

## Cryptococcosis cerebral: análisis de 29 casos en 23 años de autopsias en el Hospital General de México

Mario Alfonso Reséndiz Morán,\* Georgina Velázquez González,\* Jorge Pérez Espinosa,\* Laura Chávez Macías,\* Juan E. Olvera Rabiela\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la frecuencia de la criptococosis, una enfermedad micótica que afecta más a menudo al sistema nervioso central, ha aumentado desde la década de 1980, sobre todo como infección oportunista en pacientes con SIDA.

**Objetivo:** revisar las autopsias efectuadas en el Hospital General de México de 1980 a 2003, describir los hallazgos y revisar la bibliografía.

**Material y método:** se realizó un estudio descriptivo en el que se revisaron las características de los casos de criptococcosis cerebral de 17,431 autopsias efectuadas en la Unidad de Patología del Hospital General de México de 1980 a 2003. Se analizaron factores como: frecuencia por grupo de edad, manifestaciones clínicas principales, tiempo de evolución, serología del VIH, tratamiento, factores que predisponen, enfermedades relacionadas con inmunodepresión y causa de muerte, así como los hallazgos neuropatológicos de las lesiones.

**Resultados:** hubo 29 casos de criptococcosis cerebral. La edad promedio fue de 41 años (16 a 83 años); 18 (62.1%) aparecieron entre el tercer y quinto decenios de la vida; 18 casos eran hombres (62%) y 11 mujeres (38%), con una relación de 1.7:1. En tres casos hubo síntomas inespecíficos al ingreso y el diagnóstico fue un hallazgo de autopsia, todos tuvieron criptococcosis, y no se observaron criptoccocomas. Catorce casos (48%) tuvieron criptococcosis generalizada, con evolución subaguda y mala respuesta al tratamiento con amfotericina B.

**Conclusiones:** la criptococcosis del sistema nervioso central es la segunda causa de infecciones oportunistas en pacientes con VIH-SIDA, la afección meníngea es la forma más frecuente en México.

**Palabras clave:** criptococcosis, sistema nervioso central, inmunodepresión.

### ABSTRACT

**Background:** Frequency of cryptococcosis, a mycotic disease that mostly affects central nervous system, has risen since 1980 decade, mainly as opportunistic infection in patients with AIDS.

**Objective:** To review autopsies practiced in Hospital General de México since 1980 till 2003, and describe findings and review literature.

**Material and method:** Descriptive study to review cerebral cryptococcosis cases characteristics in 17,431 autopsies practiced at pathology unit in Hospital General de Mexico from 1980 to 2003. Age group frequency, main clinical manifestations, evolution time, HIV serology, treatment, risk factors, immunosuppression related diseases, death causes, and neuropathological injuries findings were analyzed.

**Results:** Twenty-nine cases with cerebral cryptococcosis. Mean age was 41 years old (16 to 83); 18 (62.1%) appearing between third to fifth decade of live; 18 (62%) were male and 11 (38%) female, with a relation of 1.7:1. Three cases had unspecific symptoms at the admission and diagnose was an autopsy finding. All of them with cryptococcosis, and without cryptococcoma. Fourteen cases (48%) had systemic cryptococcosis with subacute evolution and poor response to amphotericine B treatment.

**Conclusions:** Central nervous system cryptococcosis is the second opportunistic infection cause in HIV/AIDS patients. Meningeal condition is the most frequent in Mexico.

**Key words:** Cryptococcosis, central nervous system, immunosuppression.

\* Unidad de patología, Hospital General de México, Facultad de Medicina de la UNAM.

Correspondencia: Dr. Juan E. Olvera Rabiela. Unidad de patología. Hospital General de México. Dr. Balmis 148, colonia Doctores, CP 06720, México, DF. E-mail: laurachm@prodigy.net.mx  
Recibido: junio, 2008. Aceptado: junio, 2008.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

**L**a criptococcosis es la enfermedad micótica que más a menudo afecta al sistema nervioso central. Se debe sobre todo al hongo cosmopolita *Cryptococcus neoformans*, y aunque puede ser ocasionada por otros agentes, la infección por otras especies en el humano es extremadamente rara.<sup>1</sup> *C. neoformans* es un hongo capsulado descubierto hace más de

100 años, Sanfelice y Bruschke lo aislaron de una muestra de jugo de durazno, en Italia. Pocos años después de su descubrimiento se le dio la nomenclatura actual de *Cryptococcus neoformans*, que tuvo gran variedad de nombres: *Saccharomyces neoformans*, *Blastomyces neoformans*, *Cryptococcus hominis* y *Torula histolytica*.<sup>1</sup> Aún se utilizan algunos sinónimos como: torulosis, blastomicosis europea y meningitis por torula para referirse a la criptococosis cerebral. *C. neoformans* es una levadura ramificada que mide 5 a 20 $\mu$  de diámetro, tiene una cápsula polisacárida y crece en medio de cultivo a 37 °C y a temperatura ambiente. *C. neoformans* se encuentra en tierra y heces de aves.

Muchas de las características histopatológicas de la criptococosis pulmonar primaria fueron descritas por Baker y Haugen. Los primeros casos fueron hallados en pacientes con cáncer. En 1905, von Hansemann publicó el primer informe de meningitis cripcococólica.

La criptococosis cerebral ha aumentado su frecuencia desde el decenio de 1980, sobre todo como infección oportunista en pacientes con SIDA.<sup>1,2</sup> Aunque el pulmón es el sitio primario de localización y la infección pulmonar habitualmente es leve y asintomática, la afección del sistema nervioso central es la forma más común de criptococosis extrapulmonar y con frecuencia es mortal.<sup>3</sup> A partir del pulmón se origina la diseminación hematogena hasta alcanzar las meninges y el líquido cefalorraquídeo, de donde invade el espacio subaracnoideo y los espacios perivasculares de arterias perforantes.<sup>1-4</sup> Los síntomas y signos son muy variables y el curso clínico puede ser agudo, subagudo o crónico.<sup>5</sup> El aumento en los casos de infección por VIH-SIDA, cáncer y otras enfermedades que cursan con inmunodepresión, como diabetes mellitus, cuya frecuencia en nuestro país es particularmente alta y va en ascenso, y la existencia de cáncer terminal en las últimas décadas, ha hecho que la criptococosis cerebral haya adquirido mayor importancia como una de las principales infecciones oportunistas en estos pacientes y es mortal en muchos casos.<sup>1-7</sup>

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo en el que se revisaron 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 informes se analizaron varios facto-

res, como: frecuencia por grupo de edad, manifestaciones clínicas principales, tiempo de evolución, serología del VIH, tratamiento, factores predisponentes, existencia de enfermedades relacionadas con inmunosupresión, causa de muerte, así como los hallazgos neuropatológicos de las lesiones.

## RESULTADOS

Se comprobaron 29 casos de criptococosis cerebral. La edad promedio fue de 41 años, con un intervalo de 16 a 83 años. Dieciocho de los casos (62.1%) entre el tercero y quinto decenios de la vida; 18 casos fueron hombres (62%) y 11 mujeres (38%), con una relación de 1.7:1.

*Forma clínica de manifestación.* Tres casos mostraron síntomas inespecíficos al ingreso y el diagnóstico fue un hallazgo de autopsia. Todos los casos tuvieron meningitis por criptococosis y no se observaron criptococomas en ninguno. Catorce casos (48%) tuvieron criptococosis generalizada, con evolución subaguda y mala respuesta al tratamiento con anfotericina B.

Las manifestaciones clínicas por orden de frecuencia fueron: cefalea en todos los casos (100%); síndrome meníngeo y papiledema, diez casos (35%); alteraciones del estado de vigilia, nueve casos (31%); alteraciones motrices y sensitivas, seis casos (21%), y fiebre, seis casos (21%). La cefalea fue el síntoma inicial y constante en la mayoría de los enfermos: 24 casos (83%).

El tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el fallecimiento fluctuó entre 5 y 60 días, con promedio de 18 días. La forma de evolución fue aguda en ocho casos (28%), subaguda en 15 (51%) y crónica en seis (21%).

En 23 de los 29 casos hubo alguna enfermedad debilitante subyacente y en seis de ellos no se identificaron factores predisponentes. Once de los casos (38%) se asociaron con SIDA (cuadro 1).

La causa principal de muerte fue la criptococosis generalizada (15 casos, 52%); otras causas fueron: insuficiencia renal (probablemente secundaria al uso de anfotericina B), neumonía de focos múltiples, desequilibrio hidroelectrolítico y hemorragia pulmonar masiva (cuadro 2).

Sólo 19 de los 29 casos (68%) recibieron tratamiento con anfotericina B, seis (21%) recibieron otros agentes antimicóticos como miconazol e itraconazol y el resto (11%) sin diagnóstico clínico no recibió tratamiento antimicótico.

**Cuadro 1.** Factores predisponentes asociados con criptococosis

Cantidad 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

Nótese que el VIH es el factor que más a menudo se relaciona.

**Cuadro 2.** Causas de muerte en los casos de criptococosis

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

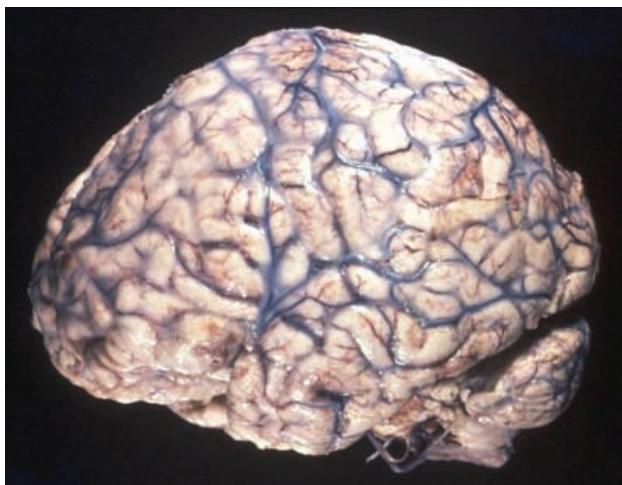
Nótese que la principal causa de defunción fue la criptococosis generalizada seguida de la insuficiencia renal.

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 1).

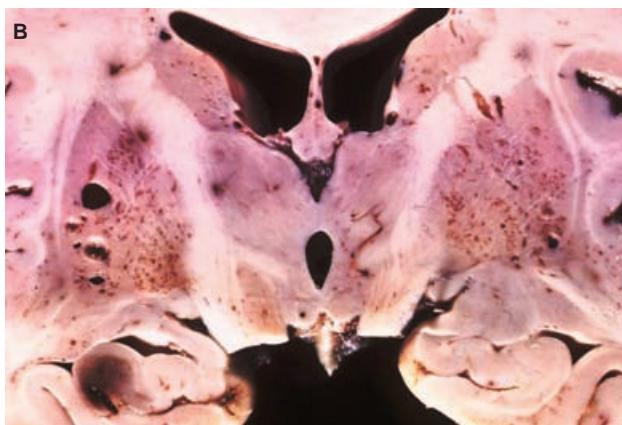
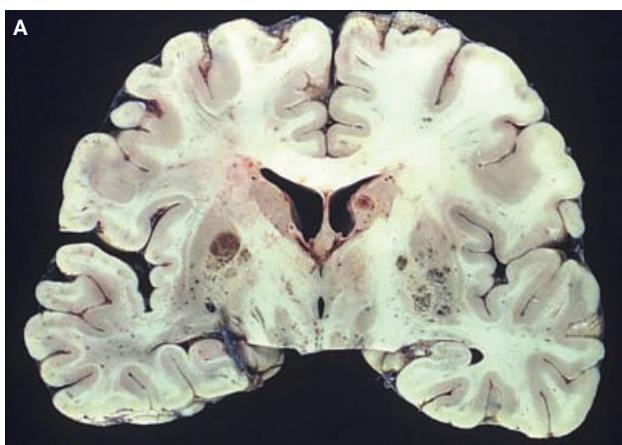
En todos los casos hubo lesiones perivasculares que semejó "burbujas de jabón" en el parénquima; este aspecto se correlaciona con la gran cantidad de material capsular producido por los organismos en proliferación. Las lesiones se observan más comúnmente en las masas grises y el tálamo (figuras 2 a y b).

*Estudio microscópico.* 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 3 a y b).

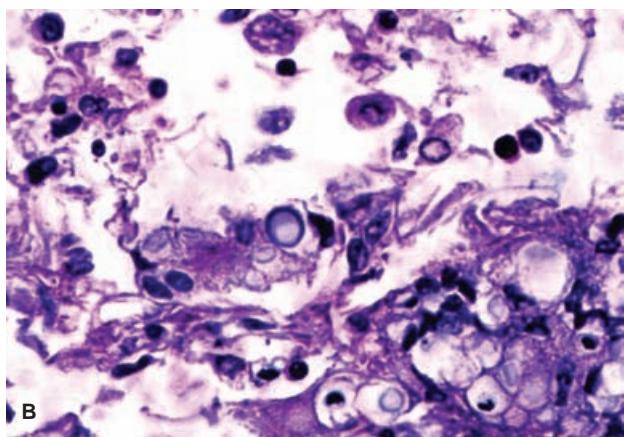
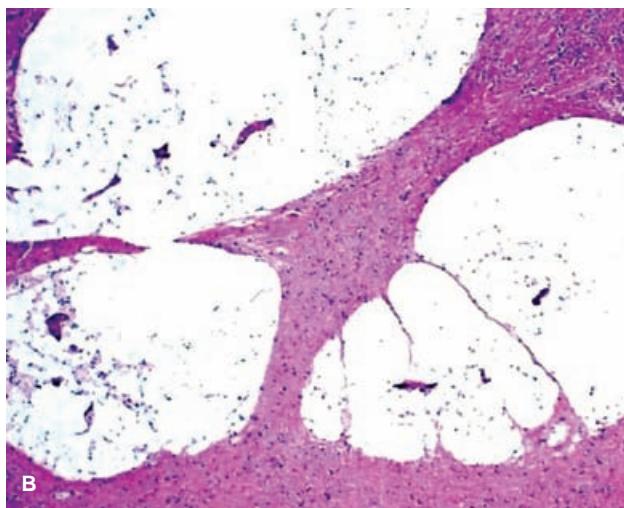
La mucicarmina es la tinción de elección que muestra los microorganismos (figura 4) en el líquido cefalorra-



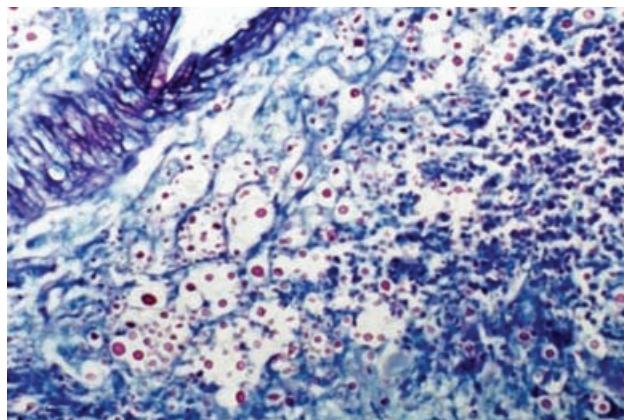
**Figura 1.** Superficie dorsal del cerebro con opacidad leve de la aracnoides.



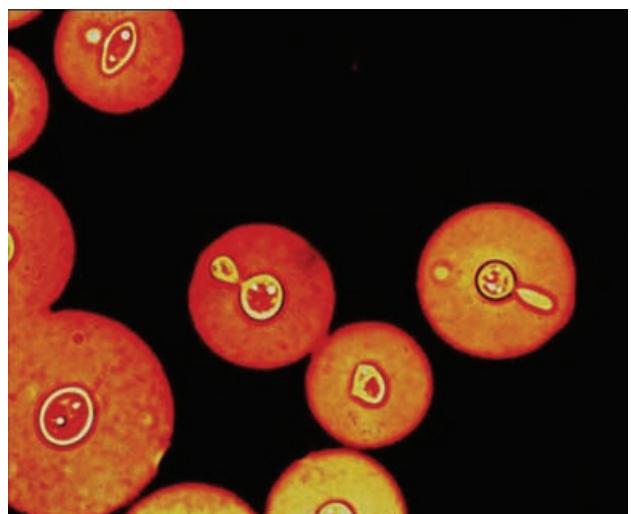
**Figura 2.** A) Cortes coronales del encéfalo en donde se observan las características lesiones perivasculares que semejan "burbujas de jabón" en las masas grises centrales (B: detalle).



**Figura 3.** Fotomicrografías que muestran la proliferación del microorganismo de manera perivascular (A) con la característica ausencia de infiltrado inflamatorio (B).



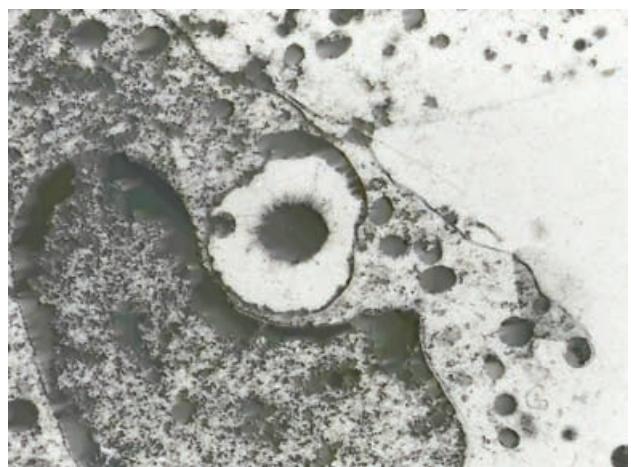
**Figura 4.** Fotomicrografía del microorganismo positiva a la mucicarmina (corte teñido con mucicarmina).



**Figura 5.** Fotomicrografía de los microorganismos teñidos con tinta china, algunos de ellos en gemación. Frotis de citocentrifugado de líquido cefalorraquídeo teñido con tinta china (cortesía del Dr. Armando González).

líquido, y también se muestran fácilmente con tinta china (figura 5).

En un caso se efectuó microscopía electrónica y se encontró al microorganismo intracelular con una cápsula gruesa que evita la acción enzimática macrofágica (figura 6).



**Figura 6.** Electromicrografía de un microorganismo dentro de un macrófago. Obsérvese su cápsula de mucopolisacáridos característica (microscopía electrónica X11,000).

## DISCUSIÓN

Encontrar 29 casos de criptococosis en el sistema nervioso central durante un lapso de 23 años muestra que a pesar de

ser la infección micótica cerebral más frecuente, en general es poco común en la población estudiada.

En esta serie predominaron los casos en varones y personas entre el tercer y quinto decenios de vida, lo cual concuerda con lo informado en la bibliografía. Algunos estudios señalan un predominio en varones con una relación 2:1, y hasta 4:1 en pacientes con SIDA.<sup>8</sup>

La criptococosis puede ocurrir a cualquier edad, aunque muchas series informan que la mayor parte de los casos se registra entre los 20 y 60 años, como en nuestro estudio. La prevalencia en niños es de 1% en comparación con la de los adultos, que es 10 veces mayor. Como causa probable de esta diferencia se ha informado la menor exposición de los menores a fuentes ambientales y a las actividades ocupacionales de riesgo.<sup>2</sup>

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

La concomitancia de enfermedades y tratamientos que deterioran los mecanismos inmunitarios predispuso a la infección por criptococos diseminada. Antes del surgimiento del SIDA, los principales factores de riesgo solían ser tratamientos inmunodepresores relacionados con el trasplante de órganos, las neoplasias malignas (particularmente trastornos linfoproliferativos), leucemias, lupus eritematoso sistémico y sarcoidosis. Desde 1981 el factor de riesgo más importante es la infección por VIH. La prevalencia de criptococosis a nivel mundial es de 5 a 10%, y en algunos países de África central se ha señalado de hasta 30%.<sup>8</sup> Asimismo, del total de pacientes con criptococosis, 55 a 86% de los casos corresponde a pacientes portadores del VIH.

En nuestra serie, casi 90% de los casos tuvo una enfermedad debilitante asociada. La infección por VIH-SIDA fue el factor predisponente más a menudo asociado con la criptococosis del sistema nervioso central (11 casos, 38%).

Esta enfermedad es extremadamente rara en personas inmunocompetentes. En nuestra serie sólo tres casos (10.3%) no tuvieron factor predisponente.

La criptococosis pulmonar no tiene manifestaciones típicas; en la mayor parte de los casos es asintomática y puede remitir sin tratamiento.<sup>9</sup> Cuando los síntomas aparecen, suelen ser inespecíficos y de intensidad variable; se han informado: tos, fiebre, dolor pleural, malestar general y pérdida de peso. Aun cuando la forma diseminada es

rara, fue la causa principal de muerte en nuestra serie: 15 casos (51.7%). Esto pudo deberse a que al no haber síntomas de gravedad, los pacientes no acudieron al médico en etapas iniciales, o bien, no fueron diagnosticados de manera correcta, por la poca frecuencia de la enfermedad. Si a esto se agrega que la mayor prevalencia de casos fue en habitantes de zonas rurales, donde el acceso a servicios de salud y la calidad de vida son menores, se explican los datos encontrados.<sup>8</sup>

La mayoría de los pacientes recibieron anfotericina B, a pesar de lo cual casi todos los casos tuvieron enfermedad diseminada y mortal. En algunos casos la muerte se debió indirectamente a la nefrotoxicidad aguda, ocasionada por la anfotericina B (hasta 80%); en otros casos hubo daño renal crónico secundario sobre todo a diabetes mellitus de larga evolución. Sólo en tres casos la criptococosis fue un hallazgo de autopsia, sin que hubiera datos clínicos que hicieran sospecharla. En 19 de los 23 casos se prescribió anfotericina B, y en cinco de ellos (26%) la muerte se debió al medicamento. Esta cifra es inferior a la informada en la bibliografía.<sup>2</sup>

Las lesiones macroscópicas fueron características: "burbujas de jabón" principalmente en masas grises y tálamo, y debidas a meningitis criptococólica. Microscópicamente los organismos se tiñeron con PAS, Grocott y mucicarmina. En ningún caso se identificaron criptococomas del sistema nervioso central.

## CONCLUSIÓN

La criptococosis del sistema nervioso central es 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 inmunodepresión más frecuente fue VIH-SIDA, seguida de neoplasias malignas y diabetes mellitus.

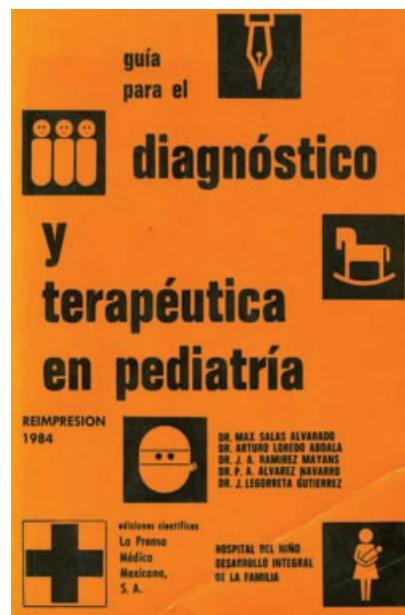
La afección meníngea es la forma más frecuente de este padecimiento en México. Al parecer la existencia de criptococomas no es habitual en nuestro medio, quizás por el inicio del tratamiento antimicótico y la prescripción de fármacos inmunodepresores que disminuyen la respuesta inflamatoria.

Hay leve predominio del padecimiento en varones y en habitantes de zonas rurales, lo que sugiere un factor de riesgo de tipo ocupacional e indica la correlación con un menor nivel de socioeconómico.

Los datos encontrados en este estudio, en general, son semejantes a los informados en la bibliografía 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*, 7<sup>th</sup> edition. Volume II. London: Edward Arnold Publisher, 2002;pp:133,137-8,198.
5. Okazaki H. *Fundamentals of neuropathology*, 2<sup>nd</sup> edition. New York: Igaku-Shoin Medical Publishers, 1989;pp:131-2.
6. Ellison D, Love S. *Neuropathology. A reference text of CNS pathology*. 2<sup>nd</sup> edition. London: Mosby, 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*. 2<sup>a</sup> edición. México: Méndez Editores, 2000;pp:331-44.
9. Kumar V, Abbas A, Fausto N. *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*. 7<sup>a</sup> edición. Barcelona: Elsevier, 2005;pp:403-4.



## Guía para el diagnóstico y terapéutica en pediatría

*Autores:* Max Salas Alvarado, Arturo Loredo Abdalá, J. A. Ramírez Mayans, P. A. Álvarez Navarro, J. Legorreta Gutiérrez

*Tamaño:* 12 x 18 cm

*Páginas:* 702

*Editado por:* La prensa médica mexicana, S. A.

*País:* México

*Edición:* primera, 3a reimpresión, 1984.

Esta obra proporciona tanto al pediatra residente como al médico en general que atienden a niños, los lineamientos generales, es decir, el tratamiento lógico con base en los síndromes en la forma más razonable. Las 79 temáticas consideran tanto al niño sano como al enfermo en todas sus dimensiones.