

CRIPTOCOCOSIS

Estudio del primer caso confirmado en Costa Rica

por

Walter Hidalgo*

Rodolfo Céspedes**

Alvaro Suárez***

Victor Manuel Hernández**

Pedro Morera**

INTRODUCCION

La criptococosis es una micosis generalmente visceral aunque también suele presentar lesiones cutáneas. Según Allen (1) la lesión cutánea representaría una diseminación de un foco visceral.

También se le llama blastomicosis europea. El nombre pudiera inducir a creer que es una enfermedad de predominio europeo, pero *Conant* (4) en un mapa ilustra bien que se trata de una dolencia de distribución universal.

La enfermedad suele atacar originalmente las vías respiratorias superiores produciendo bronconeumopatía aguda o crónica que con bastante frecuencia da origen a una meningo-encefalitis secundaria; este cuadro maningoencefálico es el que más frecuentemente se describe y el que casi siempre conduce al diagnóstico, mediante el hallazgo de parásitos en el L.C.R. puesto que, el cuadro pulmonar puede pasar desapercibido. La localización encefálica es casi siempre mortal y da origen a un cuadro clínico de hipertensión intracraneana y meningitis, pero no siempre la sintomatología permite llegar con facilidad al diagnóstico etiológico y con frecuencia se barajan otros diagnósticos como el de tuberculosis pulmonar con diseminación meníngea, coriomeningitis linfocítica y tumor intracraneal. En los niños incluso cabe la posibilidad de confusión con encefalomyelitis toxoplásmica.

* Laboratorio Clínico H. S. Juan de Dios

** Servicio de Anatomía Patológica H. S. Juan de Dios

*** Sección de Medicina del H. S. Juan de Dios

Como bien lo señalan EVANS & HARRELL (8) el diagnóstico inequívoco sólo puede hacerse mediante adecuado examen del líquido céfalo raquídeo, cultivo o estudio de una biopsia.

Aun cuando el cuadro clínico de la forma meningo-encefálica suele ser fatal a corto plazo, hay en la literatura citados casos de evolución crónica por años.

Si bien es cierto que la localización pulmonar y meníngea es la más importante, hay que hacer presente que la lesión puede producirse en articulaciones y huesos como lo señalan TOONE & KELLY (13) o en la piel y membranas mucosas (11).

Etiología: el *Cryptococcus neoformans* exhibe fenómenos de parasitismo y saprofitismo que hacen su estudio sumamente interesante, tanto en el aspecto epidemiológico como de su patología. En la literatura se refiere el aislamiento de este hongo de varias fuentes naturales como son: jugos de frutas, leche, suelo etc. (3) BENHAM & HOPKINS (2) aislaron cepas de criptococos de la piel y de las heces de personas aparentemente normales; estas cepas resultaron morfológicamente similares a las cepas patógenas de *C. neoformans*.

EMMONS (9) logró aislar cuatro cepas que mostraron reacciones típicas de fermentación, todas fueron virulentas para animales de laboratorio (ratones). También encontró cepas virulentas como saprófitas de palomas. Estos hallazgos referidos en la literatura han establecido una interrogante en cuanto a la verdadera fuente de infección en los casos de criptococosis humana.

EVANS & HARRELL (8) sugieren que la infección por criptococos se desarrolla en los humanos, ya sea por una mutación en el hongo saprófito, que se manifiesta con un aumento en su virulencia, por una disminución en la resistencia del huésped o bien por la concurrencia de ambos factores.

El hecho de que en la mayoría de los casos de criptococosis del sistema nervioso central se presente una infección primaria localizada en el pulmón, hace pensar que sean las vías respiratorias superiores la puerta de entrada del hongo (3).

En la identificación del hongo es importante tanto el examen directo como los cultivos. Las características que presenta en su fase tisular son bastante típicas, presentándose como un elemento blastosporado, esférico ligeramente ovalado, unigermante, con un diámetro de 5 a 15 μ , que posee una pared celular bien definida, un citoplasma vacuolado y granulado, y además presenta una gruesa cápsula mucilaginosa que rodea la célula, cuya composición química ha sido identificada como un polisacárido constituido por unidades de xilosa, manosa, galactosa y un ácido urónico, posiblemente el ácido glucurónico (7).

La presencia de la cápsula nos permite hacer un diagnóstico diferencial con otros hongos como *Candida* y *Blastomyces*. El hongo es Gram positivo, sin embargo se prefiere hacer el examen directo a fresco, emulsionando el material en estudio con una gota de tinta china, con lo cual se puede apreciar fácilmente la cápsula que resalta sobre el fondo oscuro de la preparación.

El *C. neoformans* crece fácilmente en los medios rutinarios usados en micología. El medio de Sabouraud con un dos por ciento de glucosa es bastante

satisfactorio para su crecimiento, tanto a 37° C, como a temperatura ambiente. REID (12) encontró que la adición de tiamina y fosfatos al medio de Sabouraud, estimula el crecimiento del hongo. El *C. neoformans* a diferencia de *Histoplasma* y *Blastomyces*, presenta igual morfología en su crecimiento a 37° C y a temperatura ambiente.

Otra forma utilizada para identificar este hongo, son las reacciones serológicas. EVANS & KESSEL (6) lograron demostrar tres tipos antigénicos que llamaron A, B y C, los cuales precipitaban específicamente en presencia de sueros preparados en conejos. También se ha utilizado en el tipo de este hongo las reacciones de aglutinación (8) y la prueba de Quellung (8).

C A S O

Protocolo N° 16.338, presentado en sesión Anatomoclínica N° 473 el 18-VI-60.

H.R.G., paciente de 20 años, soltero, natural de Puntarenas y vecino de Hatillo, de ocupación talabartero. Ingresa en este Hospital el 26 de mayor-60 y muere el 2 de junio-60. Inició su padecimiento el 12-mayo-60, con sensación de malestar general, cefalea, dolores óseos generalizados y artralgias; se encontraba afebril y el apetito lo conservaba. Con esta sintomatología viene a Consulta Externa, donde es recetado pero sus molestias no ceden, al contrario, el 20 de mayor-60 la cefalea se intensifica y presenta vómitos precedidos de náuseas. además tenía algo de tos no productiva. Es de notar que al inicio de su padecimiento en su ambiente familiar había gripe.

Exploración: hábito mesomórfico, con aspecto de grave enfermedad, muy excitado y quejumbroso. Pulso 55/min. T.A. 110/70.

Examen neurológico: reflejos osteotendinosos y superficiales conservados. Pupilas normorreactivas. Resto de la exploración negativa, excepto los dolores osteoarticulares. Dos días después, persiste intensa cefalea fronto-occipital. Examen: Pupilas dilatadas que reaccionan a la luz y a la acomodación. No signos meníngeos. Abdomen blando, depresible, con discreto dolor a la presión en hipogastrio. Reflejos osteotendinosos normales. Pulso 60/min. Corazón negativo. Pulmón: franco soplo tubario en hemitórax derecho a la altura del ángulo escapular, estertores finos al final de la inspiración. No hay cambios a la percusión. El paciente da datos de cefalea, vómitos y restringido desde varios días atrás.

Llama la atención la presencia de un soplo tubario, sin estado febril, pulso de 60 por minuto y L.C.R. con: albúminas 27 mgms.%, glucosa 75 mgms.%, leucocitos 140/mm³, 100% de linfocitos, eritrocitos 270/mm³, no hay bacterias. Desde el punto de vista clínico, se deben considerar: neumonía, T.B.C., descartar sinusitis y tumor cerebral.

El 30-V-60 el paciente responde perfectamente a las preguntas, lúcido, continúa con cefalea, pulso de 80/m. Los vómitos han desaparecido. Hay respiración soplante con estertores crepitantes inspiratorios en la base derecha. Exis-

te así mismo una ligera paresia del recto externo izquierdo. Reflejos pupilares conservados.

El estudio radiológico de tórax muestra condensación en lóbulo medio derecho, con morfología de neumonía atípica (Foto N° 6).

El estudio otorrino laringológico revela: hiperemia de las mucosas. secreción escasa y costras en ambas fosas nasales. No se considera que el cuadro actual tenga relación de causa a efecto con su sinusitis maxilar existente.

El paciente presenta entonces diplopía, estrabismo convergente por parálisis del recto externo del ojo izquierdo. Ptosis palpebral derecha. Retención urinaria. Arreflexia generalizada. Continúa con cefalea y vómito. Al día siguiente, la exploración muestra irritación de los pares craneanos 3º, 4º y 7º. Hay signos de descontrol mental, marcada hipoacusia y pérdida del gusto con diplopía. Impresión diagnóstica: tumor del ángulo pontocerebeloso, más hacia el lado izquierdo. Descartar paquimeningitis en ese mismo lado, de etiología infecciosa. Una nueva punción lumbar, dio líquido a presión muy discretamente aumentada, y de una turbidez apenas perceptible, cuyo estudio reveló: glucosa 63 mgms.%, albúmina 27 mgms.%. Presencia de agentes levaduriformes con morfología de *Cryptococcus neoformans* (fotos 2-4).

En vista de estos hallazgos procedimos a realizar un estudio más completo del material en estudio, haciendo observación con tinta china, y extensiones coloreadas con las técnicas de Gram y Leishman. En la observación microscópica de la emulsión de líquido céfalo raquídeo con tinta china, encontramos numerosas blastosporas esféricas unigermantes, cubiertas por una gruesa cápsula de material mucilaginoso. El citoplasma aparece con numerosos gránulos de inclusión, vacuolas y delimitado por una membrana celular bien definida. La cápsula se presenta como un halo de material refringente y homogéneo, que cubre tanto a la célula madre como a las yemas que se originan de ella (foto N° 4). Observamos sólo elementos unigermantes en el material que fue estudiado, sin embargo, en algunos casos pudimos observar algunas blastosporas con dos yemas, pero estas no se originaban de la misma célula, sino que la segunda yema era formada por la célula hija, la cual a su vez se había originado como una gemación de la célula madre original (foto N° 2). Estos elementos eran Gram positivos y no presentaron características morfológicas especiales con la tinción de Leishman. Este estudio nos permitió deducir que se trataba de una infección meníngea por *Cryptococcus neoformans*.

Para corroborar este diagnóstico era preciso estudiar la morfología cultural y su *patogenicidad para los animales de laboratorio*.

El sedimento del L.C.R. se cultivó en los siguientes medios: Sabouraud, mycosel y caldo infusión de cerebro y corazón, incubándose estos medios a 37° C y a temperatura ambiente. En el medio de Sabouraud el crecimiento del hongo fue abundante, tanto a temperatura ambiente como a 37° C. En el medio de mycosel no hubo crecimiento a ninguna temperatura y en el caldo infusión de cerebro y corazón el hongo creció muy pobremente a ambas temperaturas.

En el medio de Sabouraud después de 3 a 4 días de incubación a 37° C se desarrolla una colonia de tipo levaduriforme, de crecimiento rápido, que cu-

bre casi toda la superficie del medio inclinado, con aspecto mucoso, brillante, lisa, húmeda, poco adherida al medio y de un color amarillo oro, que en las colonias viejas se torna casi café y sin brillo (foto N° 1). A la temperatura ambiente presentó una morfología bastante similar a la anterior.

Al microscopio se presentan numerosas blastosporas esféricas, unigermantes, con un citoplasma muy granulado y vacuolado, con pared celular bien definida y con una cápsula apenas visible que contrasta con la morfología capsular que presenta la fase tisular del hongo (fotos N° 3-4)

En el medio de mycosel no hubo crecimiento del hongo a ninguna temperatura, ya que este medio contiene entre otros ingredientes de su fórmula la actidiona, que es un antibiótico que presenta una marcada actividad inhibitoria contra hongos patógenos. KLIGMAN & WEIDMAN (10) demostraron que la actidiona inhibe el crecimiento de criptococos in vitro.

En el caldo infusión de cerebro y corazón hubo un crecimiento muy pobre, observándose un pequeño sedimento de esporas en el fondo del tubo sin producción de turbidez.

Hicimos inoculaciones del L.C.R. en ratones siguiendo la vía intraperitoneal. Después de un período de observación de 23 días, murió el primer ratón inoculado, presentando una invasión masiva de criptococos. Demostramos el hongo al examen directo con tinta china y por cultivo, en el cerebro, pulmón, bazo, hígado, e intestinos. En el mediastino anterior, pudimos observar unas masas gelatinosas de color blanco amarillento, que cubrían parcialmente el corazón y los pulmones, en las cuales encontramos abundantes parásitos.

Los hallazgos morfológicos, culturales, su capacidad para crecer a 37° C y su patogenicidad para los animales de laboratorio, nos permiten afirmar que se trata de una cepa patógena de *C. neoformans* (Sanfelice) Vuillemin, 1901.

Otros exámenes de laboratorio dieron: nitrógeno ureico 19.5 mgms.%, creatinina 2 mgms.%, eritrosedimentación 0 mm. en la primera hora, hematocrito 53 cc./100cc. La orina: azúcar positiva + (Benedict cualitativo), células epiteliales pocas. Hemocultivo negativo por piógenos. Hematimetría: Hb. 15.3 g.%, leucocitos 16.900 con 3 formas en banda, 75 segmentados y 22 linfocitos.

La víspera del fallecimiento se practicó fondo de ojo que mostró estasis de papila en la mitad inferior de ambos ojos, más acentuado a derecha, concluyéndose que existía un síndrome de hipertensión intracraneana.

El diagnóstico clínico final fue:

- 1— Meningo-encéfalo mielitis aguda por *Cryptococcus neoformans*.
- 2— Neumonía del lóbulo medio derecho por *Cryptococcus neoformans*.
- 3— Sinusitis maxilar —¿por *Cryptococcus neoformans*?—.

Discusión:

Dr. Blanco Q. (radiólogo): la zona de condensación parenquimatosa está en el lóbulo inferior derecho. ¿No se hizo examen de esputo?. La etiología de un proceso con este aspecto radiológico puede ser cualquiera. La imagen es

de neumonia atípica y la puede dar también un tumor. En las radiografías de cráneo hay mucho de normal y no se aprecian signos de hipertensión crónica intracraneana, pese al resultado de fondo de ojo.

Dr. Cordero Z.: el estudio radiológico es muy peculiar y atípico. Desea señalar que al ingreso de este paciente no había sintomatología pulmonar. Recuerda que en la literatura se relatan casos con meningitis criptocócica aun por varios años que sólo en la fase final han dado el cuadro pulmonar.

Autopsia: cadáver enflaquecido que representa 20 años, pesa 50 kilos y mide 1.70 m. Organos del cuello: ganglios linfáticos para traqueales e intertraqueobrónquicos aumentados de volumen, tumefactos, antracóticos. Examen histológico: existen zonas claras a nivel de la cortical en donde ha desaparecido la estructura del tejido linfático, siendo reemplazado por acúmulos de material gelatinoso, amorfo, dentro del que se ven múltiples formas levaduriformes de criptococos (foto N° 13). El resto del tejido linfático no tiene hiperplasia.

Cavidad torácica: pulmón derecho 410 g., izquierdo 380 g. A derecha el lóbulo inferior tiene su mitad superior hepatizada, de consistencia leñosa, color gris amarillento, que forma una masa de aproximadamente 7 cm. de diámetro, con borde bien definido y superficie de corte untuosa. (foto N° 8). Alrededor de esta masa el parénquima aparece bien aereado y no hay lesiones a distancia.

Examen histológico: alveolos repletos de formas redondeadas o gemantes de criptococos, entre los cuales hay una sustancia amorfa y gelatinosa. No hay infiltración celular inflamatoria, ni proliferación de células fijas (fotos 7-9). Encéfalo: 1.400 g. L.C.R. medianamente turbio, circunvoluciones tumefactas de aspecto discretamente gelatinoso (foto N° 10). Examen histológico: espacios subaracnoideos ensanchados y ocupados por material amorfo, incoloro en el que se encuentran numerosas formas esféricas de criptococos. No aparece exudación celular (foto N° 11). En la corteza algunos pequeños vasos situados a una profundidad de 5 a 8 mm. desde la leptomeninge, muestran ensanchamiento del espacio perivascular, el cual está ocupado por material gelatinoso con algunas esferas de criptococos (foto N° 12). Riñón: macroscópicamente estructura conservada, lo mismo que histológicamente. Sin embargo, fue posible identificar escasos criptococos en la medular, cerca de la pelvis renal, en excretores gruesos.

Diagnósticos finales:

- 1— Criptocosis meníngea y encefálica perivascular.
- Neumonía criptocócica del lóbulo inferior derecho.
- Linfoadenitis criptocócica inter-traqueobrónquica.

COMENTARIO

Este caso se ha producido en un hombre joven de 23 años, con estado nutritivo bastante bueno. Toda la evolución transcurrió en 20 días. Clínicamente el proceso comenzó con un cuadro de irritación meníngea, seguido de un sín-

drome de condensación pulmonar derecha. En los últimos días se instaló un cuadro de franca hipertensión intracraneana con compromiso de los pares craneanos 3º, 4º y 7º.

Aun cuando en clínica los síntomas iniciales fueron meníngeos, la lesión anatómica pulmonar y de los ganglios inter-traqueobronquicos hace pensar que el proceso se inició en el árbol respiratorio en forma asintomática y secundariamente se diseminó al encéfalo.

El síndrome de condensación fue un hallazgo del examen físico, que estuvo presente al octavo día de evolución y con la ayuda del estudio radiológico orientó el diagnóstico hacia neumonía atípica, probable tumor pulmonar y posible tuberculosis pulmonar con diseminación meníngea. Estos diagnósticos son los que clásicamente se hacen en estos casos.

El problema se aclaró cuando fueron encontradas blastosporas de *Cryptococcus neoformans* en el L.C.R., hecho que ocurrió en la segunda punción lumbar, días antes de su muerte. En estas condiciones todo esfuerzo terapéutico resultó tardío. A este respecto vale la pena considerar que actualmente, para la criptocosis no hay nada definitivo, es decir, que los recursos terapéuticos existentes deben considerarse en etapa experimental.

Prácticamente hay dos sustancias que pueden utilizarse y son la actidiona que tiene acción inhibitoria in vitro contra criptococos. Su uso intratecal ha resultado excesivamente tóxico, pero puede darse por vía intramuscular a dosis de 20 mgms. por día o bien intravenoso a dosis de 40 a 60 mgms. por día. Sin embargo, no siempre este antibiótico produce los mismos efectos. La otra sustancia que ha sido utilizada con éxito es la anfotericina B (8).

Una medida que parece bastante lógica es la de usar hipertermia, ya que *Cryptococcus neoformans* es muy susceptible a temperaturas de 40 a 42º C. (3).

Fuera de esto han sido utilizados diversos tipos de sulfa drogas y antibióticos con resultados que a nuestro juicio son discutibles.

También señala la literatura el empleo de tratamiento quirúrgico en algunos casos de lesión localizada, al menos aparentemente en la piel o en los pulmones (11). Es de notar que en los casos pulmonares el diagnóstico preoperatorio ha sido de tumor.

En nuestro caso queremos finalmente señalar que las lesiones macroscópicas evidentes estaban en pulmón y encéfalo, pero histológicamente el parásito también se encontró en ganglio linfático y riñón. Así mismo queremos destacar la utilidad de la impregnación con tinta china para el diagnóstico en el examen directo.

El otro hecho muy característico es la sensación visual y táctil de sustancia gelatinosa que presentan los órganos y que histológicamente corresponde a acúmulo de material gelatinoso en el sitio de las lesiones.

Quisiéramos además subrayar la evidente patogenicidad de la cepa de *Cryptococcus neoformans* aislada de nuestro caso que mató a los ratones inoculados en 23 días con lesiones pulmonares, esplénicas, hepáticas, intestinales y en-

cefálicas y además cultivó bien a 37° C. Esto para hacer parangón con las cepas morfológicamente iguales, pero saprófitas.

RESUMEN

Presentamos los hallazgos clínicos, micológicos y anatomopatológicos de un caso de Criptococosis aguda mortal, cuyas lesiones fundamentales estaban en pulmón, encéfalo y ganglios linfáticos del hilio pulmonar.

El diagnóstico etiológico fue hecho en el examen directo de líquido céfalo raquídeo, ante mortem.

El estudio micológico de la cepa aislada demostró por su morfología, por su aspecto tisular y cultural, por su patogenicidad para animales de laboratorio y por su capacidad para crecer a 37° C, que se trata de una cepa patógena de *Cryptococcus neoformans*.

La literatura médica de Costa Rica no hace referencia a algún caso anterior de esta micosis, por lo que consideramos que el presente es el primero que se ha reportado.

SUMMARY:

The clinical mycological and pathological findings of an acute fatal case of Cryptococosis that involved lung, brain and lymph nodes are presented. Diagnosis was made before death in a sample of cerebrospinal fluid. Morphology in tissues and culture media and pathogenicity for laboratory animals of the isolated strain was made, concluding that it was a pathogenic strain of *Cryptococcus neoformans*.

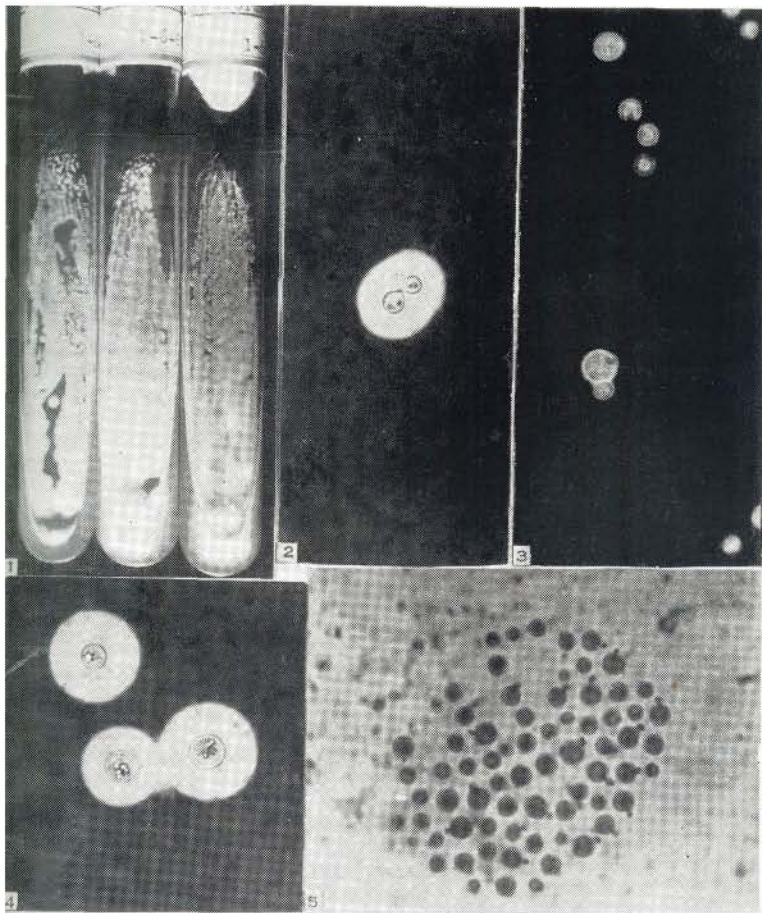
After reviewing the available medical literature of this country, this is considered the first case reported.

BIBLIOGRAFIA

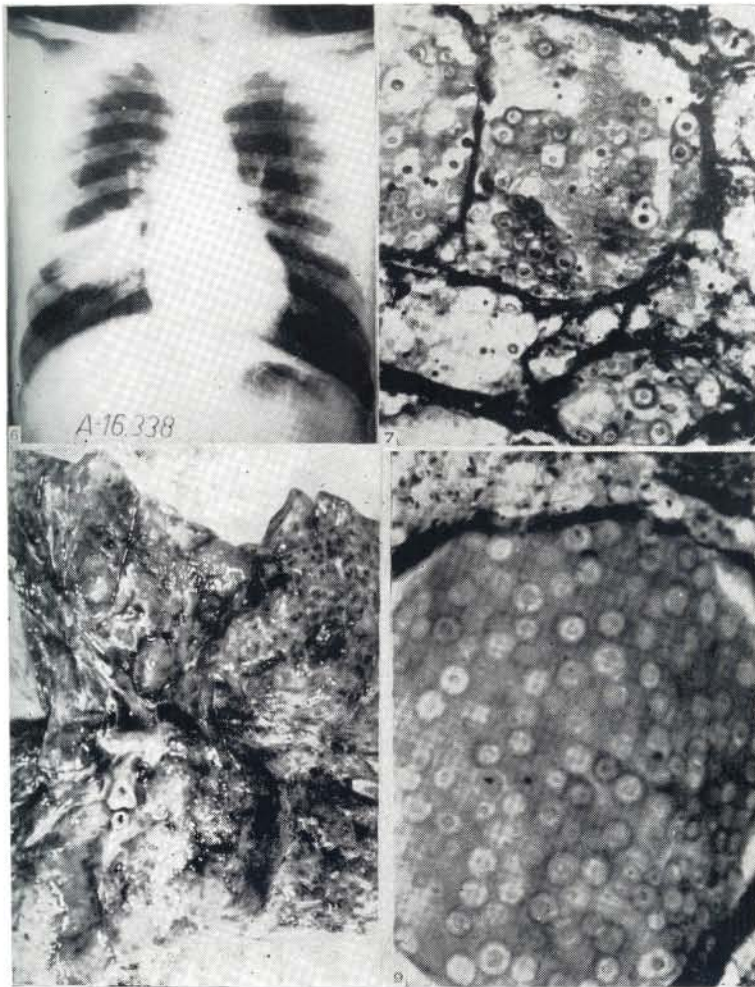
1. ALLEN, A. C.:
Mycoses. In *The Skin*. C. V. Mosby Co. - St. Louis E. U. A. p. c. 482-484, 1954.
2. BENHAM, R. W. & A. M. HOPKINS
Yeast-like fungi found on the skin and in the intestines of normal subjects. *A survey of one hundred persons*. *Arch. Dermat. & Syph.*, 28:532, 1933 (cit. en 8).
3. CONANT, N. F.; D. S. MARTIN; D. T. SMITH; R. D. BAKER & J. L. CALLAWAY
Manual of Clinical Mycology. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1956.
4. CONANT, N. F.; D. S. MARTIN; D. T. SMITH; R. D. BAKER & J. L. CALLAWAY
"Cryptococosis", en *Manual de Micología Clínica*. p.c. 147-169.
5. DROUHET, E.; G. SEGRETAIN & J. P. A. Aubert.
Polyoside capsulaire d'un champignon pathogene, *Torulopsis neoformans*: relation avec la virulence, *Ann. Inst. Pasteur*, 79:891, 1950 (cit. en 8).

6. EVANS, S. E. & J. F. KESSEL.
The antigenic composition of *Cryptococcus neoformans*. II. Serologic studies with the capsular polysaccharide, *J. Immunol.* 67:109, 1951 (cit. en 8).
7. EVANS, E. E. & J. W. MEHL.
A qualitative analysis of capsular polysaccharides from *Cryptococcus neoformans* by filter paper chromatography, *Science* 114:10, 1951.
8. EVANS, E. E. & E. R. HARRELL.
Cryptococcosis (Torulosis): A review of recent cases, *University of Michigan Medical Bulletin*, 18:43-63, 1952.
9. EMMONS, C. W.:
Isolation of *Cryptococcus neoformans* from soil. *J. Bact.*, 62:685, 1951 (cit. en 8).
10. KLIGMAN, A. M. & F. D. WEIDMAN.
60:726, 1949 (cit. en 8).
Experimental studies on Treatment of human torulosis. *Arch. Dermat. & Syph.*
1. LITTMAN, M. L. & L. E. ZIMMERMAN.
Cryptococcosis × + 205 pp. *Grune & Stratton, New York and London*, 1956.
2. REID, J. D.
The influence of the vitamin B complex on the growth of *Torulopsis (Cryptococcus) neoformans* on synthetic medium. *J. Bact.*, 58 (6):777-782.
3. TOONE, E. C. & J. KELLY.
Joint and bone disease due to mycotic infection. *Am. J. Med. Sciences.* 231 (3):263-273, 1956.

- Fig. 1: *Cryptococcus neoformans*. Cultivo a 37° C en medio de Sabouraud glucosado.
- Fig. 2: *Cryptococcus neoformans*. Sedimento de L.C.R. mostrando dos yemas en una blastospora (emulsión con tinta china 100 X).
- Fig. 3: *Cryptococcus neoformans*. Morfología del cultivo a 37° C, nótese el tamaño reducido de la cápsula (emulsión en tinta china 100 X).
- Fig. 4: *Cryptococcus neoformans*. Morfología típica del hongo en el L.C.R. (emulsión en tinta china 100 X).
- Fig. 5: *Cryptococcus neoformans*. Emulsión en azul de lacto fenol del cultivo a 37° C. Nótese la morfología curiosa que presentan las blastosporas de un pequeño apéndice en casi todas las células (100 X).



- Foto N° 6: Condensación del tercio medio derecho con límites bastante precisos que corresponden a imagen de neumonía atípica.
- Foto N° 7: Alveolos llenos de material gelatinoso en el cual se aprecian algunos criptococos. H. E.
- Foto N° 8: Pulmón derecho superficie de corte. Se aprecia en los tres quintos centrales un tejido sólido de aspecto gelatinoso. Hay un límite lineal neto con el resto del pulmón que está bien aereado.
- Foto N° 9: Alveolo pulmonar lleno de criptococos cuya cápsula destaca como un halo claro. Entre los hongos hay un material gelatinoso. Acido periódico-Schiff.



- Foto N° 10: Corteza cerebral: hiperemia y tenue depósito de material gelatinoso que se aprecia mejor a nivel de los surcos.
- Foto N° 11: Corteza cerebral: bajo la leptomeninge se aprecia depósito de exudado gelatinoso en cuyo espesor hay algunos criptococos. H. E.
- Foto N° 12: Corteza cerebral: alrededor de una arteriola se deposita exudado gelatinoso con algunos criptococos. El espacio perivascular resulta muy ensanchado. H. E.
- Foto N° 13: Ganglio linfático del hilio pulmonar: el folículo situado en la mitad inferior muestra histiocitos de citoplasma claro que contienen material gelatinoso y algunos criptococos. H. E.

