

## Micosis en el sistema nervioso central. Estudio clínico-patológico de 75 casos de autopsias efectuadas de 1989 a 2004

César O Lara Torres,\* David Eduardo Aguirre Quezada,\*\* Laura Chávez Macías,\*\*\* Juan E Olvera Rabiela\*\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** las micosis que afectan al sistema nervioso central frecuentemente complican estados de inmunosupresión; por ejemplo, en pacientes con neoplasias hematológicas y en tratamiento con quimioterapia o radioterapia, así como en enfermos postrasplantados, con SIDA o con diabetes mellitus. Una gran proporción de casos no son diagnosticados en vida.

**Objetivos:** determinar, mediante protocolos de autopsia, el número de casos de infecciones fúngicas que afectan al sistema nervioso central, así como describir la demografía, los agentes etiológicos y –si han existido en el curso del tiempo– los cambios en los parámetros.

**Material y método:** en este trabajo se revisaron de manera retrospectiva los protocolos de autopsia realizados en el Hospital General de México de 1989 a 2004; con especial cuidado se revisaron los informes de neuropatología.

**Resultados:** en 11,737 autopsias se comprobaron 75 casos (0.6%) de micosis con afectación al sistema nervioso central. El diagnóstico clínico de infección fúngica en el sistema nervioso central se estableció en 11 casos (14.4%); ocho de ellos correspondieron a mucormicosis. Otros agentes fueron: *Candida* sp., *Cryptococcus* sp., *Aspergillus* sp. e *Histoplasma capsulatum*. El número de casos de micosis por periodo fue: 29 casos de 1989 a 1993, 28 casos de 1994 a 1998 y 18 casos de 1999 a 2004.

**Conclusiones:** el número de autopsias con infección micótica en el sistema nervioso central ha disminuido progresivamente; esto probablemente se deba al mejoramiento de las medidas de prevención y al control de los pacientes con enfermedades predisponentes. Sin embargo, un gran número de micosis no son diagnosticadas *ante mortem*.

**Palabras clave:** micosis, sistema nervioso central, hongos, oportunistas.

### ABSTRACT

**Background:** The mycoses that affect the central nervous system (CNS) frequently complicate immunosuppression states, such as patients with hematologic neoplasia, under chemo or radiotherapy, with organ transplants, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), diabetes mellitus or prosthetic cardiac valves. A great proportion of cases are not diagnosed during life and therefore, the incidence figures obtained from clinical charts are inaccurate.

**Objectives:** To determine, by autopsy protocols, the number of cases of fungal infections affecting central nervous system, as well as to describe the demography, etiological agents and changes on parameters if they have been on time.

**Material and method:** For this paper, the autopsy protocols of the Mexico City General Hospital were reviewed retrospectively, taking into special consideration the neuropathological study, in the period 1989-2004. Seventy-five cases (0.6%) of mycosis with involvement of the CNS were documented in a total of 11,737 autopsies.

**Results:** The clinical diagnosis of a fungus infection of the CNS was made in 11 cases (14.4%), 8 were mucormycosis. Other mycotic agents were *Candida* sp. *Cryptococcus* sp., *Aspergillus* sp. and *Histoplasma capsulatum*. The percentage of cases with respect to the number of autopsies in a given period was (1989-1993) 29 cases, (1994-1998) 28 cases, and (1999-2004) 18 cases.

**Conclusions:** The number of autopsies with mycotic infection of the CNS has decreased progressively due to improved measures of prevention and monitoring of patients with predisposing illnesses. However, a great number are not diagnosed during life.

**Key words:** mycosis, central nervous system, fungi, opportunistic.

\* ABC Medical Center IAP, México, DF.

\*\* Hospital Oncológico Infantil de Morelos, Morelos, México.

\*\*\* Unidad de Patología, Hospital General de México y Facultad de Medicina de la UNAM, México, DF.

Este artículo debe citarse como: Lara-Torres CO, Aguirre-Quezada DE, Chávez-Macías L, Olvera-Rabiela JE. Micosis en el sistema nervioso central. Estudio clínico-patológico de 75 casos de autopsias efectuadas de 1989 a 2004. Patología Rev Latinoam 2011;49(3):196-201.

Correspondencia: Dra. Laura Chávez Macías. Unidad de Patología, Hospital General de México, Dr. Balmis 148, colonia Doctores, CP 06726, México, DF. Correo electrónico: laurachm@prodigy.net.mx  
Recibido: mayo, 2011. Aceptado: julio, 2011.

Las micosis que afectan al sistema nervioso central frecuentemente complican estados de inmunosupresión; por ejemplo, en pacientes con neoplasias hematológicas y en tratamiento con quimioterapia o radioterapia, así como en enfermos postrasplantados, con síndrome de inmunodeficiencia adquirida o con diabetes mellitus; las micosis también pueden implantarse en válvulas cardíacas protésicas.<sup>1,2</sup> En los enfermos con válvulas cardíacas protésicas generalmente ocurren infecciones por hongos oportunistas; sin embargo, los hongos patógenos pueden afectar al sistema nervioso sin que existan factores predisponentes.<sup>3</sup> Una gran proporción de casos no son diagnosticados durante la vida del paciente, por lo cual las cifras de incidencia obtenidas de expedientes clínicos son poco precisas.

## OBJETIVOS

Determinar, mediante protocolos de autopsia, el número de casos de infecciones fúngicas que afectan al sistema nervioso central, así como describir la demografía, los agentes etiológicos y –si han existido en el curso del tiempo– los cambios en los parámetros.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron de manera retrospectiva los protocolos de autopsia realizados en el Hospital General de México de 1989 al 2004; con especial insistencia en el informe de neuropatología. De éstos, se obtuvo el diagnóstico, la distribución anatómica de la infección, el agente etiológico, la edad del paciente, el sexo y las enfermedades asociadas. Se revisaron las laminillas teñidas con hematoxilina y eosina y con tinciones especiales para corroborar el diagnóstico.

## RESULTADOS

En el periodo estudiado se efectuaron 11,737 autopsias, y en los protocolos de éstas se comprobaron 75 casos (0.64%) de micosis con afectación al sistema nervioso central, que ocurrieron en 55 adultos y 20 niños, con una relación hombre-mujer de 1.08:1. El diagnóstico clínico de infección fúngica en el sistema nervioso central se estableció en 11 casos (14.4%); ocho de ellos correspondieron a mucormicosis. El número de casos por agente etiológico y enfermedad asociada se muestra en el Cuadro 1.

La micosis fue la única enfermedad que se comprobó en el sistema nervioso central de ocho casos; de éstos, en dos casos infectados por criptococo no se logró detectar un foco pulmonar primario, y el microorganismo se observó exclusivamente en el encéfalo. Las micosis en pacientes en edad pediátrica tuvieron la siguiente distribución: un caso de mucormicosis en un niño de 14 años con leucemia linfocítica aguda, un caso de coccidioidomicosis diseminada en una niña de 15 años y un caso de candidiasis diseminada en un niño de seis años; estos últimos sin otra enfermedad concurrente. Las micosis también se manifestaron en 17 neonatos, con edad promedio de 24 días de vida extrauterina (11-51 días) y con periodo gestacional promedio de 35.8 semanas de gestación (32.1-40 semanas).

El número y porcentaje de casos por periodo fue: 29 casos (0.77%) de 1989 a 1993, 28 casos (0.76%) de 1994 a 1998 y 18 casos (0.41%) de 1999 a 2004 (Figura 1).

Por el aspecto macroscópico de la afección en la mayoría de los casos se distinguió el tipo de microorganismo causante (Figuras 2 a 7). Los hallazgos microscópicos variaron en relación con el tipo de hongo causante, desde reacciones inflamatorias agudas –con polimorfonucleares neutrófilos–, formación de absceso o infarto hemorrágico hasta procesos crónicos con inflamación granulomatosa, y en algunos casos se produjo fibrosis (Figuras 2 a 7).

## DISCUSIÓN

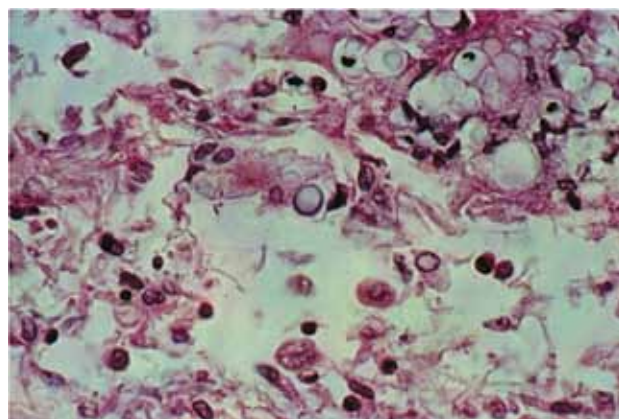
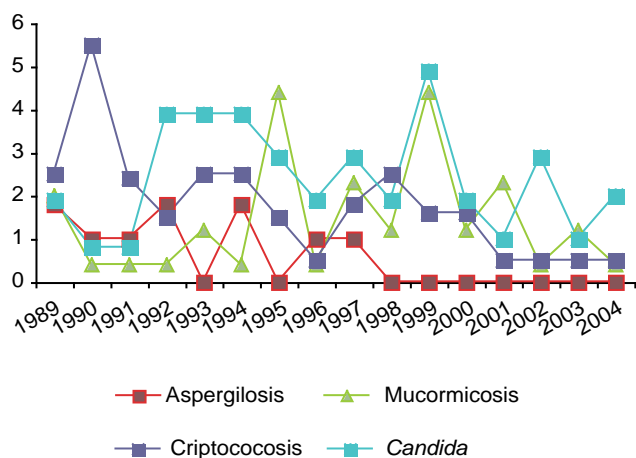
Esta serie se comparó con un estudio semejante que se hizo en Alemania, en un hospital con un número similar de camas y de autopsias efectuadas. En esta serie la frecuencia fue de cinco casos por año (0.6%) y en la serie alemana fue de cuatro casos por año (0.7%). En la mayoría de los casos el organismo causante fue *Candida* sp., seguido por *Aspergillus* sp. (en Alemania) y por criptococo (en esta serie).<sup>4-6</sup> A diferencia de nuestro estudio, llama la atención que los alemanes sólo encontraron un caso con zigomicosis; esta micosis ocupa el tercer lugar en nuestro estudio.<sup>4-7</sup>

En la mayoría de los casos se estableció el diagnóstico clínico de mucormicosis, ya que los enfermos tuvieron lesiones cutáneas visibles o en las mucosas, lo que difiere de las micosis profundas, que no tienen datos clínicos específicos y que aparecen en el periodo terminal de la mayoría de los enfermos.<sup>7</sup>

La mayor parte de los hongos se identifica con hematoxilina y eosina; sin embargo, es útil efectuar tinciones de

**Cuadro 1.** Número de casos por agente etiológico y enfermedad asociada

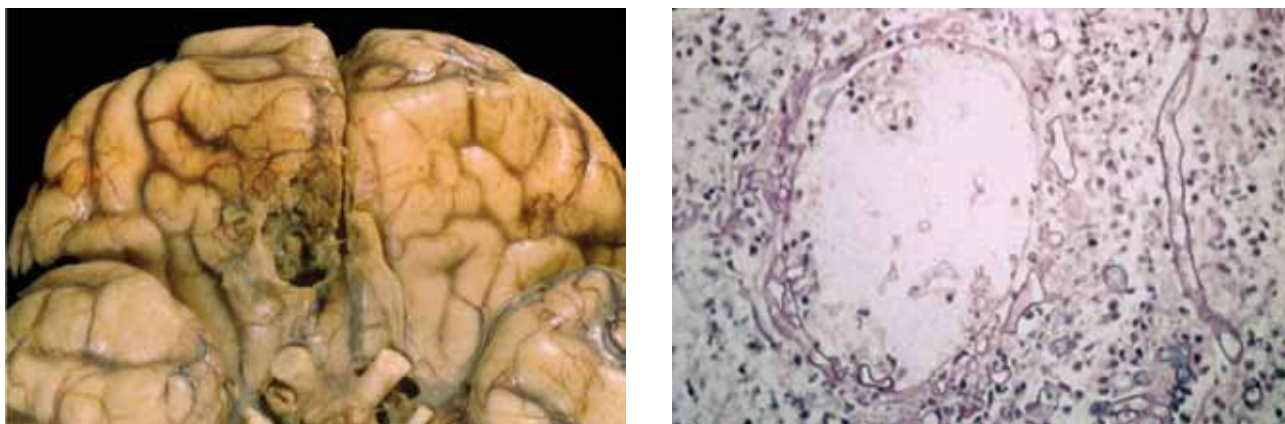
	Diabetes mellitus	Enfermedades hematológicas	Neonatos	Enfermedades inmunológicas	Sin enfermedades asociadas	Posquirúrgico	Otras	Total
Candidiasis		5	10		2	4	3	24
Criptococosis	2	2		8	3	1	4	20
Mucormicosis	13	3			1	1		18
Aspergilosis		5	1	2		1	1	10
Coccidioidomicosis					2			2
Histoplasmosis		1						1
Total	15	16	11	10	8	7	8	75

**Figura 1.** Distribución de casos por año. Las figuras de este artículo aparecen a color en el anexo 5 de este número.

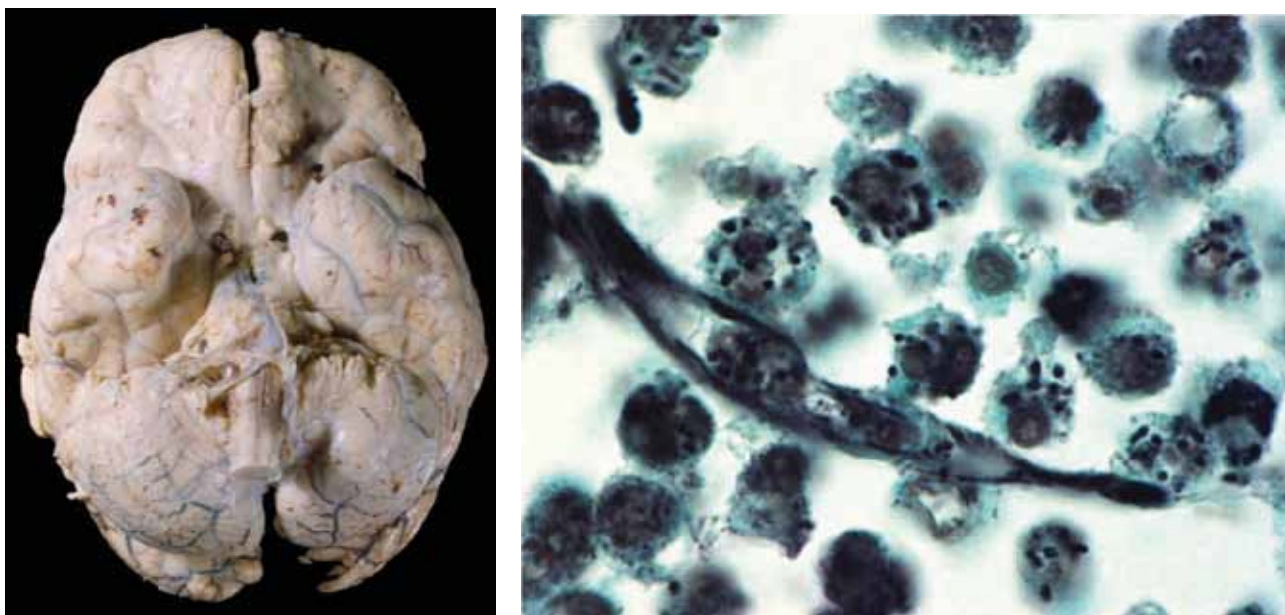
PAS y Grocott, que permiten ver mejor a estos organismos. La inmunoperoxidasa puede resolver casos de difícil clasificación.<sup>8-10</sup> En pacientes vivos se recomienda el cultivo, especialmente en sitios geográficos donde se manifiestan micosis que no son tan comunes y que se asocian con microorganismos que se parecen a otros, como los géneros *Paecilomyces* y *Fusarium* con *Aspergillus*.<sup>10-12</sup>

El número de autopsias con infección micótica en el sistema nervioso central ha disminuido progresivamente, a pesar de que las infecciones micóticas son poco reconocidas en la clínica; la disminución probablemente se deba al mejoramiento de las medidas de prevención y al control de los pacientes con enfermedades predisponentes.<sup>9</sup>

**Figura 2.** Exudado mucinoso que en el espacio subaracnoideo basal rodea las arterias del polígono. La extensión de este exudado alrededor de las arterias perforantes ocasiona la formación de "espacios quísticos" perivasculares en las masas grises centrales. Aspecto característico de meningitis basal por criptococo.



**Figura 3.** Lesiones necrohemorrágicas en las circunvoluciones rectas secundarias, con afectación de las venas subaracnoideas. Nótese la destrucción del bulbo olfatorio, el cual estaba firmemente adherido a la lámina cribosa del etmoides. Hallazgos característicos de mucormicosis rinocerebral.



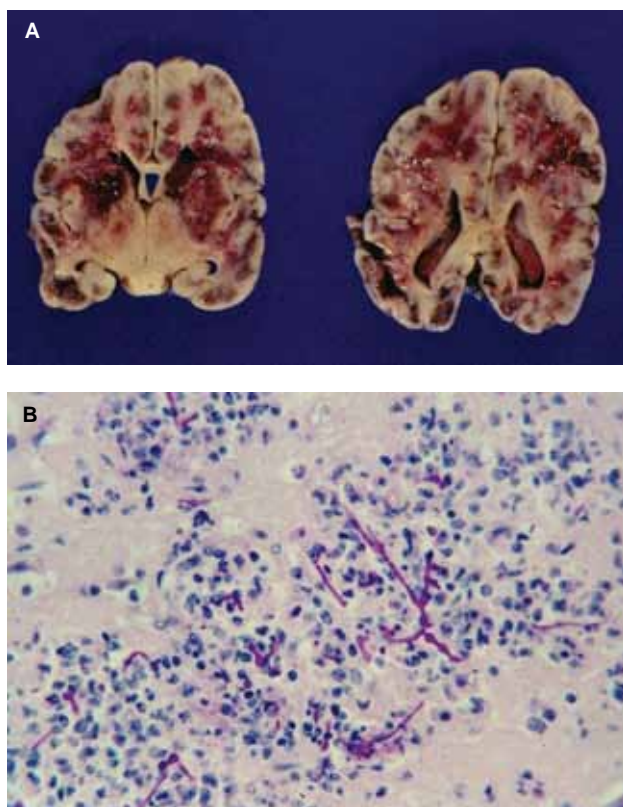
**Figura 4.** Afección muy extensa del espacio subaracnoideo basal. La superficie dorsal muestra cambios semejantes. Caso de histiocitosis meníngea en paciente con mieloma múltiple.



**Figura 5.** A. Plastrón subaracnoideo basal, resultado de una leptomeningitis crónica por *Coccidioides immitis*. B. Granuloma con célula gigante tipo Langhans, en cuyo interior se identifica un microorganismo con doble cápsula y endosporas. Aspecto característico de coccidioidomicosis.



**Figura 6.** Meningitis con gran componente hemorrágico en un caso de infección por *Aspergillus* sp., resultado de la afección de vénulas repletas con este microorganismo.



**Figura 7. A.** Múltiples lesiones hemorrágicas en el encéfalo de un neonato, quien falleció a consecuencia de una sepsis por *Candida* sp. **B.** Microabsceso en candidiasis sistémica asociada con lupus eritematoso sistémico, en paciente tratado con inmunodepresores (PAS). Nótese el aspecto arrosariado, que en tiempos pasados se calificó con el término de monilia.

## REFERENCIAS

- Graham D, Lantos P. Greenfield's neuropathology. 7<sup>th</sup> ed. London: Arnold; 2002:132-141.
- Hooper DC, Pruitt AA, Rubin RH. Central nervous system infection in the chronically immunosuppressed. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:166-188.
- Chimmelli L, Mahler-Araujo MB. Fungal infections. *Brain Pathol* 1997;7:613-627.
- Tietz HJ, Martin H, Koch S. Incidence of endomycoses in autopsy material. *Mycoses* 2001;44:450-454.
- Hoang LMN, Maguire JA, Doyle P, Fyfe M, Roscoe DL. *Cryptococcus neoformans* infections at Vancouver Hospital and Health Sciences Centre (1997-2002): epidemiology, microbiology and histopathology. *J Med Microbiol* 2004;53:935-940.
- Reséndiz M, Velázquez G, Pérez J, Chávez L, Olvera J. Criptococosis cerebral. Análisis de 29 casos en 23 años de autopsias del Hospital General de México. *Patología* 2008;46:96-100.
- Reyes PO, Velásquez GG, Lara TH, Chávez Macías L, Olvera Rabiela JE. Mucormicosis rinocerebral. Informe de quince casos de autopsia del Hospital General de México. *Patología* 2006;44:223-228.
- Jensen HE, Salonen HM, Ekfors TO. The use of immunohistochemistry to improve sensitivity and specificity in the diagnosis of systemic mycoses in patients with haematological malignancies. *J Pathol* 1997;181:100-105.
- Jensen HE, Schönheyder HC, Hotchi M, Kaufman L. Diagnosis of systemic mycoses by specific immunohistochemical test. *APMIS* 1996;104:241-258.
- Kaufman L. Immunohistologic diagnosis of systemic mycoses: an update. *Eur J Epidemiol* 1992;8:377-382.
- Ho KL, Allevato PA, King P, Chason JL. Cerebral *Paecilomyces javanicus* infection. An ultrastructural study. *Acta Neuropathol* 1986;72(2):134-141.
- Binford CH, Dooley JR. Diseases caused by fungi and actinomycetes. Deep mycoses. In: Binford CH, Connor DH, editors. *Pathology of tropical and extraordinary diseases*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1976:551-609.