



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

*CRIPTOCOCOSIS CEREBRAL:
ANÁLISIS DE CASOS EN 23 AÑOS DE AUTOPSIAS
EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO*

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

NEUROPATOLOGÍA

PRESENTA:

Dr. Mario Alfonso Reséndiz Morán

DIRECTOR DE TESIS
Dr. Juan E. Olvera Rabiela

ASESOR DE TESIS
Dra. Laura Chávez Macías



MÉXICO, D. F.

Julio 2007



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.

El dominarse a si mismo, la inteligencia y la riqueza, son cualidades divinas;

Esas virtudes se adquieren a través de la acción de la voluntad y con

irreductible devoción al Padre Eterno.

Dr. Avissai Alcántara Vázquez
Jefe de la Unidad de Patología y Profesor Titular del curso universitario de
especialización en Anatomía Patológica
Hospital General de México O.D.

Dr. Juan Eligio Olvera Rabiela
Profesor Titular del curso universitario de especialización en Neuropatología
Unidad de Patología
Hospital General de México O.D.

Dra. Laura G. Chávez Macías
Profesora Adjunta del curso universitario de especialización en Neuropatología
Asesora de Tesis
Unidad de Patología
Hospital General de México O.D.

Dr. Mario Alfonso Reséndiz Morán
Médico Residente de último grado del curso universitario de especialización en
Neuropatología
Unidad de Patología
Hospital General de México O.D.

ÍNDICE

| | |
|-------------------------|-------|
| Resumen..... | 5 |
| Marco teórico..... | 6-8 |
| Justificación..... | 9 |
| Hipótesis..... | 9 |
| Objetivos..... | 9 |
| Material y métodos..... | 10 |
| Resultados..... | 10-22 |
| Discusión..... | 23-25 |
| Conclusiones..... | 26 |
| Referencias..... | 27 |

RESUMEN

La criptococosis o torulosis es la enfermedad micótica que afecta más frecuentemente al sistema nervioso central (SNC). Su frecuencia se ha incrementado desde la década de los ochenta, sobre todo como infección oportunista en pacientes con SIDA. Se revisaron las autopsias efectuadas en el Hospital General de México entre los años 1980 y 2003, y se encontraron 29 casos con el diagnóstico de criptococosis cerebral. Se realiza una descripción de los hallazgos, así como una revisión de la literatura.

Palabras clave: Criptococosis, sistema nervioso central, inmunosupresión

SUMMARY

Cryptococcosis is the commonest mycotic disease of the central nervous system (CNS). Since 1980s the incidence of cases has elevated, mainly because of AIDS. The reports of autopsies made in the General Hospital of Mexico City between 1980 and 2003 were reviewed, and 29 cases of cerebral cryptococcosis were found. A description of clinical and pathological findings and a literature review are reported.

Key words: Cryptococcosis, central nervous system, immunosupresion

MARCO TEÓRICO

La criptococosis es la enfermedad micótica que afecta más frecuentemente al sistema nervioso central (SNC). Es producida principalmente por el hongo cosmopolita *Cryptococcus neoformans*, y aunque puede ser causada por otros agentes, la infección por otras especies en el humano es extremadamente rara.⁽¹⁾ *C. neoformans* es un hongo capsulado que fue descubierto hace más de 100 años al ser aislado de una muestra de jugo de durazno en Italia por Sanfelice y Brusckhe. Fue pocos años después de su descubrimiento que se estableció la nomenclatura actual del hongo como *Cryptococcus neoformans*, pasando por una gran variedad de nombres, incluyendo *Saccharomyces neoformans*, *Blastomyces neoformans*, *Cryptococcus hominis* y *Torula histolytica* ⁽¹⁾ Algunos sinónimos todavía empleados para la criptococosis cerebral son torulosis, blastomicosis europea y meningitis por torula. *C. neoformans* es una levadura ramificada que mide 5-20um de diámetro, cuenta con una cápsula polisacárida y crece en medio de cultivo a 37°C y a temperatura ambiente. *C. neoformans* está presente en la tierra y en las heces de aves. La criptococosis se presenta en todas las razas y es más común en varones. Algunas veces se desarrolla espontáneamente en individuos previamente sanos; sin embargo, en más del 85% de los casos se asocia con una enfermedad debilitante. Los factores predisponentes más comunes incluyen trastornos linfoproliferativos, alcoholismo, edad avanzada, desnutrición grave, terapia con corticosteroides, trasplante de órganos, enfermedades autoinmunes que afectan la colágena y SIDA. Los pacientes pueden manifestar signos y síntomas de meningitis subaguda o crónica. Los hallazgos clínicos más comunes suelen incluir: cefalalgia, alteraciones de los nervios craneales, edema de papila, ambliopía, estrabismo, diplopía, ptosis y sordera. Muchas de las características histopatológicas de la criptococosis pulmonar primaria fueron descritas por Baker y Haugen. Los primeros casos reportados se asociaron a pacientes con cáncer. En 1905, von Hansemann presentó el primer reporte de meningitis criptocócica.

La criptococosis cerebral ha aumentado su frecuencia desde la década de los ochenta, sobre todo como infección oportunista en pacientes con SIDA. ^(1,2) Aunque el pulmón es el sitio primario de localización y la infección pulmonar habitualmente es leve y asintomática, la afección del SNC es la forma más común de criptococosis extrapulmonar y con frecuencia es mortal. ⁽³⁾ Es a partir del pulmón que se presenta la diseminación hematógica hasta alcanzar las meninges y el líquido cefalorraquídeo (LCR), de donde invade el espacio subaracnoideo y el parénquima cerebral. ⁽¹⁻⁴⁾ Los síntomas y signos son muy variables y el curso clínico puede ser agudo, subagudo o crónico. ⁽⁵⁾ El aumento en los casos de infección por VIH/SIDA, cáncer y otras enfermedades que cursan con inmunosupresión, como diabetes mellitus, cuya incidencia en nuestro país es particularmente alta y va en ascenso, y la presencia de cáncer terminal en las últimas décadas, ha permitido que la criptococosis cerebral haya adquirido mayor trascendencia como una de las principales infecciones oportunistas en estos pacientes ^(1,6).

En la mayoría de los casos de criptococosis del SNC, las leptomeninges se engrosan y se opacan, particularmente en la cara basal del cerebro y cerebelo. Puede haber hidrocefalia en los casos crónicos. Las lesiones del parénquima semejan burbujas de jabón; y esta apariencia se relaciona con la gran cantidad de material capsular producido por los organismos en proliferación. Las lesiones se observan más comúnmente en las masas grises y el tálamo. Rara vez los cúmulos de hongos se agregan formando una lesión inflamatoria, un hallazgo conocido como criptococoma, aunque el infiltrado inflamatorio en la criptococosis suele ser escaso. Puede observarse inflamación granulomatosa en algunos casos. Los organismos pueden formar colonias pequeñas, generalmente alrededor de los vasos sanguíneos. Se tiñen débilmente con hematoxilina-eosina, pero pueden teñirse mejor con PAS, mucicarmina, azul alciano o con tinciones de plata metenamina ^(6, 7).

La criptococosis típicamente sigue una evolución constante, que varía de unas cuantas semanas hasta 6 meses. Son comunes los periodos de recaída y remisión en pacientes no tratados. El

fluconazol es el tratamiento de elección actual, aunque sigue utilizándose anfotericina B debido a su mayor espectro de acción⁽⁸⁾. Los cambios macroscópicos pueden ser mínimos. Sin embargo, en la mayoría de los casos las meninges están engrosadas y opacas. En los casos de infección particularmente florida, el gran número de microorganismos presentes da a la superficie de la muestra una consistencia viscosa. Rara vez se observan granulomas pequeños de 2-3mm de diámetro y similares a los que se encuentran en la meningitis tuberculosa. En algunos pacientes con SIDA, hay un exudado amarillo-grisáceo en los ventrículos y espacios perivasculares así como en las leptomeninges. La meningitis criptocócica subaguda o crónica produce fibrosis leptomeníngea y suele asociarse con hidrocefalia. Los criptococomas tienen una apariencia variable. Algunos son lesiones sólidas, gelatinosas o granulomatosas, mientras que otras parecen abscesos bacterianos⁽⁶⁾.

Las 2 formas principales de la infección en el SNC son meningitis, con o sin quistes parenquimatosos, y abscesos criptocócicos (criptococomas). En ambas formas de la enfermedad la infección primaria suele ser pulmonar. Las lesiones pulmonares generalmente se han resuelto antes de que haya manifestaciones de enfermedad neurológica. Aunque la enfermedad es más frecuente de la cuarta a la sexta décadas de la vida, la incidencia en niños parece estar aumentando⁽¹⁻³⁾. Los criptococomas son mucho menos comunes que la meningitis criptocócica y suelen presentarse en pacientes que no están inmunocomprometidos. Sólo en casos excepcionales, los criptococomas y la meningitis criptocócica se presentan al mismo tiempo⁽⁴⁾.

JUSTIFICACIÓN

La presencia de trastornos que cursan con inmunosupresión ha aumentado su incidencia en nuestro país en las últimas décadas. La presencia principalmente de VIH/SIDA, ha permitido que enfermedades como la tuberculosis y otros padecimientos infecciosos continúen siendo un grave problema de salud que complica el trastorno subyacente, y en muchas ocasiones, conduce a la muerte de quienes los padecen. La criptococosis del sistema nervioso central constituye una de las infecciones oportunistas más frecuentes en este tipo de pacientes, siendo letal en muchos de los casos.

HIPÓTESIS

- La principal enfermedad asociada actualmente con la presencia del criptococosis del sistema nervioso central es VIH/SIDA
- La principal forma de presentación de la criptococosis del sistema nervioso central es la meníngea

OBJETIVOS

- Identificar y describir las principales características morfológicas *postmortem* de la criptococosis del sistema nervioso central
- Describir las condiciones clínicas y epidemiológicas asociadas con la presencia de criptococosis en el sistema nervioso central
- Correlacionar los hallazgos con los reportados en la literatura

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo revisando las características de los casos de criptococosis cerebral encontrados en 17,431 autopsias efectuadas en la unidad de patología del Hospital General de México entre los años 1980 y 2003. En los reportes se analizaron factores como frecuencia por grupo de edad, manifestaciones clínicas principales, tiempo de evolución, serología de VIH, tratamiento, factores predisponentes, presencia de enfermedades relacionadas con inmunosupresión, causa de muerte, así como los hallazgos neuropatológicos de las lesiones encontradas en cada caso.

RESULTADOS

Se documentaron 29 casos de criptococosis cerebral. La edad promedio fue de 41 años, con un intervalo de 16-83 años. Dieciocho de los casos (62.1%) se presentaron entre el 3º y 5º decenios de la vida. Se observaron 18 casos en hombres (62%) y 11 casos en mujeres (38%), con una relación de 1.7:1 (figura 1)

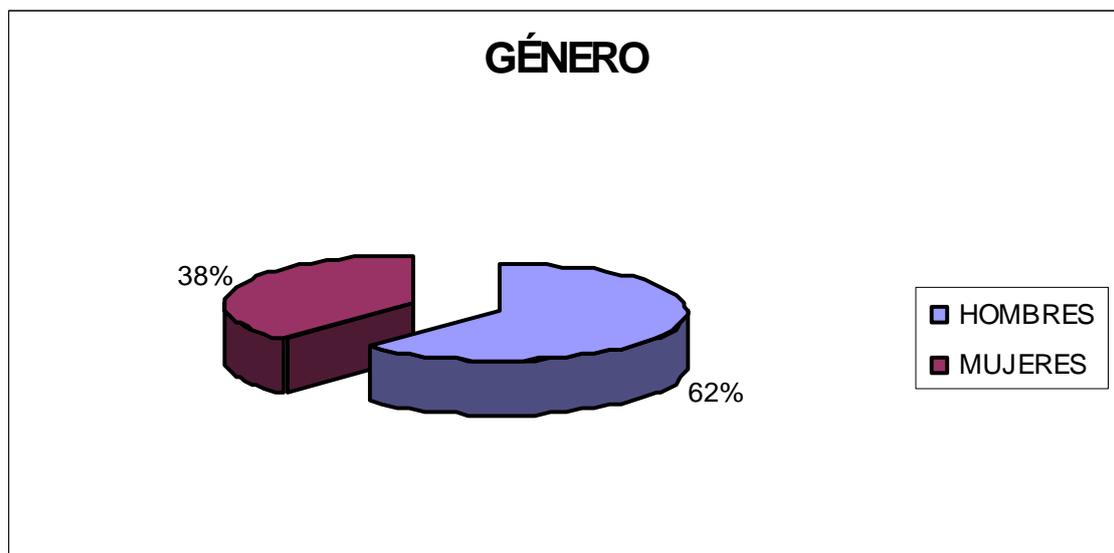


Figura 1

En relación a la forma clínica de presentación, tres casos mostraron síntomas inespecíficos al ingreso y el diagnóstico fue un hallazgo de autopsia. Todos los casos presentaron meningitis por

criptococo, y no se observaron criptococomas en ninguno de ellos. Catorce casos (48%) presentaron criptococosis generalizada, con una evolución subaguda y con mala respuesta al tratamiento con anfotericina B (figura 2).

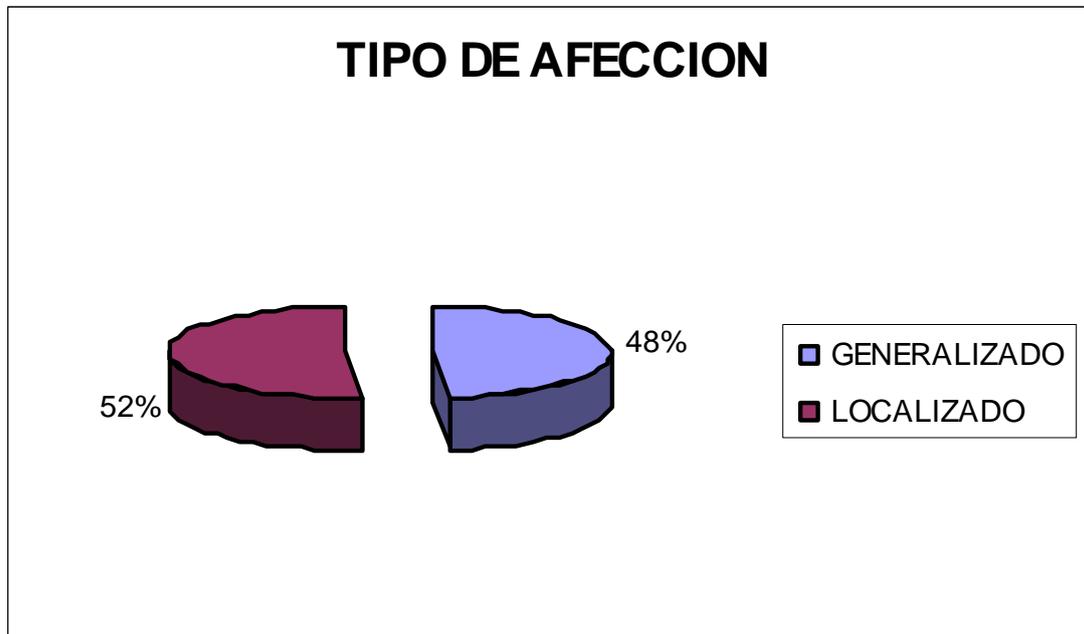


Figura 2

La cefalalgia fue el síntoma inicial y constante en la mayoría de los enfermos (24 casos - 83%) (Figura 3).

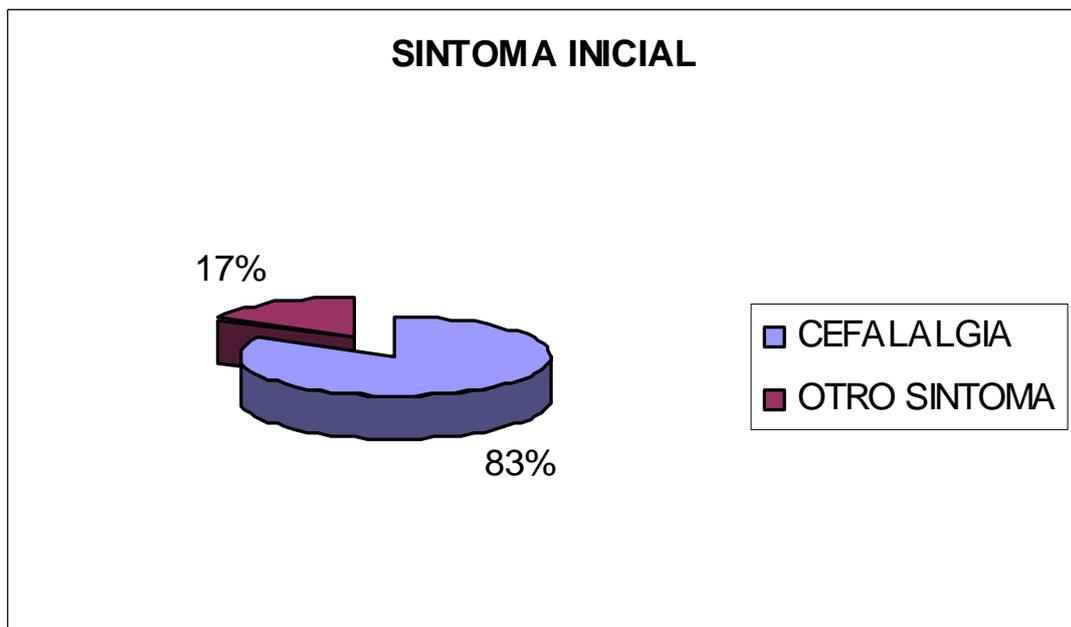


Figura 3

Las manifestaciones clínicas por orden de frecuencia fueron: cefalalgia (29 casos – 100%), síndrome meníngeo y papiledema (10 casos – 35%), alteraciones del estado de despierto (9 casos – 31%), alteraciones motoras y sensitivas (6 casos – 21%), y fiebre (6 casos – 21%) (Figura 4).

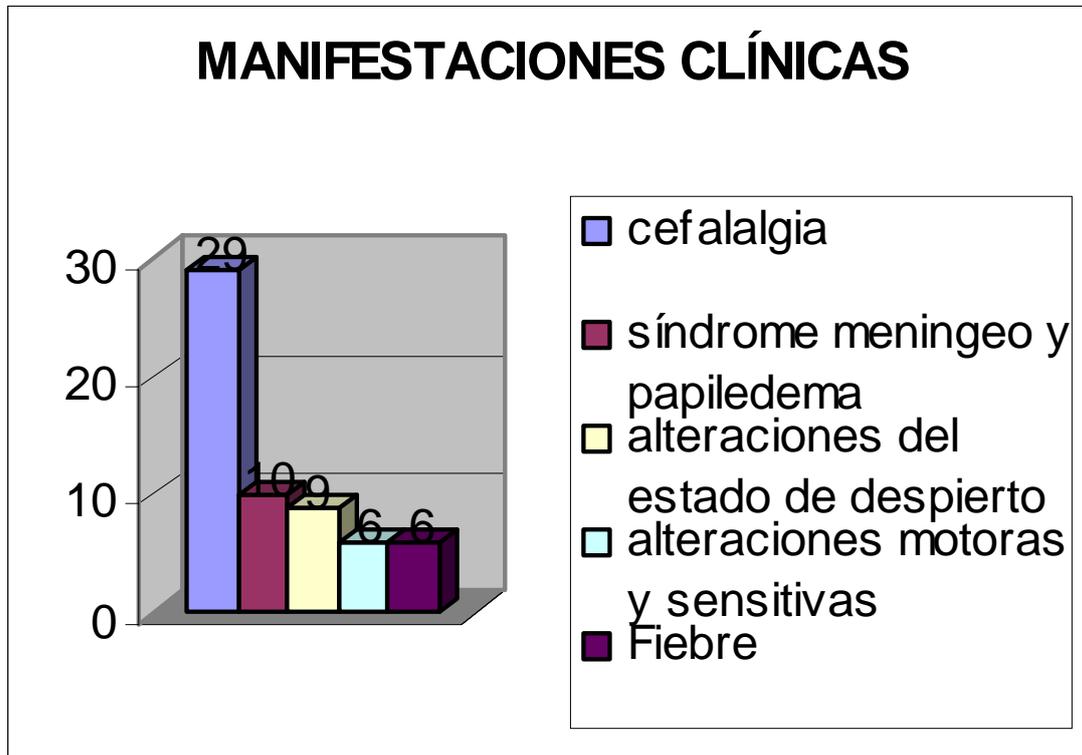


Figura 4

El tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el fallecimiento fluctuó entre 5 y 60 días, con un promedio de 18 días. En cuanto a la forma de evolución, se encontró la forma aguda en 8 casos (28%), la subaguda en 15 casos (51%) y la forma crónica en 6 (21%) (Figura 5).

FORMA DE EVOLUCIÓN CLÍNICA

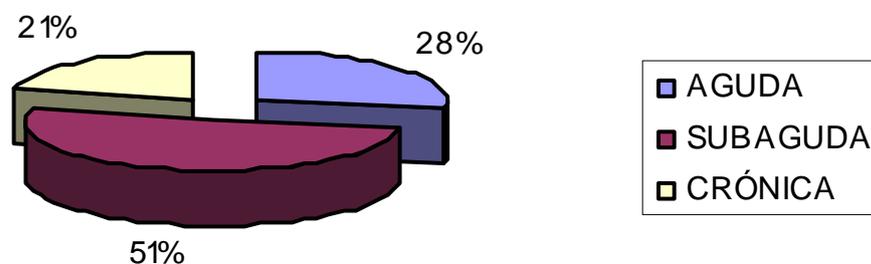


Figura 5

Se encontró que en 23 de los 29 casos había alguna enfermedad debilitante subyacente y en 6 de ellos no se logró identificar ningún factor predisponente. Once de los casos (38%) se asociaron con la presencia de SIDA (tabla 1 y figura 6).

| Número de casos | Enfermedad asociada |
|-----------------|-------------------------------|
| 11 | SIDA |
| 2 | Carcinomas |
| 2 | Lupus eritematoso |
| 2 | Cirrosis hepática |
| 1 | Carcinoma y diabetes mellitus |
| 2 | Diabetes mellitus |
| 2 | Artritis reumatoide |
| 1 | Enfermedad de Parkinson |
| 1 | Glomerulonefritis crónica |
| 1 | Brucelosis y fiebre tifoidea |
| 1 | Leucemia |
| 3 | Sin enfermedad predisponente |

Tabla 1. Condiciones predisponentes asociadas

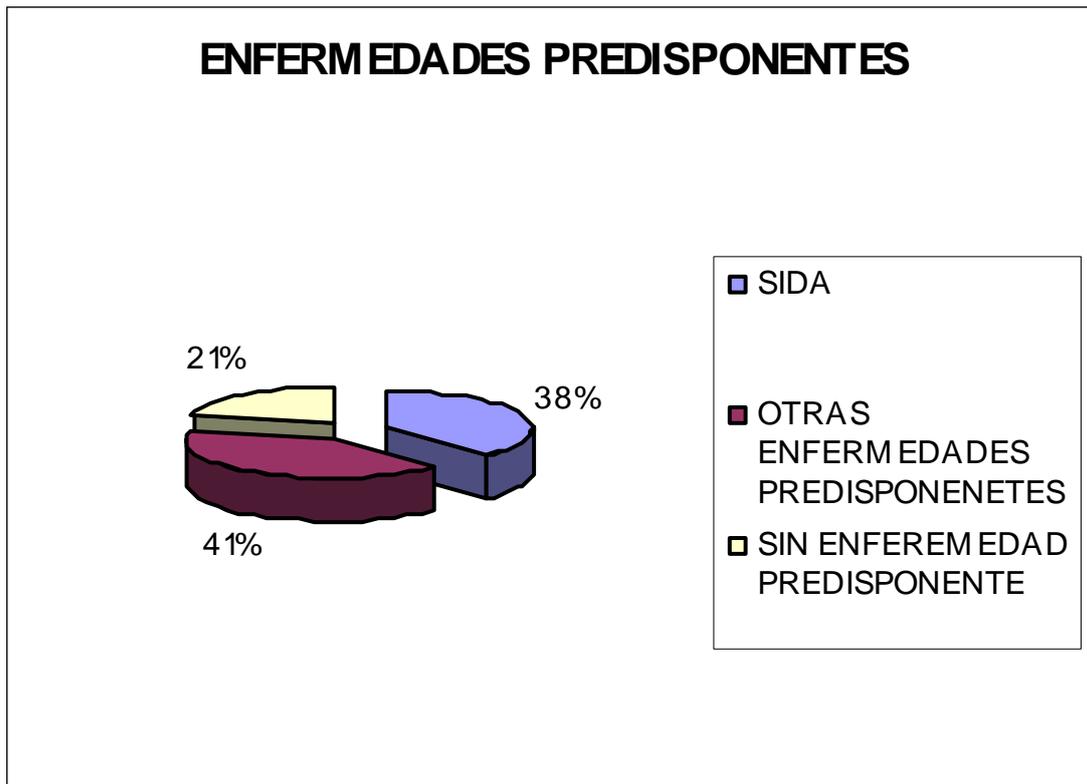


Figura 6

La principal causa de muerte fue la criptococosis generalizada (15 casos - 52%). Otras causas de fallecimiento encontradas fueron: insuficiencia renal (probablemente secundaria al uso de anfotericina B), neumonía de focos múltiples, desequilibrio hidroelectrolítico y hemorragia pulmonar masiva (tabla 2 y figura 7).

| Número de casos | Causa de muerte |
|-----------------|-----------------------------|
| 15 | Criptococosis generalizada |
| 6 | Insuficiencia renal crónica |
| 5 | Neumonía de focos múltiples |
| 1 | Cirrosis hepática |
| 1 | Hemorragia pulmonar |
| 1 | Infarto pulmonar |

Tabla 2.

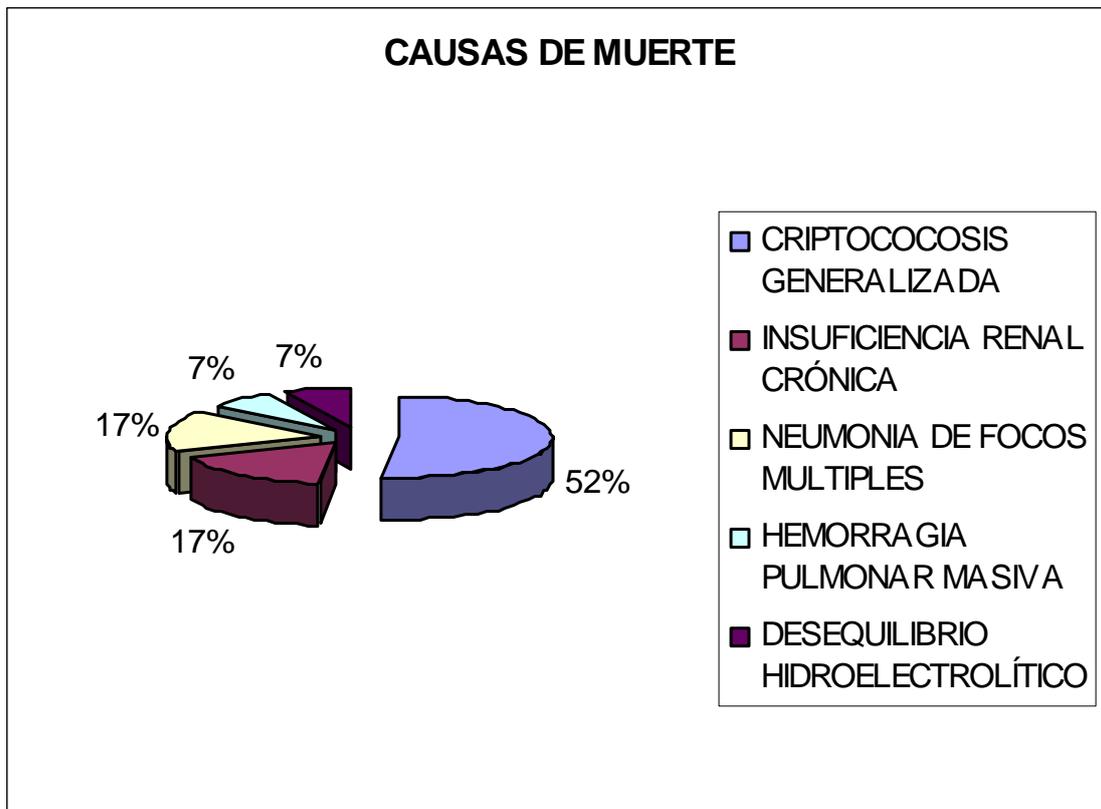


Figura 7

Solo 19 de los 29 casos (68%) recibieron tratamiento con anfotericina B, 6 casos (21%) recibieron tratamiento con otros agentes antimicóticos como miconazol e itraconazol y el resto (11%) al no tener un diagnóstico clínico no recibieron tratamiento antimicótico (figura 8)

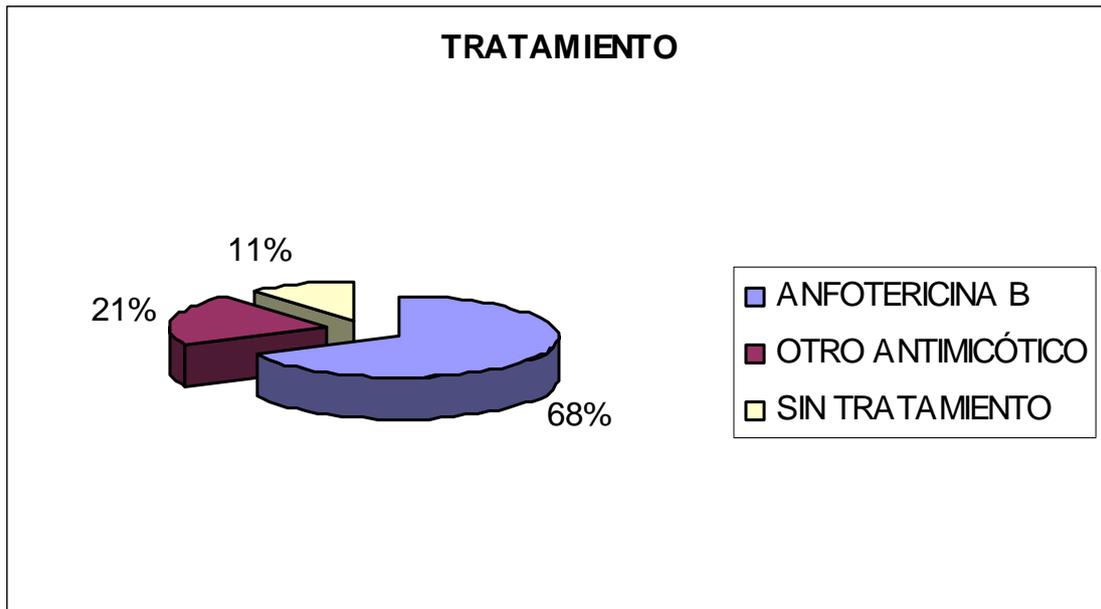


Figura 8

El aspecto macroscópico es característico. En todos los casos las leptomeninges se observaron gruesas y opacas, particularmente en la cara ventral del cerebro y cerebelo. La superficie tiene aspecto viscoso y al tacto es resbalosa (figura 9).

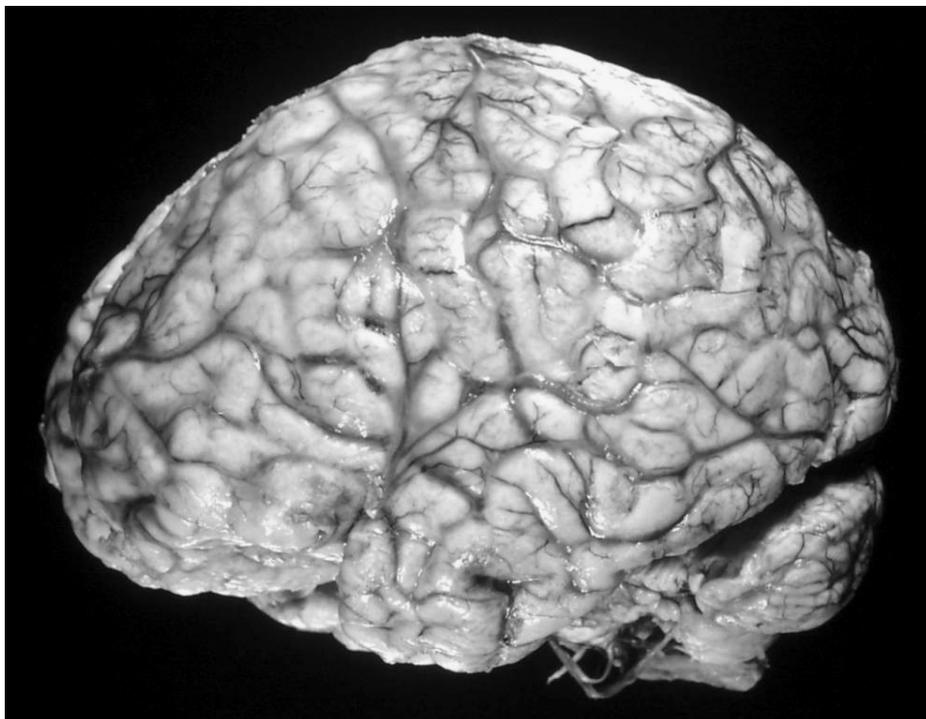


Fig. 9. Cara dorsolateral del encéfalo que muestra opacidad en la aracnoides

De igual manera, en todos los casos se observaron lesiones perivasculares que semejan “burbujas de jabón” en el parénquima; este aspecto correlaciona con la gran cantidad de material capsular producido por los organismos en proliferación. Las lesiones se observan más comúnmente en las masas grises y el tálamo (figuras 10, 11, 12 y 13)

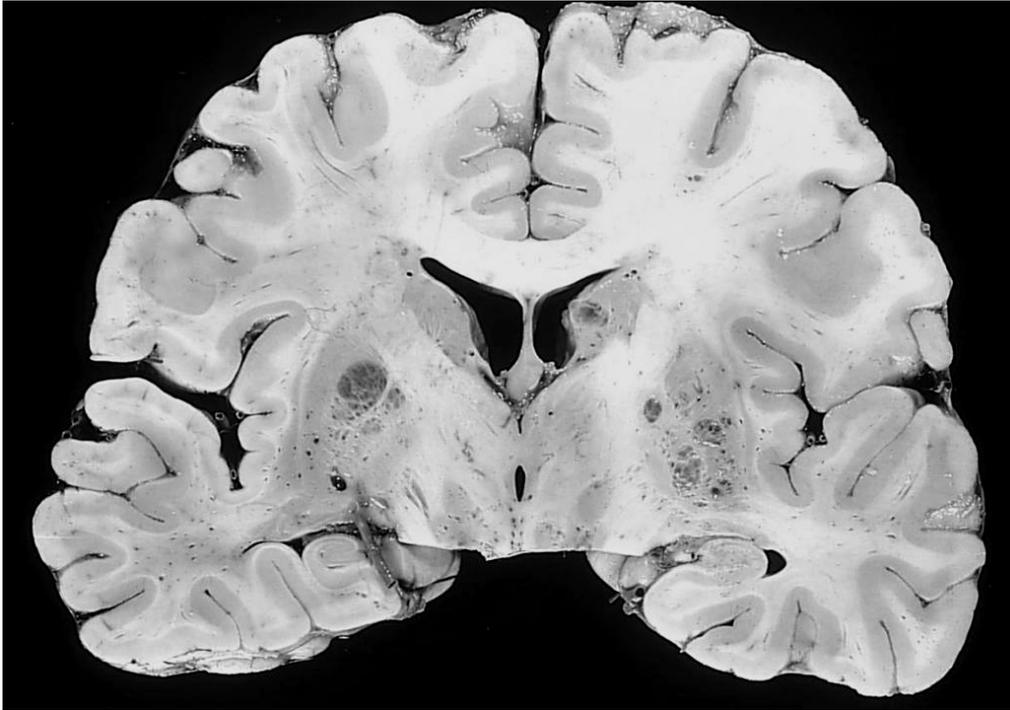


Figura 10

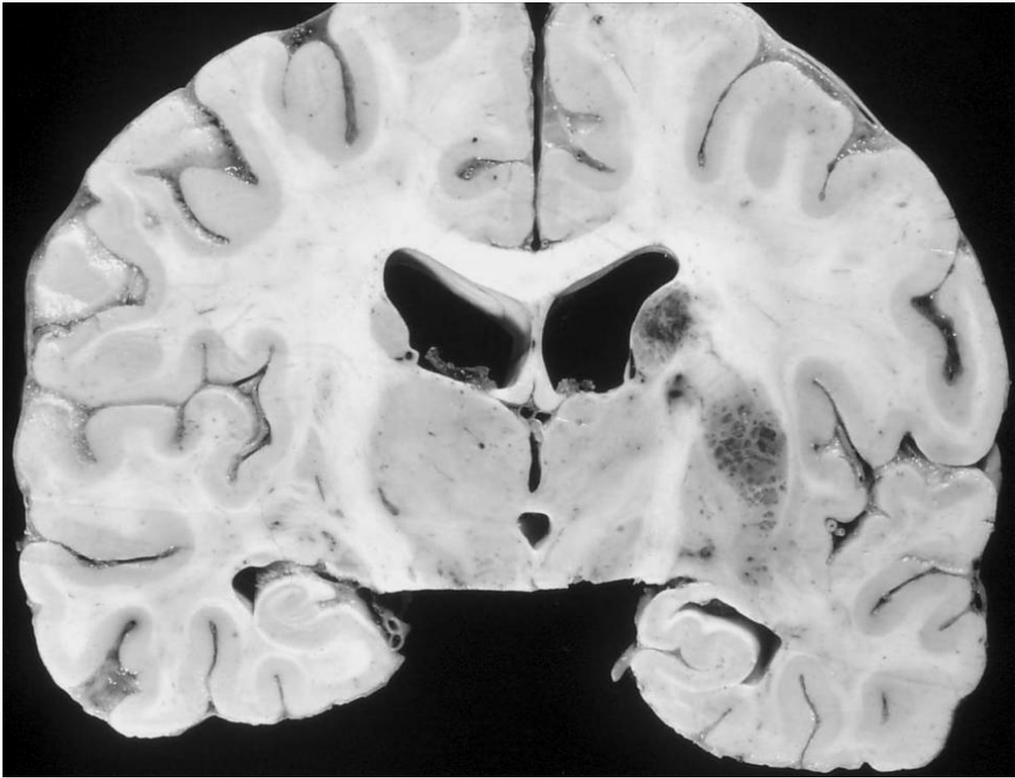


Figura 11

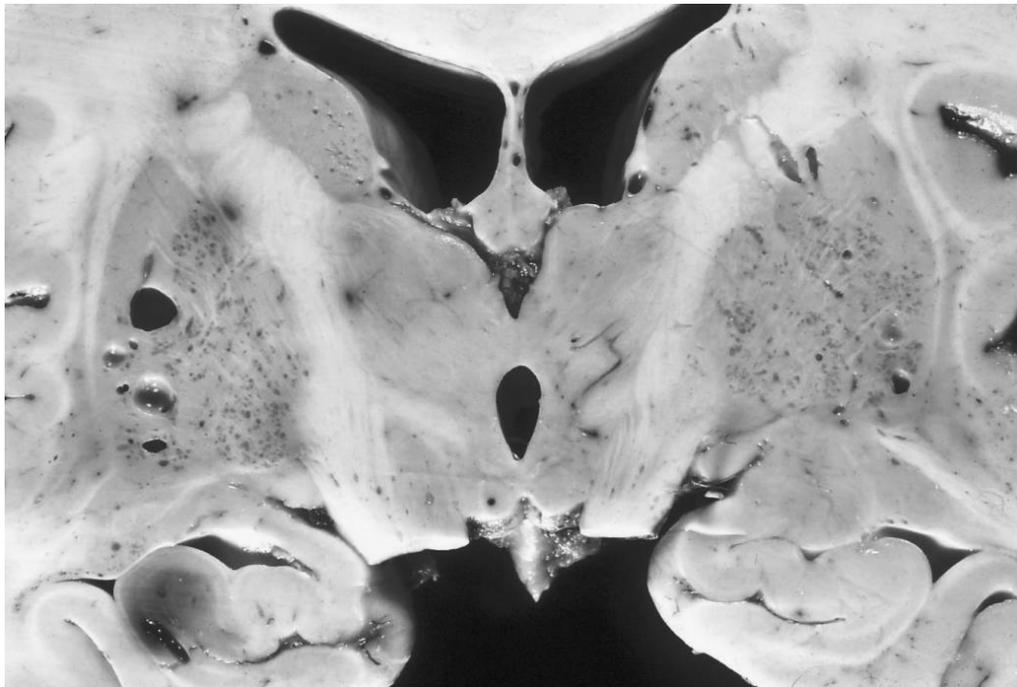


Figura 12

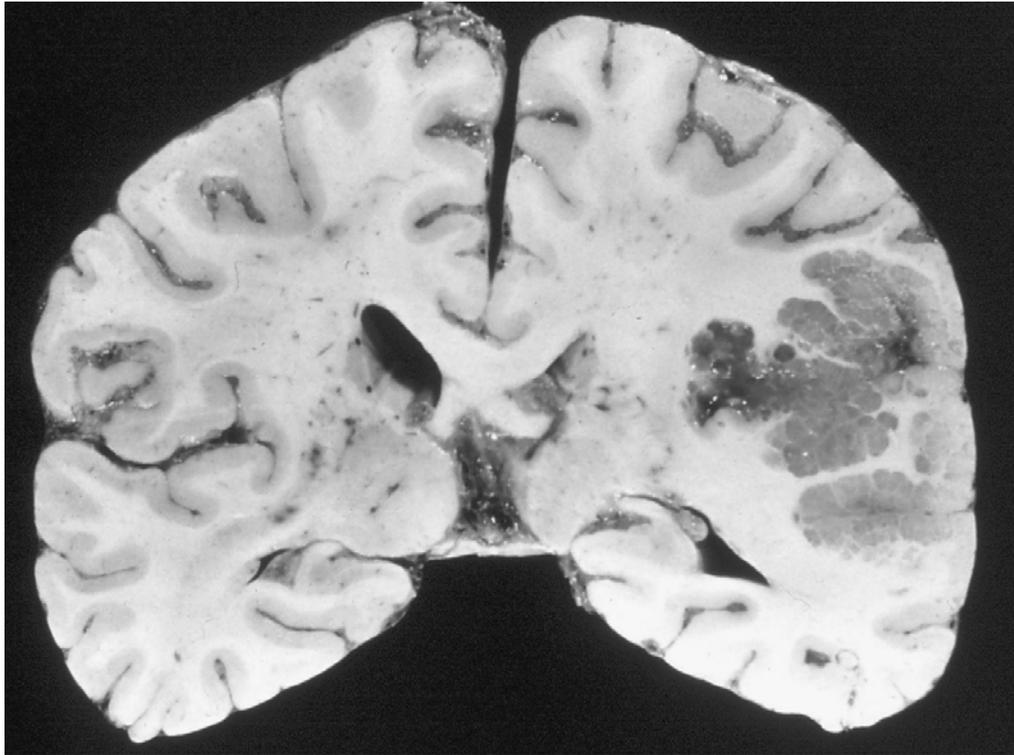


Figura 13

Rara vez los cúmulos de hongos se agregan formando una lesión inflamatoria, un hallazgo conocido como criptococoma. Algunos criptococomas son lesiones sólidas, gelatinosas o granulomatosas, mientras que otras parecen abscesos bacterianos. Pueden presentarse en las meninges, parénquima cerebral, adyacente a las superficies endimarias, o en los plexos coroides. En el estudio efectuado no se encontró ningún caso de criptococoma.

En cuanto a la microscopía, el infiltrado inflamatorio en la criptococosis suele ser escaso. Puede observarse inflamación granulomatosa en algunos casos. Los organismos pueden formar colonias pequeñas, generalmente alrededor de los vasos sanguíneos (figuras 14 y 15)

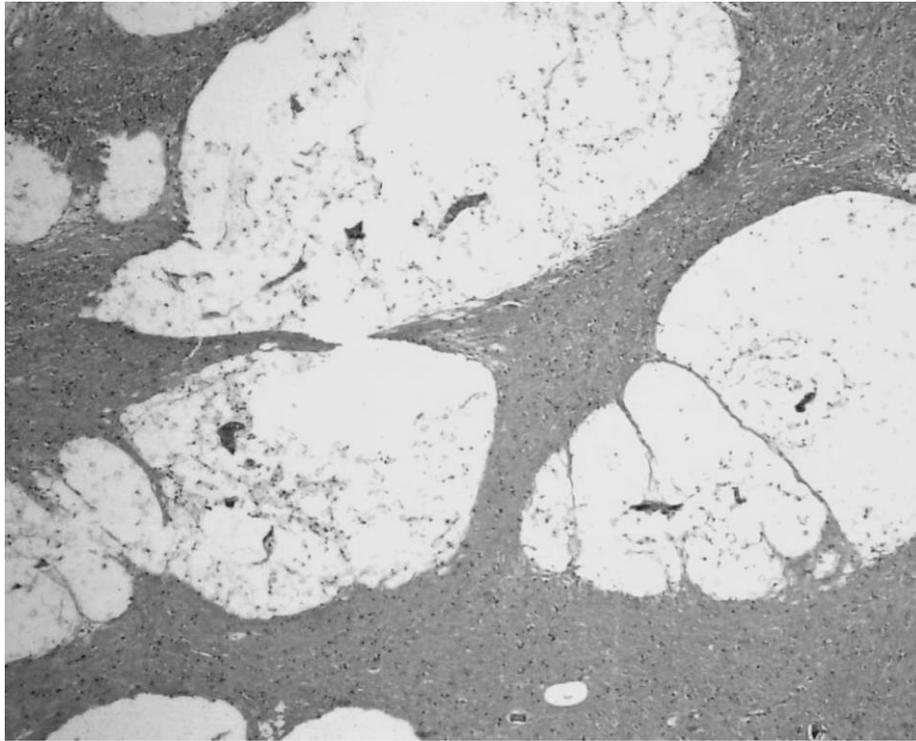


Figura 14

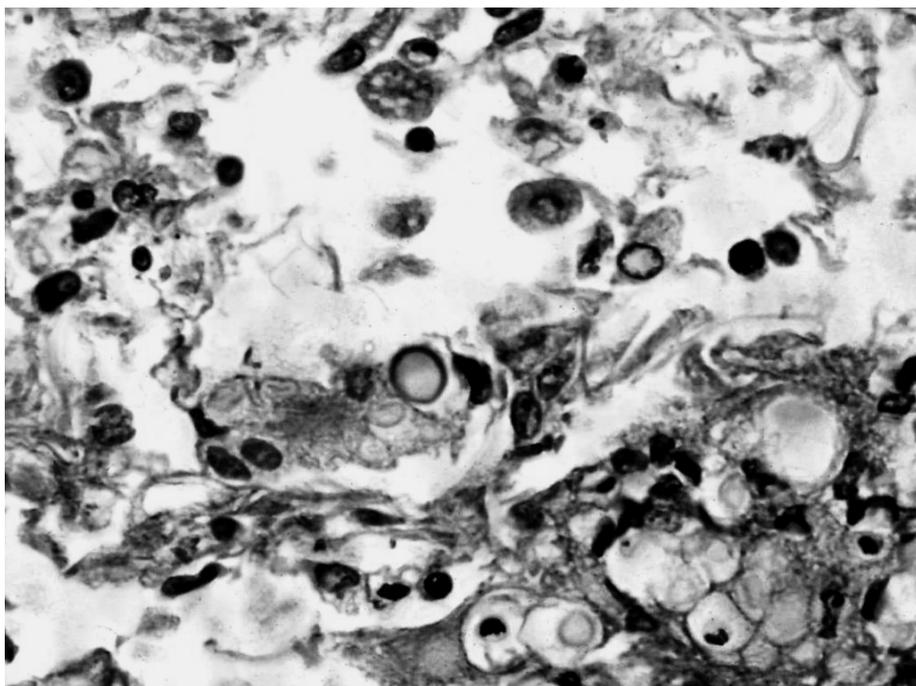


Figura 15

La mucicarmina es una tinción de elección para evidenciar a los microorganismos (figura 16) y en el líquido cefaloraquídeo, los microorganismos se evidencian fácilmente por medio de una tinción de tinta china (figura 17)

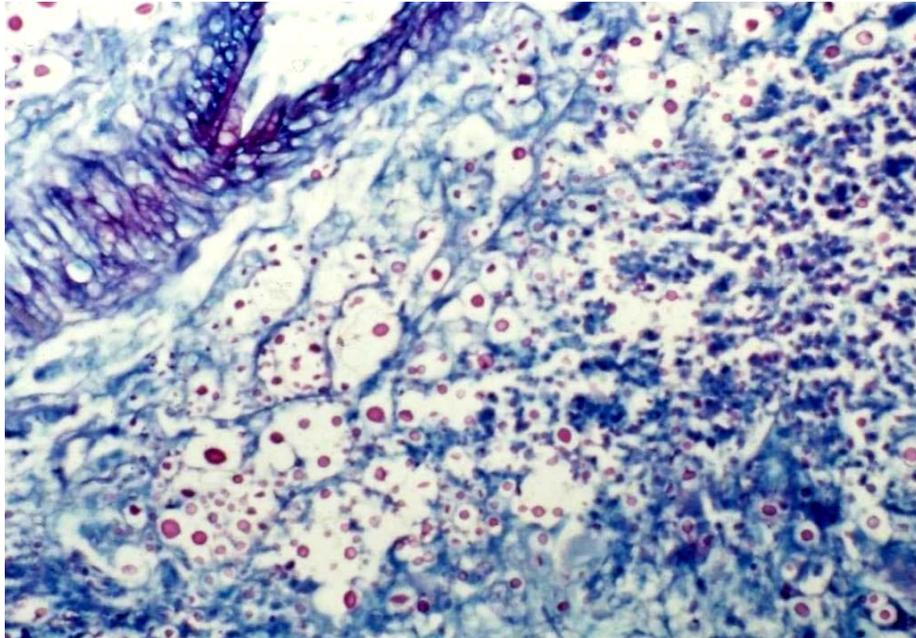


Figura 16

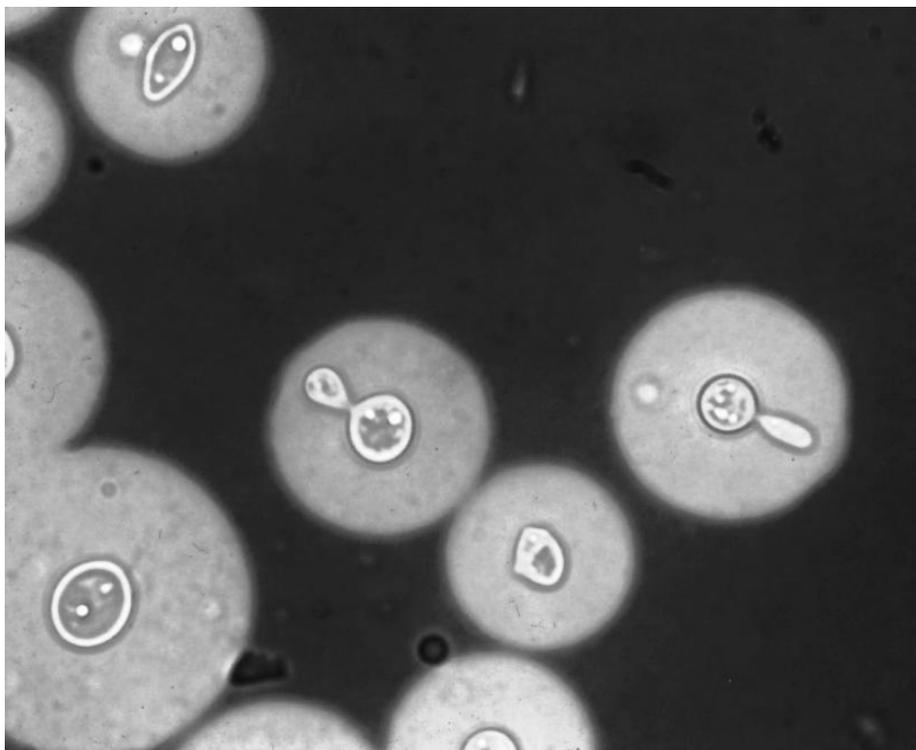


Figura 17

En un caso de efectuó microscopía electrónica y se encontró al microorganismo intracelular con una cápsula gruesa que evita la acción enzimática macrofágica (figura 18).

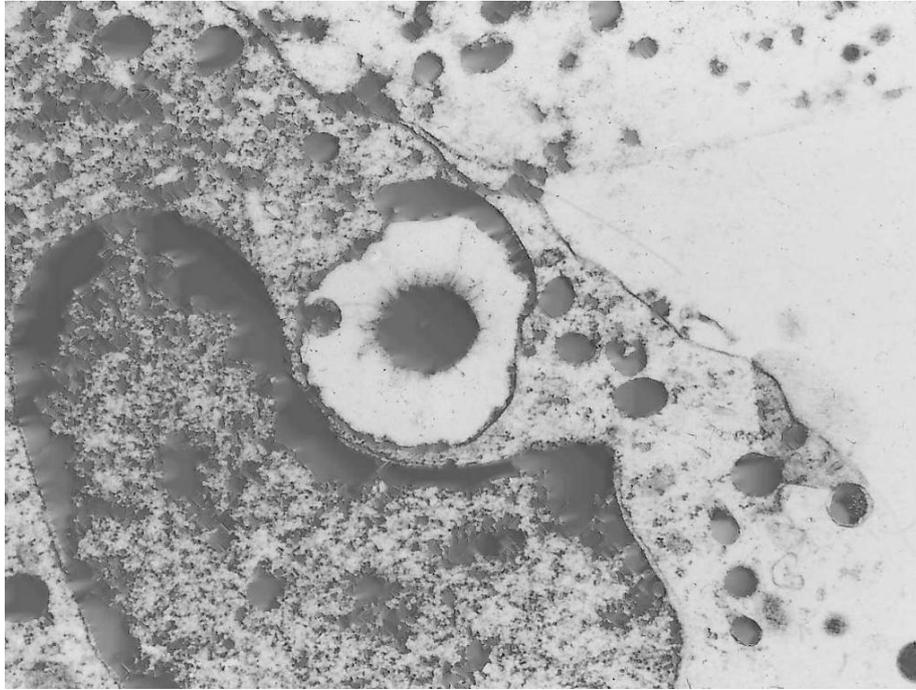


Figura 18

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Como se puede observar, en este estudio sólo se encontraron 29 casos de criptococosis en el SNC en un lapso de 23 años, lo cual habla de que a pesar de ser la infección micótica más frecuente a nivel cerebral, en general es poco frecuente el padecimiento en este medio.

En esta serie hubo un ligero predominio de casos en varones y personas entre el tercer y quinto decenios, lo cual concuerda con los datos informados en la literatura. Algunos estudios han informado un predominio en varones con una relación 2:1 y hasta 4:1 en pacientes con SIDA (8). La criptococosis puede ocurrir en cualquier edad, aunque muchas series informan que la mayor parte de los casos se registran entre los 20 y 60 años, como en nuestro estudio. La prevalencia en niños es del 1% en comparación con la de los adultos, que es 10 veces mayor. Se ha descrito como causa probable la menor exposición de los menores a fuentes ambientales y a la realización de actividades ocupacionales de riesgo (2).

Las manifestaciones clínicas más comunes fueron cefalalgia y síndrome meníngeo. En todos los casos, la estancia hospitalaria fue breve y la evolución hacia la muerte fue rápida.

La existencia concomitante de enfermedades y tratamientos que deterioran los mecanismos inmunes predispone a la infección diseminada por criptococo. Antes del surgimiento del SIDA, los principales factores de riesgo solían ser tratamientos inmunosupresores relacionados con el trasplante de órganos, las neoplasias malignas (particularmente trastornos linfoproliferativos), leucemias, lupus eritematoso sistémico y sarcoidosis. Desde el año 1981, el factor de riesgo más importante es la infección por VIH. La prevalencia de criptococosis a nivel mundial es de aproximadamente 5-10%, y en algunos países de África central se ha reportado hasta un 30% (8). Asimismo, del total de pacientes con criptococosis, el 55% - 86% de los casos corresponden a pacientes portadores de VIH.

De acuerdo con los datos encontrados en nuestra serie, en casi el 90% de los casos se demostró la existencia de una enfermedad debilitante asociada. La infección por VIH/SIDA fue el factor predisponente más frecuentemente asociado a la presencia de criptococosis en el SNC (11 casos - 38%).

Es extremadamente raro que ocurra esta enfermedad en personas inmunocompetentes. En nuestra serie solo en 3 casos (10.3%) no se pudo hallar un factor predisponente.

La criptococosis pulmonar no presenta manifestaciones típicas y en la mayoría de los casos resulta asintomática y puede remitir sin tratamiento ⁽⁹⁾. Cuando aparecen síntomas, suelen ser de inespecíficos y de intensidad variable. Dentro del cuadro clínico se han descrito tos, fiebre, dolor pleural, malestar general y pérdida de peso. Aún cuando la forma diseminada es rara, la criptococosis diseminada fue la causa principal de muerte en nuestra serie (15 casos - 51.7%).

Lo anterior puede deberse al hecho de que al no haber sintomatología de gravedad, los pacientes no acuden al médico en etapas iniciales, o bien, no son diagnosticados de manera correcta, al ser una enfermedad poco frecuente. Si a esto aunamos el hecho de que la mayor prevalencia de casos se presentó en habitantes de zonas rurales, donde el acceso a servicios de salud y la calidad de vida son menores, no es de extrañarse los hallazgos encontrados⁽⁸⁾.

Aunque la mayoría de los pacientes fueron tratados con anfotericina B, en casi todos los casos se presentó enfermedad diseminada y la muerte. En algunos casos, el fallecimiento se debió indirectamente a la nefrotoxicidad aguda, un efecto secundario frecuentemente asociado al uso de anfotericina B (hasta 80%), y en otros casos, al daño renal crónico secundario principalmente a diabetes mellitus de larga evolución. Sólo en 3 casos, la criptococosis fue un hallazgo de autopsia, sin haberse encontrado datos clínicos. En 19 de los 23 casos documentados, se utilizó anfotericina B, y en 5 de los 19 casos tratados (26%), el fallecimiento se asoció directamente a la terapéutica empleada., lo cual es inferior a los datos reportados en la literatura ⁽²⁾.

Las lesiones macroscópicas encontradas fueron características (“burbujas de jabón” en masas grises y tálamo, principalmente) y correspondieron en todos los casos a meningitis criptocócica. Microscópicamente los organismos se tiñeron con PAS, Grocott y mucicarmin. En ninguno de los casos se identificó la presencia de criptocomas en el SNC.

CONCLUSIONES

- La criptococosis del sistema nervioso central representa la segunda causa de infecciones oportunistas en pacientes con VIH/SIDA, sólo después de la neumonía por *Pneumocystis carinii*
- La enfermedad subyacente que cursa con inmunosupresión más frecuente encontrada en estos casos, sigue siendo VIH/SIDA, seguida de neoplasias malignas y diabetes mellitus
- La afección meníngea es la forma más frecuentemente encontrada en nuestro entorno. Al parecer la presencia de criptococomas no es habitual en nuestro medio, tal vez debido al inicio del tratamiento antimicótico y al uso de fármacos inmunosupresores que disminuyen la respuesta inflamatoria
- Existe un leve predominio del padecimiento en varones, en habitantes de zonas rurales principalmente, lo que apunta hacia un factor de riesgo de tipo ocupacional e indica la correlación con un menor nivel de vida.
- Los hallazgos encontrados en el estudio, en términos generales, son compatibles con los reportados en la literatura mundial.

REFERENCIAS

1. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS. 100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8 (4): 515-48.
2. Fernández-Concepción O, Fernández-Novales C, Ariosa-Acuña MC, Fernández-Novales J. Caracterización de un grupo de pacientes con criptococosis del sistema nervioso central. *Rev Neurol* 2003; 36 (4): 316-21.
3. Pappalardo M, Melhem M. Cryptococcosis: a review of the brazilian experience for the disease. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2003; 45 (6): 299-305.
4. Graham. DI, Lantos PL. Greenfield's neuropathology, 7th edition. London; Edward Arnold Publisher. 2002. II pp 133, 137-8, 198.
5. Okazaki H. Fundamentals of neuropathology, 2nd edition. New York; Igaku-Shoin Medical Publishers. 1989. pp
6. Ellison D, Love S. Neuropathology. A reference text of CNS pathology. 2nd edition. Mosby. London 2004. pp 307, 310, 357-60.
7. Prayson RA. Neuropathology. Foundations in diagnostic pathology. Pennsylvania; Elsevier; 2005. pp 301-2.
8. Bonifaz A. Micología médica básica. México; Méndez editores; 2^a ed; 2000. pp. 331-44
9. Kumar V, Abbas A, Fauto N. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. Elsevier; 7^a ed; 2005. pp. 403-4.