

REVISTA

DE LA

FACULTAD DE MEDICINA

VOLUMEN 34

OCTUBRE - DICIEMBRE DE 1966

4

MICOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

ESTUDIO CLINICO-PATOLOGICO DE DIEZ CASOS

Por

*Carlos E. Peña **

Uno de los campos de la patología en que más se refleja la influencia de la distribución geográfica sobre un grupo de entidades, es la micología. Greenfield (12), en su texto de Neuropatología, discute las siguientes micosis: criptococosis, coccidioidomicosis, blastomicosis norteamericana, histoplasmosis y mucormicosis. Nuestra serie incluye, por el contrario, ejemplos de criptococosis, de blastomicosis suramericana, de aspergilosis y de mucormicosis.

MATERIAL

Nueve casos, que incluyen ejemplos de criptococosis, de blastomicosis

suramericana y de aspergilosis, fueron encontrados en una revisión de 162 pacientes con micosis profundas, observados en el Hospital de San Juan de Dios y en el Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá), en el período de 11 años comprendido entre 1954 y 1964. Un caso de mucormicosis, procedente del Hospital Infantil del Norte, fue gentilmente cedido por el doctor José A. Dorado. En todos los casos se practicó autopsia. Se hicieron cortes por inclusión en parafina, coloraciones de hematoxilina-eosina y, selectivamente, coloraciones de Gridley o de P. A. S., de mucicarmín y de Grocott. La historia clínica fue revisada en todos los pacientes. En varios, se hicieron estudios micológicos complementarios (examen directo y cultivo).

* Director del Departamento de Patología del Hospital San Vicente de Paúl, Palmira, Valle.

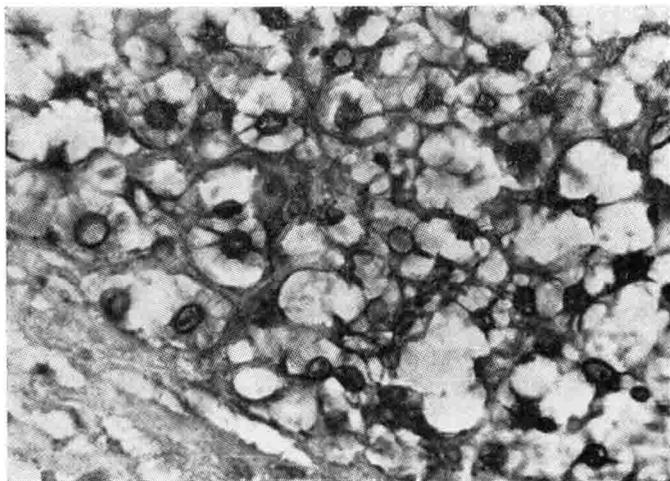


Fig. 1. Criptococosis cerebral. Se observan numerosos hongos con cápsula esteliforme. En la esquina inferior izquierda se puede reconocer tejido cerebral, sin reacción inflamatoria. P.A.S. x 450.

Los casos están distribuidos de la siguiente manera:

	Casos
Criptococosis	5
Blastomicosis suramericana	3
Aspergilosis	1
Mucormicosis	1

CRIPTOCOCOSIS

En nuestra serie de 162 casos de micosis profundas figuran 5 casos de criptococosis, todos ellos con invasión del sistema nervioso central. Los datos pertinentes se resumen en la tabla N° 1. Cuatro eran del sexo masculino y uno del sexo femenino, con edades que oscilaban entre los 22 y los 64 años. Los síntomas eran muy variables, e incluyeron cuadros clínicos de meningitis, de gran mal epiléptico, de parálisis pseudobulbar y de hipertensión endocraneana. El tiempo de evolución varió entre 11 días y 12 años. La duración más corta correspondió a una mujer embarazada (caso N° 1),

que presentó un cuadro clínico de sepsis severa seguida de paraplejía, muerte fetal, desaparición de todos los reflejos y coma (caso informado por Lichtenberger y Fajardo, 18). En el caso de más larga evolución, los primeros síntomas, de tipo meníngeo, fueron seguidos sucesivamente por gran mal epiléptico, hemiplejía, amnesia y automatismo, para terminar con alteraciones de tipo pseudobulbar, cuadriparesia, estupor y caquexia. Los otros casos presentaron signos de meningitis, de hipertensión endocraneana, pérdida de la memoria, parálisis de pares craneanos y, ocasionalmente, fiebre.

En general el líquido cefalorraquídeo mostró alteraciones muy constantes: aumento marcado de las proteínas (hasta 310 mg. por ciento); aumento moderado de las células (hasta 255/mm³), con predominio linfocítico (80 por ciento). La glucosa era baja (10 mg/ml.). La reacción de Pandy era fuertemente positiva y las reacciones de floculación mostra-

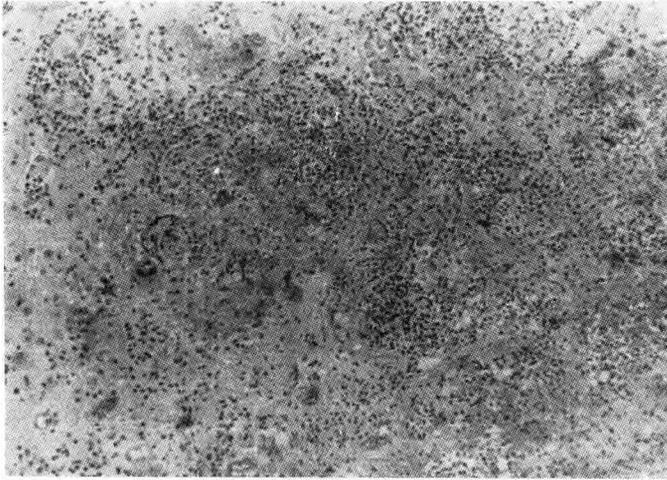


Fig. 2. Blastomycosis suramericana en la corteza cerebral. Se observa un infiltrado denso constituido por leucocitos y por algunas células gigantes. Hay numerosos *Paracoccidioides*. En la parte izquierda de la fotografía, se reconoce tejido cerebral mejor preservado, pero con gliosis. H. & E. x 100.

ron precipitación marcada en los tubos iniciales y en los finales. La principal causa de muerte fue la invasión del sistema nervioso central por el proceso micótico, el cual se acompañó de bronconeumonía terminal en tres casos.

Desde el punto de vista anatómico-patológico, las lesiones fueron meningoencefálicas en dos casos y meningoependimarias en tres. No se encontraron lesiones exclusivamente meníngeas. La reacción era, en general, más marcada en la base del cerebro, donde se observaba el exudado gelatinoso característico. Las lesiones ependimarias consistían en ependimitis granulosa acompañada de exudado. Las lesiones intra-cerebrales consistían en pequeños quistes redondeados, de apariencia mucóide, localizados en los núcleos grises de la base o en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales. En un caso había múltiples infartos cerebrales, posiblemente debidos a arteritis con trombosis.

Otros órganos afectados fueron los riñones (un caso) y los pulmones (un caso), encontrándose en ellos escasos nódulos de apariencia gelatinosa.

Al estudio microscópico, las lesiones presentaban muy poca o ninguna reacción inflamatoria y tenían la apariencia de quistes con numerosos hongos levaduriformes en su interior. Las coloraciones de mucí-carmin y de PAS mostraban cápsulas esteliformes. Ocasionalmente se observaba gemación simple.

En otras lesiones la reacción inflamatoria era más marcada y consistía en infiltración linfocitaria en forma de manguitos perivasculares, y en la presencia de células gigantes y de granulomas histiocíticos.

BLASTOMICOSIS SURAMERICANA

De 72 casos clínicos con blastomycosis suramericana, en 14 se practicó autopsia. En 3 de éstos se encontró compromiso del sistema nervioso central.

Caso N° 1.

Hombre de 35 años de edad, que consultó por cefalea de tres meses de evolución. Durante este mismo período, aparecieron vértigos, disminución de la agudeza visual por el ojo izquierdo, diplopia transitoria, tinitus, adormecimiento de la mitad izquierda de la cara y de la mitad derecha del cuerpo y obnubilación.

Examen neurológico. Pares craneanos. II: disminución de la agudeza visual por el ojo izquierdo; ligero edema papilar. III, IV y VI: paresia del recto externo izquierdo. V: abolición de la sensibilidad táctil en la piel de la frente y en la mejilla izquierda; reflejo corneano izquierdo abolido. VII: paresia facial izquierda. VIII: audición normal; nistagmus oscilatorio derecho horizontal. IX: reflejo faríngeo abolido. Demás pares craneanos normales. Reflejos cutáneos abdominales abolidos; rotulianos exaltados, especialmente en el lado izquierdo. Ligera disartria. Aparato respiratorio: disminución del murmullo vesicular en los vértices. Resto del examen negativo. El paciente murió aproximadamente 4 meses después de comenzada la enfermedad.

Resumen de autopsia. (Protocolo A 109-59). Se hallaron lesiones blastomicroóticas en el encéfalo y en los pulmones. El encéfalo pesó 1.475 gm. y mostraba signos de hipertensión endocraneana consistentes en aplanamiento de las circunvoluciones y en marcada herniación de las amígdalas cerebelosas. Las leptomeninges eran transparentes. La parte lateral izquierda de la protuberancia y los pedúnculos cerebelosos medio e inferior izquierdos se encontraban ensanchados. Al corte se encontró, en el pedúnculo cerebeloso medio izquierdo, una masa necrótica, bien delimitada, de 3.2 cm. de diámetro, que invadía la parte vecina de la protuberancia, a nivel de la salida del trigémino.

El compromiso pulmonar era moderado y sólo se observaron pequeños nódulos caseificados con abundantes hongos en ambos lóbulos inferiores.

Caso N° 2.

Hombre de 40 años que consultó por parálisis facial derecha y diarrea, de dos meses de evolución. Había también disminución de la agudeza visual por el ojo derecho, disminución de la agudeza auditiva por el oído derecho y trastornos del equilibrio, con tendencia a caer hacia el lado derecho.

Examen neurológico. Pares craneanos. I: normal. II: agudeza visual y fondo de ojo normales en el lado izquierdo; reflejo fotomotor presente, pupilas simétricas. El lado derecho no se pudo explorar por existir ulceración de la córnea. III, IV y VI: estrabismo convergente derecho; paresia del recto interno izquierdo. V: normal. VII: parálisis periférica derecha. VIII: disminución de la agudeza auditiva por el oído derecho; no había sordera de conducción. IX y X: velo del paladar descendido en su mitad derecha; abolición del reflejo nauseoso del mismo lado. XI: normal. XII: ligera desviación de la lengua hacia la derecha. Motilidad, tono muscular, sensibilidad y reflejos osteotendinosos y cutáneos normales. No había signos meníngicos. El paciente no podía mantenerse en pie y tendía a caer hacia la derecha. Líquido cefalorraquídeo: proteínas, 56.8 mg. Glucosa, 72 mg. Células, 0. Esputo negativo para hongos. Radiografía de tórax: proceso neumónico basal más acentuado hacia los hilos. Electroencefalograma: lesión expansiva de fosa posterior. Neumoencefalograma: falta de llenamiento de los ventrículos. Mielografía: retención del medio a nivel de la protuberancia.

Durante su permanencia en el hospital, el cuadro neurológico empeoró notoriamente. Al 7° día apareció hiperalgia cutánea de la mitad dere-

cha del cuerpo y de la cara. Al 16° día la pupila derecha era midriática, sin reacción a la luz, pero con reflejo consensual; había hemiparesia izquierda. Al 24° día, una arteriografía subclavia reveló adelgazamiento de la arteria vertebral al entrar al agujero occipital, pero no se visualizó la arteria basilar. El enfermo murió al 30° día de hospitalización, aproximadamente tres meses después de iniciada la sintomatología neurológica. La impresión clínica fue de un síndrome del ángulo ponto-cerebeloso derecho, por absceso, neoplasia o tuberculosis.

Resumen de autopsia. (Protocolo A 201-64). Se encontró una blastomycosis suramericana con compromiso de encéfalo, pulmones, ganglios linfáticos mediastinales y glándula suprarrenal izquierda. Los pulmones mostraron múltiples focos necróticos, pero su compromiso era moderado. Microscópicamente en todos estos órganos se encontraron los granulomas característicos, con abundantes *paracoccidioides*, ocasionalmente con gemación múltiple.

El encéfalo pesó 1.350 gm. Exteriormente había aplanamiento de las circunvoluciones con mínima herniación de las amígdalas cerebelosas. La protuberancia estaba aumentada de tamaño en forma simétrica; el tercio superior del bulbo también se encontraba deformado. Al corte se observó que dicho aumento de tamaño se debía a la presencia, en la parte ventral de la protuberancia, de un nódulo ovalado, bien delimitado, necrótico, que medía 5 cm. en sentido céfalo-caudal, por 2.8 cm. en sentido transversal. Los pedúnculos cerebelosos medio e inferior del lado derecho se encontraban afectados por la misma lesión, a la vez que el tercio superior del bulbo raquídeo. El cerebelo contenía dos nódulos semejantes, uno en la substancia blanca del hemisferio derecho y otro en la parte lateral del hemisferio

izquierdo; el mayor de ellos medía 1.3 cm. El cerebro mostraba también dos lesiones: una situada en el tálamo derecho, que medía 1.5 cm., y la otra en la corteza del lóbulo frontal derecho, que medía 0.6 cm. de diámetro.

Caso N° 3.

Hombre de 41 años de edad, que tras una exodoncia presentó lesiones ulcerativas de la mucosa oral y de la lengua, seguidas de tos con expectoración hemoptoica.

Examen físico. Encías, lengua, vértigo de la boca y paladar presentaban extensa ulceración. Había microadenopatía cervical y fiebre. El murmullo vesicular se encontraba disminuido. El examen neurológico era normal. Radiografía de tórax: gran destrucción del parénquima pulmonar por proceso nodular, fibrótico y cavitario. El paciente murió con un cuadro de insuficiencia respiratoria, a los 7 meses de iniciada la enfermedad.

Resumen de autopsia. (Protocolo A 217-58). Se encontraron lesiones granulomatosas en el sistema nervioso central, mucosa oral y faríngea, ganglios linfáticos mediastinales, pulmones y glándulas suprarrenales. Microscópicamente se observaron abundantes *paracoccidioides* en todos los órganos mencionados con excepción del encéfalo. Este era simétrico y sin cambios exteriores. Al corte se encontraron dos nódulos caseosos; uno medía 1 cm. de diámetro y se hallaba en la parte anterior del núcleo lenticular izquierdo; el otro estaba localizado en la parte anterior del vermis del cerebelo y medía 0.7 cm.

Descripción microscópica de las lesiones cerebrales. Esta descripción es válida para los tres casos, aclarando que en el encéfalo del caso N° 3 no se observaron hongos. Microscópicamente las lesiones estaban caracterizadas por una extensa zona de caseifi-

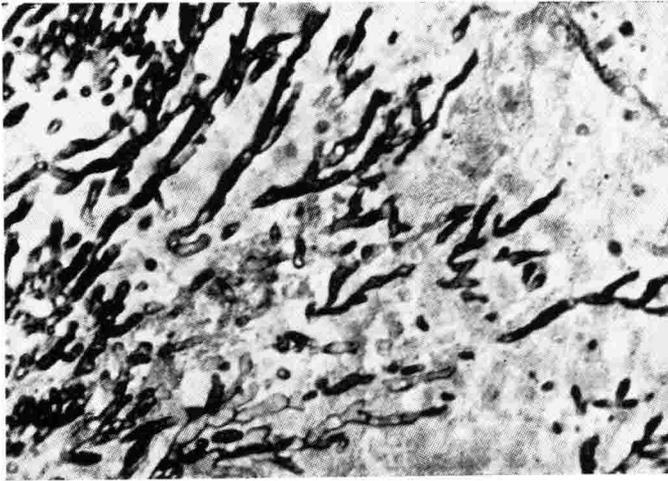


Fig. 3. Aspergilosis pulmonar. Se observan hifas paralelas con ramificación dicotómica sucesiva. Grocott. x 450.

cación central, alrededor de la cual se disponían en forma concéntrica: a) una zona de infiltración por linfocitos, plasmocitos, polimorfonucleares, células gigantes y células epiteloides. Los hongos, con la morfología característica del *paracoccidioides brasiliensis* (cápsula birrefringente de doble contorno, gemación simple o múltiple, diámetro aproximado entre 5 y 30 micras), se encontraban principalmente en esta zona, en muy abundante cantidad, ya sea intra o extracelularmente. En esta región se observaba además fibrosis de intensidad variable, sin que los haces colágenos se condensaran lo suficiente para formar una cápsula bien definida; b) una zona de vacuolización del tejido nervioso, probablemente debida a edema; c) una zona de gliosis en la que eran especialmente visibles numerosos astrocitos protoplasmáticos. En el tejido nervioso adyacente y en las meninges se observaba ocasionalmente infiltración linfocitaria en forma de manguitos perivasculares.

ASPERGILOSIS

Nuestro único caso de aspergilosis es el de un hombre de 19 años, que murió 20 días después de haber ingerido una cantidad desconocida de fósforo blanco. La lesión hepática dominó el cuadro clínico, el cual estuvo caracterizado por ictericia severa, excitación, obnubilación y finalmente coma hepático, aunque en ningún momento aparecieron signos de localización. El paciente fue tratado con tetraciclina y esteroides.

A la autopsia (Protocolo A 18-64) se observó una moderada opacidad de las leptomeninges cerebrales, de predominio basal. Microscópicamente existía una moderada inflamación meníngea, de tipo agudo. Algunos vasos sanguíneos contenían hifas y presentaban trombosis, produciendo infartos del parénquima subyacente. Además había lesiones necróticas, con presencia de hifas septadas y ramificadas dicotómicamente, en los pulmones, en el hígado y en los riñones. El ojo de-

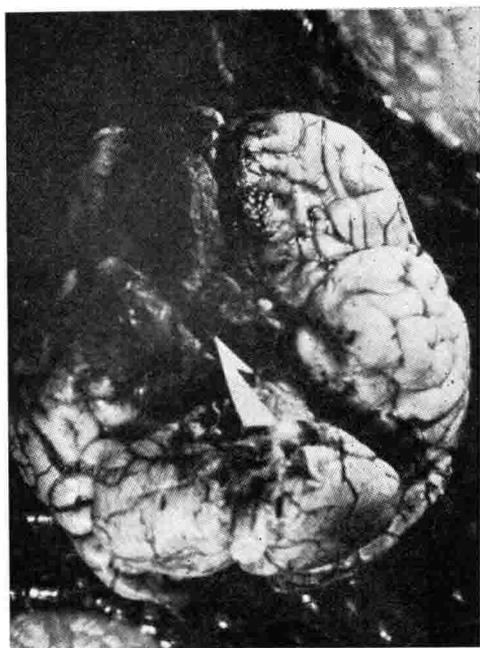


Fig. 4. Mucormicosis cerebral. El lóbulo temporal y la porción orbitaria del lóbulo frontal izquierdos presentan hemorragia.

recho dejaba ver moderada inflamación localizada especialmente entre la retina y la coroides, también con presencia de numerosas hifas.

MUCORMICOSIS

Nuestro único caso de mucormicosis ha sido objeto de una comunicación previa (26). Se trata de un ejemplo del síndrome oftalmo-encefálico, en un niño de 5 meses de edad que ingresó al hospital por presentar tos, fiebre, diarrea, vómito y epistaxis, de 15 días de evolución.

Examen físico. Signos de deshidratación grado II. Tiraje intercostal, respiración ruda y estertores broncoalveolares en las bases pulmonares. Hepatomegalia (borde hepático a 5 cm. del borde costal). Edema de los miem-

bros inferiores. La impresión clínica era de bronconeumonía y de acidosis metabólica. En los primeros días el paciente recibió clortetraciclina y fue hidratado. Al día siguiente de su ingreso apareció edema palpebral derecho acompañado de ligero exoftalmos y midriasis de este mismo lado, miosis izquierda, acentuada rigidez de la nuca y signos de Kernig y de Brudzinski; se pensó entonces en una trombosis del seno cavernoso derecho y se agregó penicilina (2 millones de unidades cada 4 horas), y anticoagulantes. Al tercer día de hospitalización aparecieron convulsiones y el paciente se encontraba estuporoso, con ausencia del reflejo fotomotor derecho y nistagmus horizontal izquierdo. Al cuarto día se observó rigidez del miembro inferior izquierdo y tenden-



Fig. 5. Mucormicosis cerebral. Se observan varias hifas irregulares, no tabicadas, en medio del tejido cerebral necrótico. H. & E. x 450.

cia a convulsiones de la mitad izquierda del cuerpo. Al quinto día aparecieron equimosis en el párpado y en la región periorbitaria derechos, y el paciente falleció. El poder de combinación de CO_2 (suero) era de 20 mEq/l. El líquido cefalorraquídeo, examinado un día después del ingreso, era xantocrómico, y contenía 10 células /ml. Las proteínas eran de 77, la glucosa de 120 y los cloruros de 879 mg. por 100 cc.

A la autopsia (Protocolo A 360-62) se observó edema de los párpados, especialmente al lado derecho, y una extensa mancha rojiza que abarcaba la piel de las regiones frontal, palpebral y nasal derechas.

El cerebro al ser observado por la base, mostraba un área hemorrágica

que medía 5 cm. en sentido ántero-posterior y que comprometía la porción orbitaria del lóbulo frontal derecho y la punta del lóbulo temporal del mismo lado. La superficie de corte mostraba que la hemorragia comprometía tanto la corteza como la sustancia blanca subyacente. Microscópicamente el lóbulo frontal derecho mostró numerosas áreas confluentes de hemorragia reciente, acompañadas de ocasionales focos de necrosis del tejido nervioso, con infiltración polinuclear. Numerosas hifas basofílicas ramificadas, no tabicadas, que tomaban selectivamente las coloraciones de Gomori y de P.A.S. y con una anchura máxima de unas 20 micras, estaban presentes en el tejido nervioso cerebral y dentro de vasos sanguíneos cerebra-

les y meníngeos; algunos de estos se encontraban trombosados. La parte inicial de la arteria cerebral media derecha, el seno petroso superior derecho y la parte vecina del seno cavernoso derecho, estaban ocluidos por trombos blandos y poco adherentes, que microscópicamente contenían hifas semejantes. Cortes del ojo derecho mostraban invasión de la coroides, de la esclerótica y del tejido celular periorbital por una moderada cantidad de hifas del mismo tipo, con mínima reacción inflamatoria. Los demás órganos no presentaban alteraciones.

DISCUSION

Cada una de las micosis será discutida por separado, ya que los mecanismos patogénicos son marcadamente diferentes en cada una de ellas. En realidad, la invasión del sistema nervioso central por este grupo de enfermedades parece poseer pocos rasgos comunes. Uno de ellos es, sin embargo, la manifiesta gravedad de esta complicación. El punto de partida, v. gr. los pulmones, sería común para la criptococosis, para la blastomicosis suramericana y para la aspergilosis, por lo menos en la mayoría de los casos. Por el contrario, la invasión de los agentes de la mucormicosis se hace preferencialmente por contigüidad a lo largo de vasos sanguíneos. Este punto será discutido más adelante.

CRIPTOCOCOSIS

Según Alajouanine y Grasset (1), la invasión del sistema nervioso central puede manifestarse de dos maneras: a) una forma difusa meningo-encefálica; y b) una forma focal. En la mayoría de los casos, la enfermedad adopta la forma de una meningo-encefalitis subaguda. Los signos meníngeos son los más constantes y pueden

acompañarse de alteraciones motoras o sensoriales, epilepsia, alteraciones de los reflejos osteotendinosos, parálisis de pares craneanos, signos de hipertensión endocraneana y alteraciones del estado general (fiebre, enflaquecimiento). Las formas focales de la enfermedad son más raras y representan menos de un 10 por ciento de todos los casos (1). Estas corresponden a granulomas o a quistes, los cuales pueden localizarse en los hemisferios cerebrales, en el cerebelo, o en la médula espinal. Los síntomas dependerán de la localización.

En general, la evolución de la enfermedad es rápida y progresiva. Ocasionalmente la duración total puede ser muy larga, presentándose períodos de remisión espontánea. Beeson (5) ha observado un caso de casi 16 años de duración. Muy raramente se han encontrado granulomas criptocócicos cerebrales que no producían síntomas (31).

Patogenia. El hallazgo ocasional de *Criptococcus* en nódulos solitarios del pulmón, en pacientes sin enfermedad progresiva, y la demostración de lesiones pulmonares en pacientes con criptococosis meníngea, sugieren la posibilidad de que la criptococosis comience como una enfermedad pulmonar (9).

Emmons (8) ha notado la alta incidencia de *C. neoformans* en las deposiciones de las palomas (*Columba livia*), las cuales, según Emmons et al. (9), constituyen posiblemente la fuente más importante de contagio humano. Los mismos autores piensan que esta micosis, en lugar de ser una enfermedad uniformemente fatal, podría ser una enfermedad pulmonar transitoria que eventualmente se diseminaría al sistema nervioso central y a las vísceras abdominales. Sin embargo, todavía no se conoce la existencia de una forma subclínica frecuente (9).

BLASTOMICOSIS SURAMERICANA

El primer caso de blastomycosis suramericana, con lesiones en el sistema nervioso central fue observado por Maffei (21). Se trataba de un paciente con lesiones meníngeas, especialmente de la base del cerebro.

Raphael y Pereira (27), revisando la literatura existente hasta abril de 1962, encontraron 27 casos de blastomycosis con invasión del sistema nervioso central, algunos de los cuales no tenían suficiente documentación (7, 10, 16). A su vez, presentaron un caso caracterizado por convulsiones jacksonianas del lado izquierdo del cuerpo y hemiparesia del mismo lado. La lesión cerebral fue extirpada y se observó que contenía abundantes *paracoccidioides*.

La sintomatología de la blastomycosis suramericana con lesiones en el sistema nervioso central es muy variada. Parece existir, al menos en los casos publicados, un predominio de la forma pseudotumoral o de masa intracraneana expansiva. Ejemplos de ello son los casos de Ritter (28), el de Lemmi et al. (17), el de Raphael et al. (27) y dos de nuestros casos. Dentro de esta modalidad de lesión expansiva, puede predominar un grupo de síntomas cuya naturaleza dependerá de la localización del proceso. Así, en los dos pacientes de Filho y col. y en el paciente de Raphael et al., la presencia de convulsiones de tipo jacksoniano era una parte muy importante del cuadro clínico. En otras ocasiones la sintomatología de fosa posterior puede predominar; en dos de nuestros casos (Nos. 1 y 2) existía un síndrome del ángulo ponto-cerebeloso. Otra posibilidad, que parece ser mucho menos frecuente, es la producción de un cuadro clínico de meningitis. También es posible encontrar alteraciones psíquicas con pérdida de la memoria, cambios de conducta u obnubilación (casos de Ritter, caso de Raphael, nuestro

caso N° 1). Por último, es posible que ciertas lesiones, ya sea por su localización o por su tamaño, permanezcan asintomáticas y vengán a ser hallazgo de autopsia.

Las alteraciones del líquido cefalorraquídeo son también muy variables, lo que probablemente depende de la localización del proceso con relación a las leptomeninges o al sistema ventricular, así como de la magnitud del componente exudativo de la lesión. Es posible que el grado de encapsulación también tenga importancia, como sucede en los casos de absceso cerebral. Ritter hace notar que en sus casos, el líquido cefalorraquídeo era normal. Parece ser más frecuente hallar una pleocitosis moderada (linfocitos en su mayoría), acompañada de un alza moderada de las proteínas. Los cloruros pueden estar ligeramente bajos y la glucosa parece no ser mayormente afectada. En raras ocasiones es posible encontrar el hongo en el líquido cefalorraquídeo.

Patogénesis. Probablemente los pulmones son el punto de partida para la infección de órganos como el encéfalo, las suprarrenales, los riñones y el bazo, haciéndose la diseminación, sin duda alguna, por vía hemática (10). Podría considerarse "a priori" que la invasión del sistema nervioso central estaría condicionada por la severidad o la extensión de las lesiones pulmonares. Este postulado parece cumplirse apenas en un número limitado de casos. En otras ocasiones el compromiso pulmonar es moderado. Radiológicamente los pulmones eran normales en un caso de Ritter. En dos de nuestros pacientes se consideró, a la autopsia, que el compromiso pulmonar era moderado o muy moderado (casos 1 y 2). La ausencia de lesiones pulmonares u orofaríngeas desde el punto de vista radiológico o clínico, constituye un obstáculo para el diagnóstico de la enfermedad.

ASPERGILOSIS

El *Aspergillus* es un hongo oportunista que puede colonizar en los pulmones cuando encuentra condiciones favorables tales como tuberculosis, o alteraciones morfológicas; también puede proliferar en casos de respuesta inmunológica deficiente, consecutiva a tratamiento con esteroides, o a alteraciones de la flora bacteriana del individuo producida por tratamiento con antibióticos (9). En la gran mayoría de los casos de Orié et al. (24), (44 entre 51) existía una enfermedad predisponente.

En nuestro caso, es muy probable que la intoxicación fosfórica haya jugado un papel importante en este sentido. El papel desempeñado por los antibióticos y por los esteroides ha sido un tema largamente discutido, del cual se tratará más adelante.

La patogenicidad del *Aspergillus* no es siempre fácil de determinar. Este se encuentra a menudo en abscesos pulmonares crónicos (13). En estas circunstancias, el hongo puede llevar una existencia puramente saprofítica. Ocasionalmente, el *Aspergillus* puede invadir el tejido pulmonar, producir neumonitis y propagarse a otros órganos mediante embolización. En estas condiciones el hongo es marcadamente patógeno. Seabury y Samuels (29) ilustran el espectro de patogenicidad del hongo con una serie de 7 casos de aspergilosis. Wahner et al. (33), dividen las infecciones aspergilóticas en tres grupos: 1) Aspergilosis con invasión de los tejidos, produciendo neumonitis o reacciones granulomatosas. 2) Aspergilosis sin invasión de los tejidos, permaneciendo el hongo dentro de una cavidad (bronquiectasia, caverna). 3) Neumonitis alérgica. Dichos autores piensan que esta relación entre parásito y hospedero es muy importante, ya que va a determinar la evolución del proceso. Emmons et al. (9) consideran la posibi-

lidad de que dicha relación esté determinada por factores inmunológicos.

La capacidad del *Aspergillus* para invadir vasos sanguíneos es bien conocida, semejando en ella a los agentes mucorales. Las lesiones de otros órganos (encéfalo, riñones, etc.) serían debidas a fenómenos embólicos, mecanismo sobre el cual Grcevic y Mathews (11) han hecho considerable énfasis.

MUCORMICOSIS

Un síndrome oftalmo-encefálico, semejante al que presentó nuestro enfermo, es el más frecuente en esta entidad, llegando a encontrarse en un tercio de todos los casos (32). Desde el punto de vista clínico el comienzo es generalmente insidioso y está caracterizado por fiebre moderada y por infección supurativa de los senos paranasales. Los primeros signos de localización apuntan hacia una celulitis orbitaria, y consisten en exoftalmos unilateral acompañado de limitación de los movimientos oculares. En un estado más avanzado, se puede establecer un síndrome del vértice orbitario, caracterizado por oftalmoplejia interna y externa, ceguera y pérdida de la sensibilidad en el territorio de distribución del nervio oftálmico (32). Como complicación, puede aparecer trombosis de la carótida interna o de sus ramas (caso de Martin et al. (22), o del seno cavernoso, con la aparición del cortejo sintomático correspondiente. En la mayoría de los casos, la infección tiene un curso fulminante, pero se han observado casos en que el control de la acidosis diabética y la administración de anfotericina B, han dado buenos resultados (6).

En las publicaciones referentes a infecciones mucormicóticas se hace siempre énfasis sobre los factores predisponentes que, según Straatsma et al. (32), son en orden de frecuencia: acidosis, especialmente de origen dia-

bético, desórdenes del sistema retículoendotelial (leucemias), tumores malignos y heridas abiertas. Otros posibles factores son tratamientos con antibióticos, corticosteroides, drogas citotóxicas y rayos X.

La patogenia del síndrome oftalmonecefálico de la mucormicosis ha sido discutida por Bauer et al. (4), quienes consideran que la puerta de entrada son los senos paranasales. Desafortunadamente dichos senos no fueron examinados histológicamente en nuestro caso. Según ellos, los siguientes serían factores coadyuvantes: a) hiperglicemia sostenida. Posteriormente se ha visto que éste no es un requisito esencial, tal como lo demuestran las compilaciones de Baker (3) y de Straatsma et al. (32); b) alteraciones locales del metabolismo de los hidratos de carbono, producidas por una glicólisis acelerada, debida a una infección local aguda; c) presencia de tejido necrótico, quizá originado por una infección bacteriana, lo que constituiría un substrato para la proliferación del hongo. A continuación, éste se propagaría a lo largo de los vasos sanguíneos, dada su marcada capacidad para invadirlos. Ciertas venas anastomóticas como la oftálmica, que termina por una parte en el seno cavernoso y se continúa por otra parte con la vena facial, podrían ser una importante vía de propagación. La presencia de trombosis y de numerosas hifas en el seno cavernoso de nuestro caso, están en favor de esta posibilidad.

ANTIBIOTICOS, ESTEROIDES, DROGAS CITOTOXICAS

La influencia de estos agentes ha sido ampliamente debatida y la discusión parece interminable. Aun en publicaciones recientes (20) se considera que no hay evidencia suficiente para incriminar a los antibióticos y a los esteroides como responsables por

la mayor frecuencia con que hoy día se observan las infecciones micóticas. Nosotros creemos, sin embargo, que los datos aportados por el análisis clínico-estadístico y por la observación experimental, demuestran un papel indiscutible de ciertos agentes terapéuticos, en el aumento de la frecuencia de las micosis. Keye y Magee (15) analizan sus casos, dividiéndolos en los siguientes períodos: el período anterior a las sulfonamidas, de 1912 a 1936; el período de las sulfonamidas, de 1937 a 1941; el período de la penicilina, de 1942 a 1947; y el período de los antibióticos múltiples, de 1948 a 1955. Ellos informan un marcado aumento en la incidencia de las infecciones micóticas secundarias desde 1937 a 1941 y creen que este aumento es debido a los tratamientos efectuados. Estos incluían antibióticos múltiples, agentes citotóxicos para el tratamiento de leucemias y de linfomas, y cortisona. Hacen notar, sin embargo, que la evaluación de los efectos de dichas drogas es difícil debido a la presencia de una enfermedad básica y a la diversidad de agentes terapéuticos empleados. Baker (2) ha dividido su casuística en dos períodos: antes y después de 1953, existiendo casos fatales únicamente en el segundo. El período de múltiples antibióticos de Keye y Magee se superpone parcialmente con el segundo de Baker, pero este último autor cree que el tratamiento con antibióticos es de menor importancia que el uso de drogas antimetabólicas y de esteroides, en pacientes afectados de leucemia.

Otros autores también consideran a los antibióticos como agentes coadyuvantes. Los tres casos de aspergilosis diseminada de Grcevic y Mathews (11) habían recibido antibióticos. Wahner et al. (33) consideran que los antibióticos administrados a tres de sus cuatro pacientes, pudieron haber sido un factor estimulante de la infec-

ción. La dificultad encontrada en la clínica, de evaluar dichos agentes, ha tratado de ser obviada en el terreno experimental. Louria et al. (19) han demostrado muy claramente dos puntos: 1) que las infecciones por ciertos hongos (*Candida albicans*), en animales de experimentación, son altamente estimuladas por la administración de cortisona; 2) que el efecto de la cortisona es muy variable según el hongo. Así, las infecciones por *Histoplasma capsulatum* y por *Criptococcus neoformans* no fueron estimuladas, en tanto que las infecciones por *C. albicans* llegaron a hacerse fatales en un porcentaje muy alto de casos. Sidransky y Friedman (30) han demostrado el efecto deletéreo de la cortisona en la aspergilosis pulmonar experimental. Ellos observaron que la administración de cortisona, o de antibióticos y de cortisona en forma conjunta, hacía los animales que inhalaban esporas de *Aspergillus flavus*, altamente suscepti-

bles a una aspergilosis pulmonar fatal. La diferencia entre el grupo tratado exclusivamente con cortisona y el grupo tratado con cortisona y antibióticos no era estadísticamente significativa, lo que indujo a pensar que la cortisona, más que los antibióticos, era la responsable de la mayor susceptibilidad.

La acción estimulante directa, observada *in vitro*, informada por algunos observadores (14, 23, 25), que los antibióticos pueden tener sobre los hongos, es probablemente de menor importancia que la que tienen *in vivo*, cuando son administrados a pacientes. En éstos, los efectos principales serían alterar el equilibrio existente normalmente en la flora del individuo y prolongar la vida de pacientes debilitados que, de otra manera, sucumbirían a infecciones bacterianas. Ambos factores aumentarían la posibilidad de una infección micótica.

RESUMEN

Se estudian, desde el punto de vista clínico-patológico, 10 casos de micosis con compromiso del sistema nervioso central, distribuidos de la siguiente manera: criptococosis, 5 casos; blastomicosis suramericana, 3 casos; aspergilosis, 1 caso; mucormicosis, 1 caso. En todos los pacientes, el compromiso encefálico es de manifiesta gravedad. Los síntomas son en general muy variables y dependen de la forma anatomopatológica, a la vez que de la localización del proceso. Signos meníngeos, alternados con signos de localización y de hipertensión endo-

craneana, constituyen las manifestaciones clínicas más frecuentes. El punto de partida se encuentra muy probablemente en los pulmones, en los casos de criptococosis, de blastomicosis y de aspergilosis. En los casos de mucormicosis, la invasión se hace generalmente a través de las fosas nasales, de la órbita y de la vena oftálmica.

Se cree que, en pacientes con aspergilosis o con mucormicosis, la existencia de una enfermedad predisponente es esencial para el desarrollo del proceso micótico.

TABLA Nº 1.
CRUPTOCOCOSIS

Caso	Edad	Sexo	Cuadro clínico	Anat. patológica
1	24	F	Embarazo (8 meses), paraplejía, coma, fiebre.	Lesiones en meninges y núcleos grises basales, con abundantes hongos. Otros órganos libres.
2	55	M	Cefalea, fiebre, rigidez nuczal, coma. Cult. posit. para <i>C. neoformans</i> en LCR	Exudado meníngeo y ventricular con abundantes hongos. Otros órganos afectados: riñón.
3	64	M	Pérdida memoria, ataxia, pares craneanos normales.	Meningitis moderada. 3 pequeños micomas en subst. blanca, 1 en corteza hemisf. cerebral izq. Hongos escasos. Otros órganos no mención.
4	22	M	Cefalea, disminución fuerza muscular, hiperestesia miembros inferiores, parálisis VI izq., edema papilar. LCR. Prot. 158 mg.	Meningitis de predominio basal, ependimitis granulosa; no lesiones en parénquima. Otros órganos libres. Bronconeumonía terminal.
5	32	M	Sucesivamente cuadros de meningitis (1945), gran mal epiléptico (1947), hemiplejía (1952), amnesia y automatismo (1953), parálisis de pares craneanos (VI, VII), Bobinski bilateral (1954), parálisis pseudobulbar, cuadriparesia espástica, estupor, muerte (1956). LCR: Prot. 300 mg., glucosa 10 mg. Cult. posit. para <i>C. neoformans</i> .	Meningitis basal, ependimitis granulosa obstruyendo entrada acueducto. Infartos en lóbulo frontal izquierdo, lóbulo temporo-occipital der., protuberancia y cuerpo calloso.

TABLA Nº 2.
BLASTOMICOSIS SURAMERICANA

Caso	Edad	Sexo	Cuadro clínico	Anat. patológica
1	55	M	Cefalea, vértigo, tinitus, adormecimiento mitad izq. cara y mitad derecha cuerpo. Parálisis de V, VII nervios craneanos izquierdos.	Micoma en parte lat. izq., protuberancia y pedúnculo cerebeloso medio adyacente, 3.2 cm. Escasos nódulos en ambos pulmones.
2	40	M	Parálisis de III, V, VI, VII, VIII, IX, XII nervios craneanos derechos. Luego hemiparesia izq. EEG: lesión expansiva en fosa post. Mielograma: retención del medio a nivel de la protuberancia.	Micoma 5 x 2.8 cm. en la parte ventral protuberancia, comprimiendo pedúnculos cerebelosos medio en inf. Otros nódulos en cerebello, tálamo der., lób. frontal der., Otros órganos afectados: pulmones, ganglios linf. mediast., suprarrenal izq.
3	41	M	No síntomas nerviosos. Ulceración mucosa oral, adenopatía cervical. Rx: extenso compromiso pulmonar bilateral.	Pequeños granulomas en núcleo lenticular izq. y vermis cerebello. Otros órganos comprometidos: farínge, ganglios mediast., pulmones, suprarrenales.

TABLA Nº 3.
ASPERGILOSIS

Caso	Edad	Sexo	Cuadro clínico	Anat. patológica
1	61	M	Intoxicación por P blanco, ictericia, coma. Tratado con esteroides y tetraciclina.	Necrosis hepática. Cerebro: pequeños vasos sanguíneos con micelios y trombos; infartos cerebrales recientes. Otros órganos invadidos: pulmones, hígado, ojo der. y riñones.

TABLA Nº 4.
MUCORMICOSIS

Caso	Edad	Sexo	Cuadro clínico	Anat. patológica
1	5 meses	M	Deshidratación, diarrea, acidosis, signos de meningitis y de trombosis del seno cavernoso der., convulsiones mitad izq., cuerpo. Tratado con clortetraciclina, penicilina.	Mucormicosis óculo-meningo-encefálica. Arteria cerebral media der., seno petroso sup. der. y seno cavernoso der., invadidos por hifas y trombosados. Otros órganos, libres.

REFERENCIAS

- Alajouanine, T., y Grasset, A. — La cryptococcose (torulose) du système nerveux central. Sem. Hôp.. Paris, 33: 3575-3585, 1957.
- Baker, R. D. — Leukopenia and therapy in leukemia as factors predisposing to fatal mycosis. Am. J. Clin. Path., 37: 358-373, 1962.
- Baker, R. D. — Pulmonary mucormycosis. Am. J. Path., 32: 287-313, 1956.
- Bauer, H., Ajello, L., Adams, E., y Hernández, D. U. — Cerebral mucormycosis: Pathogenesis of the disease. Am. J. Med., 18: 822-831, 1955.
- Beeson, P. — Cryptococcal meningitis of nearly sixteen years duration. Arch. Intern. Med. 89: 797-801, 1952.
- Burrow, G. N., Salmon, R. B., y Nolan, J. P. — Successful treatment of cerebral mucormycosis with amphotericin B. J. A. M. A., 183: 370-372, 1963.
- Canelas, H. M., Lima, F. P., Bittencourt, J. M. T., Araújo, R. P., y Anghinah, A. Blastomicose do sistema nervoso. Arq. Neuro-Psiquiat., 9: 203-222, 1951.
- Emmons, C. W. — Saprophytic sources of *Cryptococcus neoformans* associated with the pigeon (*Columba livia*). Am. J. Hyg., 62: 227-232, 1955.
- Emmons, C. W., Binford, C. H., y Utz, J. P. — Medical Mycology. Philadelphia, Lea & Febiger, 1963, 380 pp.
- Filho, J. M., y Miranda, J. L. — Considerações relativas a blastomicose sul-americana. Localizações, sintomas iniciais, vias de penetração e disseminação em 313 casos consecutivos. Hospital (Rio), 58: 99-137, 1960.
- Grcevic, N., y Mathews, W. F. — Pathologic changes in acute disseminated aspergillosis. Am. J. Clin. Path., 32: 536-551, 1959.
- Greenfield, J. G. — Neuropathology. Londres. Edward Arnold (Publishers) Ltd., 1958, 640 pp.
- Hinson, K. F. W., Moon, A. J., y Plummer, N. S. — Bronchopulmonary aspergillosis. Thorax, 7: 317-333, 1952.
- Huppert, M., MacPherson, D. A., y Cazin, J. — Pathogenesis of *Candida albicans* infection following antibiotic therapy. I. The effect of Antibiotics on the growth of *Candida albicans*. J. Bact., 65: 171-176, 1953.
- Keye, J. D., y Magee, W. E. — Fungal diseases in a general hospital. A study of 88 patients. Am. J. Clin. Path., 26: 1235-1253, 1956.

16. Lacaz, C. S., Assis, J. L., y Bittencourt, J. M. T. — Micosis do sistema nervoso. Arq. Neuro-Psiquiat., 5: 1-52, 1947.
17. Lemmi, O., y Pimenta, A. M. — Granuloma paracoccidióico cerebral. A propósito de um caso operado. Arq. Neuro-Psiquiat., 18: 58-63, 1960.
18. Lichtenberger, E., y Fajardo, L. F. — Un caso de criptococosis. Instantáneas Médicas, Nº 21, pp. 31-33, 1956.
19. Louria, D. B., y Browne, H. G. — The effects of cortisone on experimental fungus infections. Ann. N. Y. Acad. Sci., 89: 39-46, 1960.
20. Macartney, J. N. — Pulmonary aspergillosis: A review and a description of three new cases. Thorax, 19: 287-297, 1964.
21. Maffei, W. E. — Micoses do sistema nervoso. An. Fac. Med. S. Paulo, 19: 297-327, 1943.
22. Martin, F. P., Lukeman, J. M., Ranson, R. F., y Geppert, L. J. — Mucormycosis of the central nervous system associated with thrombosis of the internal carotid artery. J. Pediat., 44: 437-442, 1954.
23. Moore, M. — In vivo and in vitro effect of aureomycin hydrochloride on *Syringospora* (*Monilia*, *Candida*) *albicans*. J. Lab. Clin. Med., 37: 703-712, 1951.
24. Orie, N. G. M., de Vries, G. A., y Kikstra, A. — Growth of *Aspergillus* in the human lung: Aspergilloma and aspergillosis. Am. Rev. resp. Dis., 82: 649-662, 1960.
25. Pappenfort, R. B., y Schnall, E. S. — Moniliasis in patients treated with aureomycin. Clinical and laboratory evidence that aureomycin stimulates the growth of *Candida albicans*. Arch. Intern. Med., 88: 729-735, 1951.
26. Peña, C. E., y Dorado, J. A. — Mucormycosis (ficomicosis) en Colombia. Rev. Fac. Med., 33: 205-211, 1965.
27. Raphael, A., y Pereira, W. C. — Granuloma blastomicótico cerebral. Relato de un caso tratado quirúrgicamente e com anfotericina B. Rev. Hosp. Clín., 17: 430-433, 1962.
28. Ritter, F. H. — Tumor cerebral granulomatoso por Paracoccidióide. A propósito de dois casos operados. Arq. Neuro-Psiquiat., 6: 352-359, 1948.
29. Seabury, J. H., y Samuels, M. — The pathogenetic spectrum of aspergillosis. Am. J. Clin. Path., 40: 21-33, 1963.
30. Sidransky, H., y Friedman, L. — The effect of cortisone and antibiotic agents on experimental pulmonary aspergillosis. Am. J. Path., 35: 169-183, 1959.
31. Stevenson, L. D., Vogel, F. S. y Williams, V. — Cryptococcosis of the central nervous system and incidental cryptococccic granuloma. Arch. Path., 49: 321-332, 1950.
32. Straatsma, B. R., Zimmerman, L. E., y Gass, J. D. M. — Phycomycosis. A clinicopathologic study of fifty-one cases. Lab. Invest., 11: 963-985, 1962.
33. Wahner, H. W., Hepper, N. G. G., Andersen, H. A., y Weed, L. A. — Pulmonary aspergillosis. Ann. Intern. Med. 58: 472-485, 1963.