cual puede condicionar que ciertas células del huésped proliferen al punto de sufrir cambios mutágenos que alteren su comportamiento y proliferación normal. Este fenómeno ha sido demostrado en pacientes con carcinoma de vejiga inducido o relacionado con infección por ***Schistosomas***, en los que se aprecian células tumorales con mutación en èl gen p53 en la vecindad de los parásitos enquistados en el trígono vesical [5].

En lo que a seres humanos respecta, diversos estudios han sugerido, con base anecdótica, una probable relación entre cisticercosis y cáncer. Ridaura-Sanz [6] encontró tres casos de leucemia en un total de 18 niños que fallecieron con cisticercosis cerebral, Fain y colaboradores [7] describieron un paciente con cisticercosis y mieloma múltiple, Tochilin y colaboradores [8] reportaron un paciente con cisticercosis que desarrolló carcinoma de la glándula tiroides y varios autores han encontrado casos aislados de neurocisticercosis asociada con tumores intracraneales de estirpe glial [9,10].

Además de los estudios previamente mencionados,

Correspondencia y Separatas
Dr. Oscar Del Brutto
Departamento de Neurología
Hospital "Luis Vernaza"
P.O. Box (09-01) 3734

© Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA, Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador

un trabajo reciente, realizado en forma cooperativa entre el Departamento de Neurología del Hospital Luis Vernaza y el Servicio de Neuro-Oncología del Instituto Oncológico Nacional, demostró en forma categórica que los pacientes con gliomas intracraneales tienen mayor prevalencia de neurocisticercosis que la población general [11]. En dicho trabajo, se estudiaron 43 enfermos consecutivos con gliomas del sistema nervioso y 172 controles (4 controles por cada enfermo) ajustados de acuerdo con la edad, sexo y nivel socio-económico de los pacientes. Ocho (16.8%) de los pacientes con glioma y solamente 5 (2.9%) de los 172 controles tuvieron neurocisticercosis ($p < 0.001$). En dicho estudio observamos que en la mayoría de los enfermos con glioma que tenían neurocisticercosis concomitante, los cisticercos se encontraban en la vecindad de la lesión tumoral, lo cual sugiere aún más una relación entre estas dos patologías (Figura No. 1).

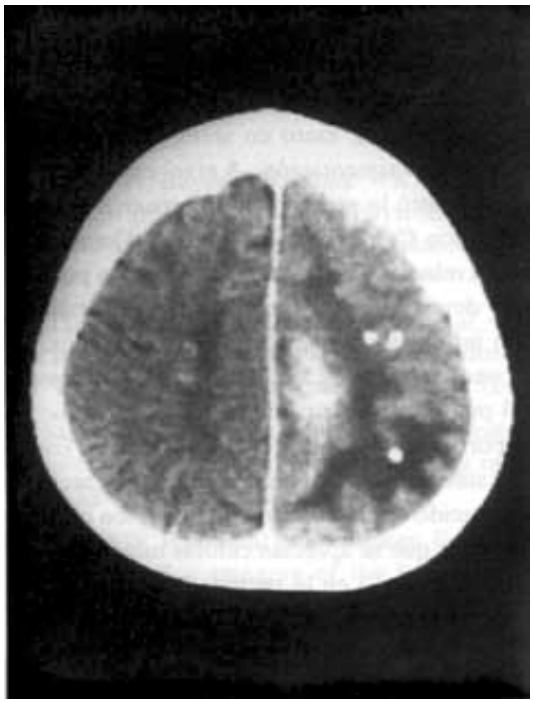

Figura No. 1 Tomografía computada de cerebro que muestra múltiples cisticercos calcificados en la vecindad de un glioblastoma multiforme.

De acuerdo con la hipótesis postulada en el trabajo en mención, los cisticercos inducirían el desarrollo de neoplasias intracraneales por un mecanismo doble (Figura 2). En primer lugar, es bien conocida la intensa proliferación glial que existe alrededor de los cisticercos calcificados; esta reacción puede ser tan intensa que condicione cambios en dichas células y, de hecho, no es raro encontrar astrocitos gemistocíticos en la vecindad de los cisticercos intracraneales [12]. En segundo lugar, la cisticercosis es causa comprobada de alteración en la inmunidad celular, traducida por aumento en la subpoblación de linfocitos CD8, por disminución en la cantidad de linfocitos CD4, por alteración en la proliferación de linfocitos y por la presencia de concentraciones anormales de citoquinas [13-15].

Una depresión en la inmunidad celular condiciona, indiscutiblemente, alteraciones en la vigilancia inmunológica contra el cáncer [16]; por lo tanto, la proliferación incontrolada de células gliales podría sufrir mutaciones malignas que no serían adecuadamente controladas en sujetos con déficits inmunes inducidos por los cisticercos. Por otra parte, Montero y colaboradores [17] han demostrado cambios mutagénicos en el locus HPRT en pacientes con cisticercosis, lo cual podría contribuir al mecanismo oncogénico de este parásito.

Un estudio controlado, como el mencionado en los párrafos precedentes, es sugestivo de asociación más no de causalidad. A pesar de la evidencia aportada, no es posible concluir que la cisticercosis sea un factor etiológico de neoplasias de estirpe glial, ya que se corre el riesgo de caer en el error cometido por Fibiger a principios de siglo. Sin embargo, los hallazgos hasta el momento justifican la realización de un estudio prospectivo en el que se determine el riesgo que tiene un grupo ó o cohorte, de pacientes con neurocisticercosis de desarrollar neoplasias intracraneales en un período determinado de tiempo, el cual no debe ser menor de 10 años. Como parte de dicho estudio sería interesante realizar estudios de neuroimagen periódicos para demostrar la presencia de neoplasias y de cuantificar la inmunidad celular, para determinar si el desarrollo de neoplasias coincide con alteraciones en el sistema inmune del huésped.

Finalmente, es conveniente mencionar que además de la neurocisticercosis, otro tipo de enfermedades parasitarias han sido relacionadas con el desarrollo de neoplasias intracraneales. En un estudio realizado por Ryan y colaboradores [18] se encontró que los pacientes con meningiomas intracranales tenían mayor prevalencia de anticuerpos contra ***Toxoplasma gondii*** que la población general y en un caso aislado, Hayashi y colaboradores [19] reportaron un paciente con rhabdomiosarcoma intracerebral en la vecindad de un ***Paragonimus westermani***, postulándose que el tumor podría haberse originado de las fibras musculares de la membrana del parásito. Como se mencionó previamente, solamente la práctica de estudios prospectivos, con seguimientos a largo plazo, nos darán la respuesta definitiva de si las enfermedades parasitarias deben ser consideradas como factores de riesgo para el desarrollo de neoplasias intracraneales.

Figura No. 2

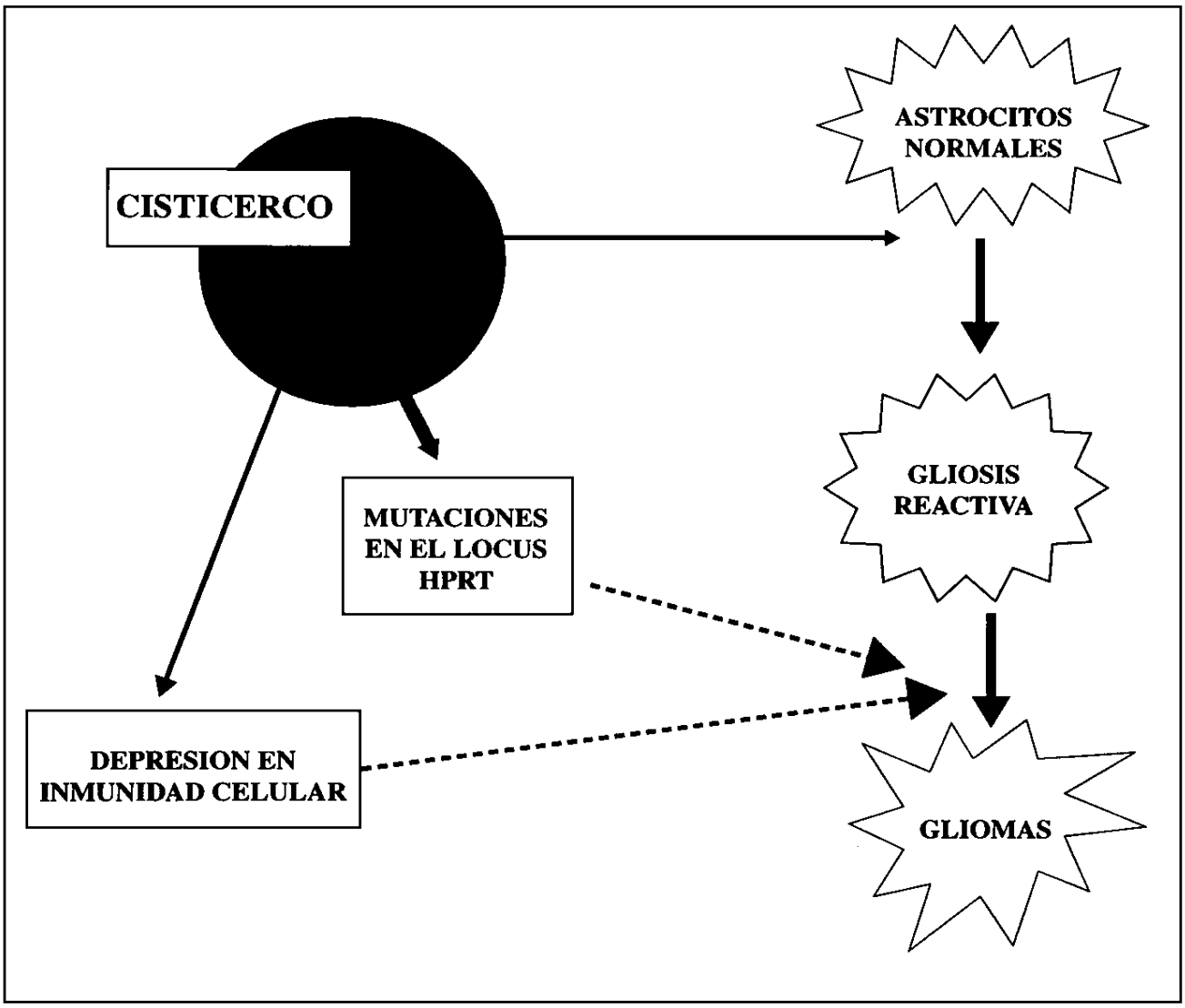

Diagrama de la posible patogénesis de la cisticercosis como responsable del desarrollo de neoplasias intracraneales. Nótese la multifactorialidad de esta supuesta relación casual

Bibliografía

1.- Stolley PD, Lasky T: Johanes Fibiger and his Nobel prize for the hypothesis that a worm causes stomach cancer. Ann Intern Med 1992; 116:765-769.

2.- Passey RD, Leese A, Knox JC: Bronchiectasis and metaplasia in the lung of the laboratory rat. J Pathol Bacteriol 1936; 42:425-434.

3.- Walsh JW, Zimmer SG, Perdue ML: Role of viruses in the induction of primary intracranial tumors. Neurosurgery 1982; 10:643-662.

4.- Hanes MA: Fibrosarcoma in two rats arising from hepatic cysts of Cysticercus fasciolaris. Vet Pathol 1995; 32:441-444.

5.- Warren W, Biggs PJ, el Baz M, et al: Mutations in the p53 gene in schistosomal bladder cancer: a study of 92 tumours from Egyptian patients and a comparison between mutational spectra fromáschistosomal and non-schistosomal urothelial tumours. Carcinogenesis 1995; 16:1181-1189.

6.- Ridaura-Sanz C: Host response in childhood neurocysticercosis. Childs Nerv Syst 1987; 3:206-207.

7.- Fain A, Duren P, Fels P: Cysticercose géralisé et plasmocytose médullaire (myelome) associés chez une femme de race Muhutu. Ann Soc Belge Med Trop 1956; 36:239-246.

8.-Tochilin VI, Grigorenko AA, Kosher SI, et al: Association of a generalized form of cysticercosis with carcinosarcoma of the thyroid gland. Klin Med Mosk 1987; 65:137-138 [en Ruso, con abstracto en Inglés].

9.- Hautecoeur P, Galllois PH, Brucher JM, et al: Association d'une cysticercose cebrale at d'une gliome multifocal: discussion des interactions. Rev Neurol (Paris) 1987; 43:844-849.

10.- Agapejev S, Alves A, Zanini MA, et al: Oligodendroglioma cistico e positividade das reaçoes para cisticercose: relato de caso. Arq Neuropsiquiat (Sao Paolo) 1992; 50:234-238.

11.- Del Brutto OH, Castillo PR, Mena IX, et al: Neurocysticercosis among patients with cerebral glioma. Arch Neurol 1997; 54:1125-1128.

12.- Escobar A: The pathology of neurocysticercosis. In: Palacios E, Rodriguez-Carbajal J, Taveras JM (eds). Cysticercosis of the central nervous system. Springfield, Charles C. Thomas, 1983; 27-54.

13.- Flisser A: Taenia solium cysticercosis: some mechanisms of parasite survival in immunocompetent hosts. Acta Leidensia 1989; 57:259-263.

14.- White AC, Tato P, Molinari JL: Host-parasite interactions in Taenia solium cysticercosis. Infect Agents Dis 1992; 1:185-193.

15.- Rolfs A, Muhlschlegel F, Jansen-Rosseck R, et al: Clinical and immunological follow-up study of patients with neurocysticercosis after treatment with praziquantel. Neurology 1995; 45:532-538.

16.- Dietrich PY, Walker PR, Saas P, et al: Central nervous system tumors and the immune system. In: Antel J, Birnbaum G, Hartung HP (eds). Clinical neuroimmunology. Oxford, Blackwell Science, 1998; 228-253.

17.- Montero R, Flisser A, Madrazo I, et al: Mutation at the HPRT locus in patients with neurocysticercosis treated with praziquantel. Mutation Research 1994; 305:181-188.

18.- Ryan P, Hurley SF, Johnson AM, et al: Tumours of the brain and presence of antibodies to Toxoplasma gondii. Int J Epidemiol 1993; 22:412-419.

19.- Hayashi K, Ohtsuki Y, Ikehara I, et al: Primary rhabdomyosarcoma combined with chronic paragonimiasis in the cerebrum: a necropsy case and review of the literature. Acta Neuropathol (Berlin) 1986; 72:170-177.

Del Editor

INVITACION A MANUSCRITOS

La revista **"ONCOLOGIA"** está dirigida a médicos afines al manejo de pacientes oncológicos. Se invita a los médicos a enviar artículos originales e inéditos que presenten conocimiento nuevo y relevante en el área de la Oncología. El editor estará gustoso de conversar con autores potenciales sobre tópicos o artículos a ser enviados para su publicación. Los manuscritos se aceptan en español (con abstracto en inglés) o en inglés. Las instrucciones para el autor aparecen en el número de diciembre de cada año o pueden ser solicitadas por escrito al Editor.

Dirija la correspondencia a:
Editor, Revista **"ONCOLOGIA"**
Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" ION-SOLCA
Avda. Pedro J. Menéndez Gilbert (junto a la ciudadela La Atarazana)
Apt. Postal No. (09-01) 5255 / 6 (09-01) 3623
Guayaquil - Ecuador

Teléfonos 288-088 Fax: (593-4) 293-366 / 287-151