

Neuropatología

Aspectos clínicos – patológicos básicos

Dr. Bayron Valenzuela C y Dr. Facundo Las Heras
Dpto. Anatomía Patológica, Universidad de Chile
Dpto. Neurocirugía, Universidad de Chile
Septiembre, 2020

En este documento se incluyen conceptos generales de:

- Tumores primarios del sistema nervioso central
- Patología infecciosa del sistema nervioso central
- Trauma
- Patología vascular

TUMORES PRIMARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

REFERENCIAS:

- WHO, Blue Book 2016
- Primary brain tumors in adults. Lancet, 2018
- Neuropatología: diagnóstico con biología molecular. CLC 2017
- Clasificación de los tumores cerebrales. CLC 2017

OBJETIVOS

- **Reconocer la actualización en la nomenclatura y diagnóstico de los tumores cerebrales (WHO 2016)**
- **Reconocer las distintas histologías y sus diferentes grados OMS**
- **Conocer el diagnóstico por etapas**
- **Características generales de los gliomas difusos, focales y otros gliomas.**
- **Características generales de los meningiomas**

GENERALIDADES

- El tejido del SNC está conformado de neuroglia (80%) y neuronas (20%)
- Neuroglia:
 - Astrocitos
 - Oligodendrocitos
 - Microglia
 - Precursores de oligodendrocitos
 - Células endoteliales

- Neuronas
 - Sensoriales
 - Efectoras

- Dicho esto, el concepto de “glioma” viene de tumor de origen “glial”. Pero, no hay que olvidar que la bóveda craneal contiene: hueso, meninges, encéfalo, médula y nervios, por tanto podríamos tener un tumor que se origina en cualquiera de estas estructuras

- En EEUU representan el 2% de todos los cánceres
- 1 de 3 tumores diagnosticados es maligno
- Los “tumores” más frecuentes son las metástasis cerebrales (Ej. Pulmón, melanoma y Ca de Mama)
- Los gliomas corresponden al 1º maligno más frecuente y no supera el 35% de supervivencia a 5 años
- Chile, GLOBOCAN 2018:

- El cáncer constituye la 2ª causa de muerte, y los tumores cerebrales constituyen el 1,2%
- Adultos: meningiomas, glioblastoma y tumores pituitarios
- Niños: Astrocitoma pilocítico, meduloblastoma (embrionario) y tumores endoteliales

- Chile, GES:
 - Meningioma
 - Adenomas hipofisarios
 - Craneofaringioma
 - Hemangioblastoma

- Los síntomas dependen de la ubicación de la lesión, con déficit neurológico e hipertensión endocraneana
- Para un diagnóstico correcto se debe interpretar la clínica, la radiología y la anatomopatología

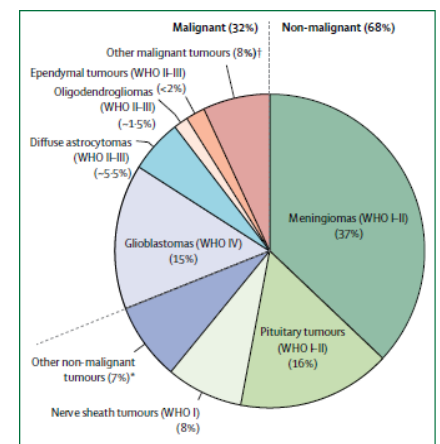


Figure 2: Simplified representation of yearly incidence of primary brain tumours among adults from CBTRUS 2010-2014¹

CLASIFICACIÓN

- En 1979 la WHO (OMS) publica su primera edición de la “clasificación de los tumores del SNC” que se basa en descripciones histológicas + el grado tumoral, y a su vez, presenta un valor pronóstico

GRADO CARACTERÍSTICAS

GRADO	CARACTERÍSTICAS
I	Tumores circunscritos, de lento crecimiento y bajo potencial de conversión a un tumor maligno
II	Tumores de borde difuso, lento crecimiento y, algunos, con tendencia a progresar a malignidad
III	Tumores infiltrantes con células atípicas o anaplásicas y mayor número de mitosis
IV	Tumores de rápido crecimiento con alta tasa mitótica, pudiendo presentar vasos de neoformación y áreas de necrosis

- Bajo grado: I – II
- Alto grado: III – IV
- Con el desarrollo de la ciencia, a la clasificación “clásica” se agregan los **marcadores moleculares**, permitiendo así reducir la variabilidad interobservador
- En el sistema actualizado de clasificación de tumores del SNC 2016 de la OMS, algunos tumores se definen por una combinación de factores morfológicos, moleculares y genéticos, mientras que otros siguen definiéndose únicamente por morfología.
- Se suman, para guiarnos en nuestro diagnóstico:
 - Mutación en la enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH)
 - Codeleción Cromosoma 1p/19q
 - Mutación TP 53
 - Mutación ATRX
 - OLIG-2 - GFAP
 - Ki-67
 - BRAF-1
 - Otros
- Entonces, con la aparición de la información genética/molecular pasamos al diagnóstico por etapas:

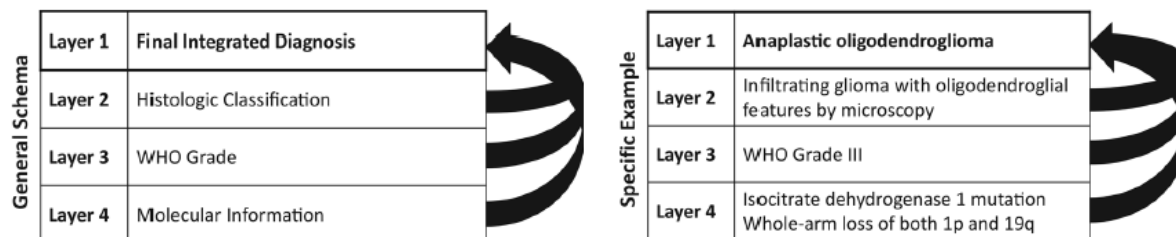


TABLE 1. CHANGES IN CLASSIFICATION OF GLIOMAS BETWEEN 2007 AND 2016 WHO CLASSIFICATION SYSTEMS

WHO 2007	WHO 2016
Diffuse astrocytoma	Diffuse astrocytoma, IDH-mutant
	Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant
	Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype
	Diffuse astrocytoma, NOS
Anaplastic astrocytoma	Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant
	Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype
	Anaplastic astrocytoma, NOS
Glioblastoma	Glioblastoma, IDH-wildtype
	Glioblastoma, IDH-mutant
	Glioblastoma, NOS
Oligodendroglioma	Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted
	Oligodendroglioma, NOS
Anaplastic oligodendroglioma	Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted
	Anaplastic oligodendroglioma, NOS
Oligoastrocytoma	Oligoastrocytoma, NOS
Anaplastic oligoastrocytoma	Anaplastic oligoastrocytoma, NOS
Did not exist	New Diffuse midline glioma H3 K27M-mutant
Gliomatosis cerebri	Deleted
Protoplasmic astrocytoma Fibrillary astrocytoma	Deleted

NOS: Not otherwise specified

ENFRENTAMIENTO DIAGNÓSTICO DE GLIOMAS DIFUSOS

- 1° ¿Qué tipo de histología es?
- 2° Estado del marcador molecular IDH
- 3° Estado de otros parámetros como 1p/19q, ATRX, TP53

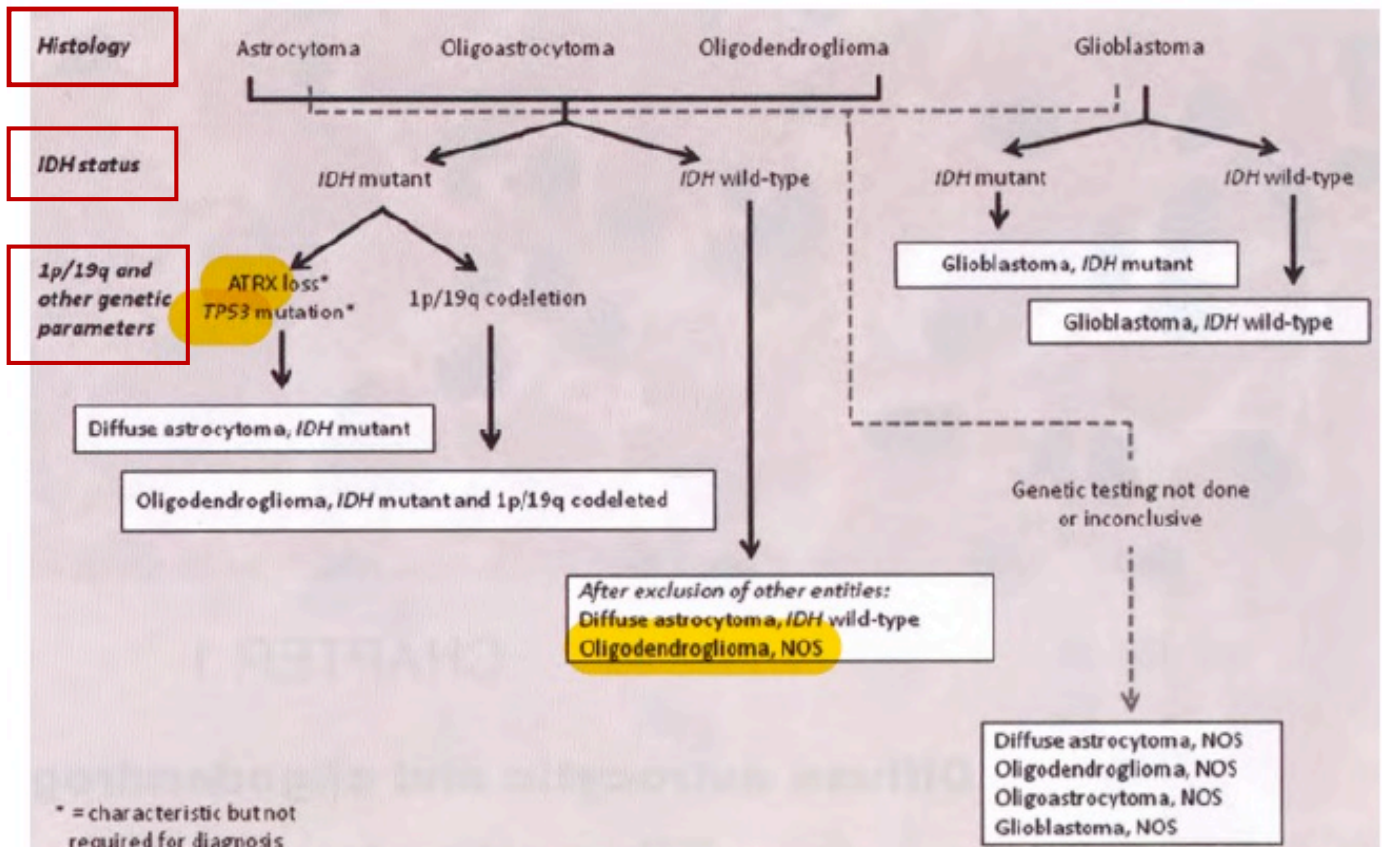


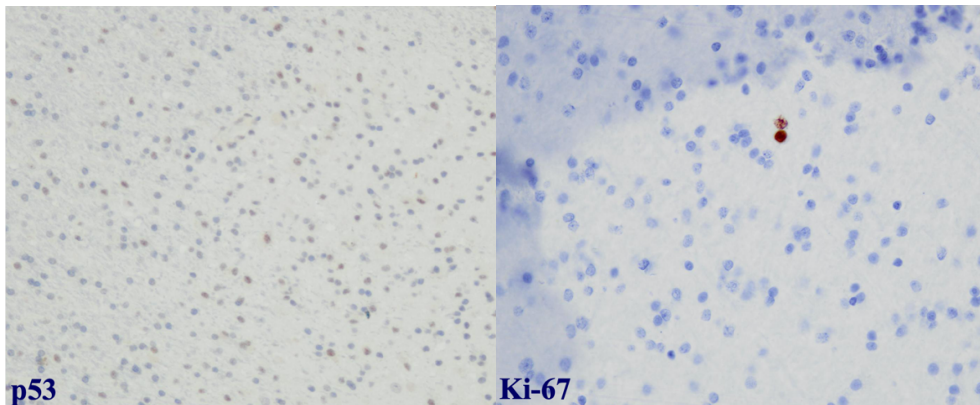
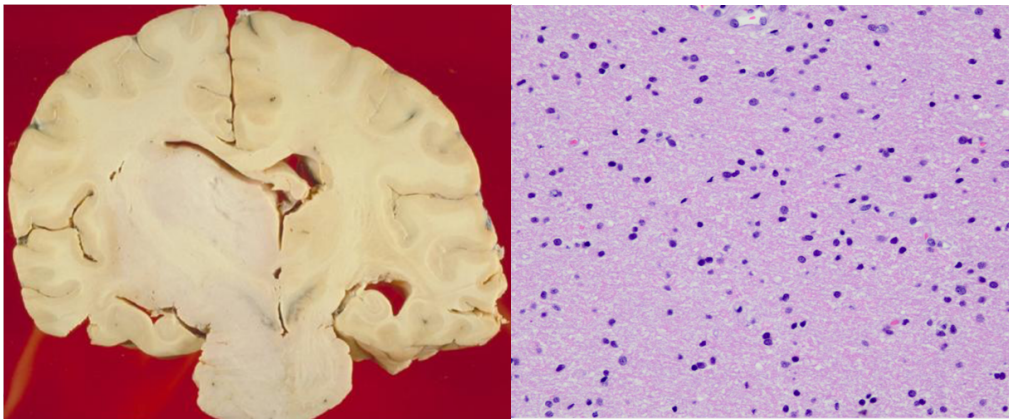
Fig. 1.01 Diffuse gliomas: from histology, IDH status, and other genetic parameters to WHO diagnosis.

GLIOMAS

- GLIOMAS DIFUSOS
- GLIOMAS FOCALES
- OTROS GLIOMAS

GLIOMAS DIFUSOS: ASTROCITOMA DIFUSO

- Tumor infiltrante, de bordes mal definidos, distorsionan la estructura normal
- Astrocitos neoplásicos en cantidad elevada, con núcleos atípicos y prolongaciones celulares de aspecto fibrilar
- Grado OMS II
- Sin evidencia de necrosis ni mitosis
- Ubicación preferente supratentorial, en hemisferios cerebrales
- Genética: mutaciones en IDH y p53



GLIOMAS DIFUSOS: ASTROCITOMA ANAPLÁSICO

- Astrocitoma maligno caracterizado por atipia celular, celularidad incrementada y presencia de actividad mitótica
- Grado OMS III
- No se observa proliferación vascular ni necrosis
- Ubicación preferente supratentorial, en los hemisferios cerebrales
- Genética: mutaciones en p53 y en cromosoma 17p

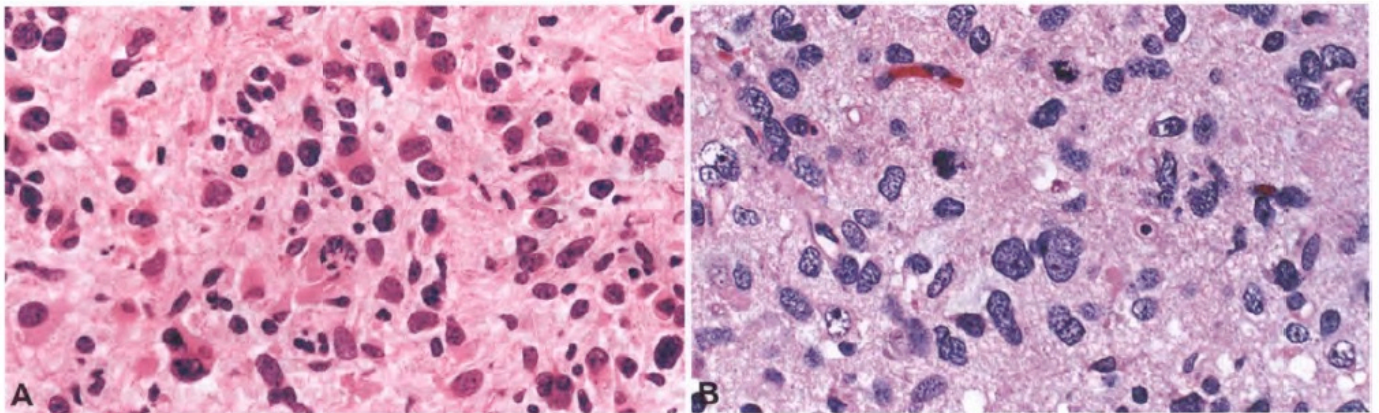
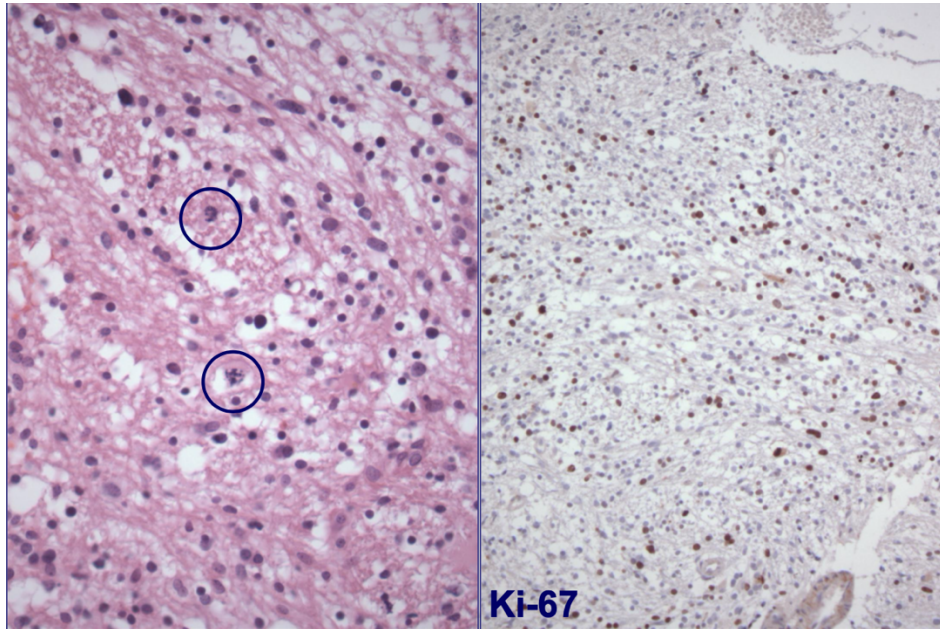


Fig. 1.14 Anaplastic astrocytoma. A Marked nuclear pleomorphism. Note the atypical mitosis in the centre. B Hypercellularity and hyperchromatic, irregular, so-called naked nuclei appearing within a fibrillary background. Two mitotic figures are present.

GLIOMAS DIFUSOS: GLIOBLASTOMA

- Glioma de alto grado, caracterizado por:
 - Hiper celularidad
 - Mitosis
 - Proliferación vascular
 - Necrosis
- Grado OMS IV
- Tumor cerebral primario más frecuente y maligno
- Ubicación supratentorial, en hemisferios cerebrales
- Puede originarse “*de novo*” o progresar desde un Astrocitoma difuso (GBM secundario)
- Genética: mutaciones en p53 y receptor de factor crecimiento epidérmico (EGFR)

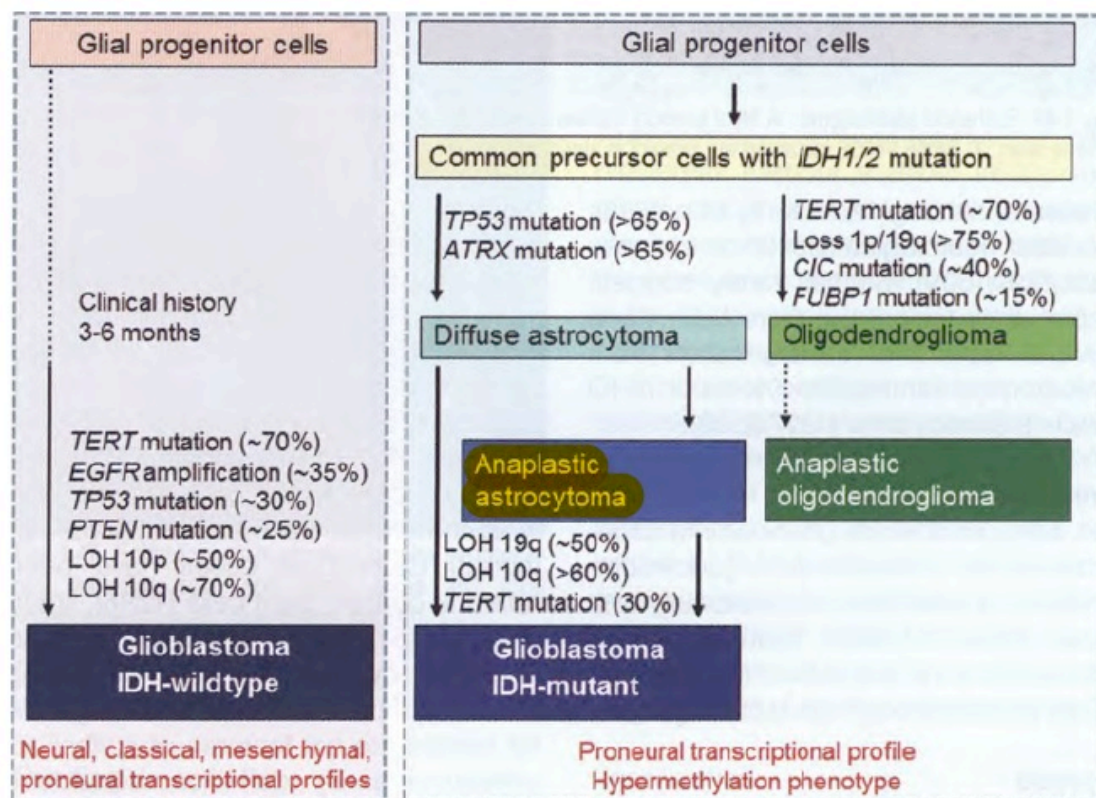
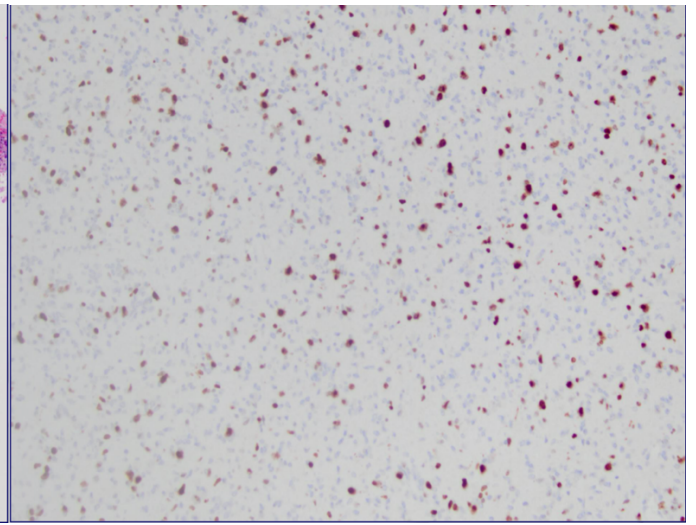
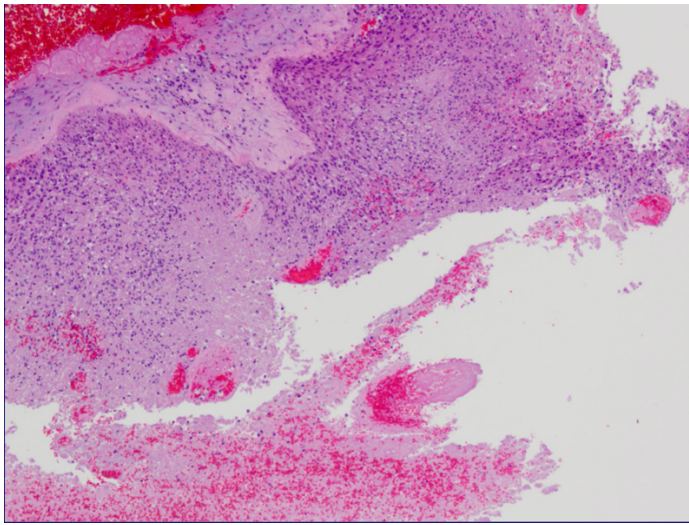
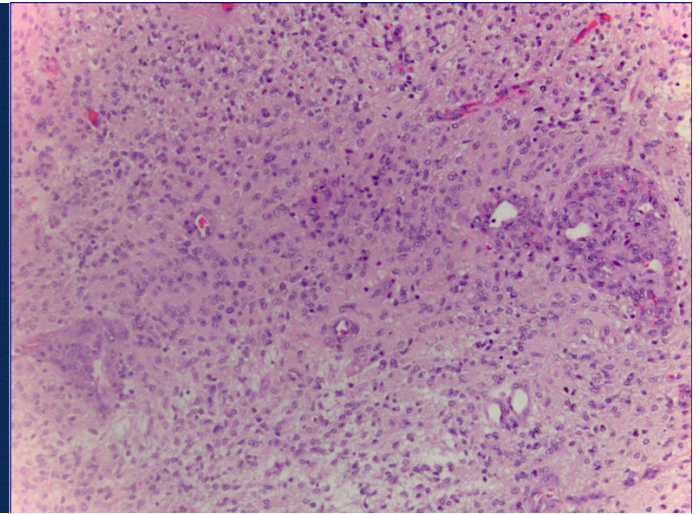
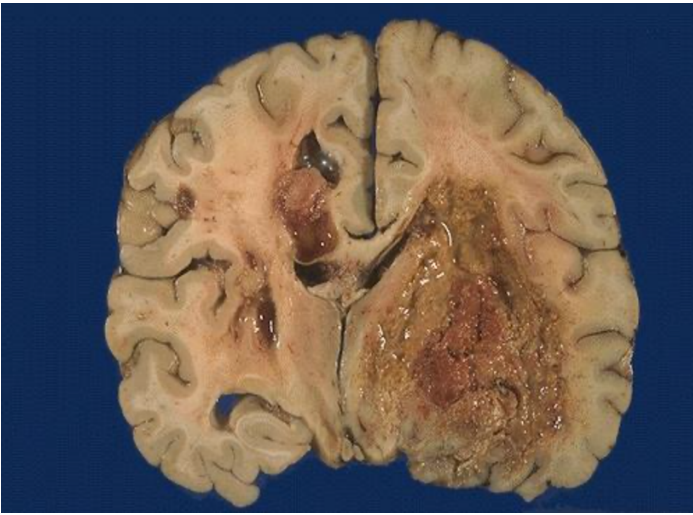


Fig. 1.50 Genetic pathways to IDH-wildtype and IDH-mutant glioblastoma. This chart is based on the hypothesis that IDH-mutant glioblastomas share common glial progenitor cells not only with diffuse and anaplastic astrocytomas, but also with oligodendrogliomas and anaplastic oligodendrogliomas. Adapted from Ohgaki H and Kleihues P {1830}.

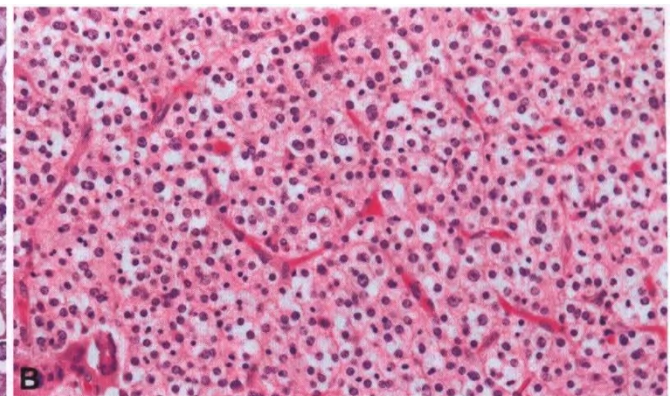
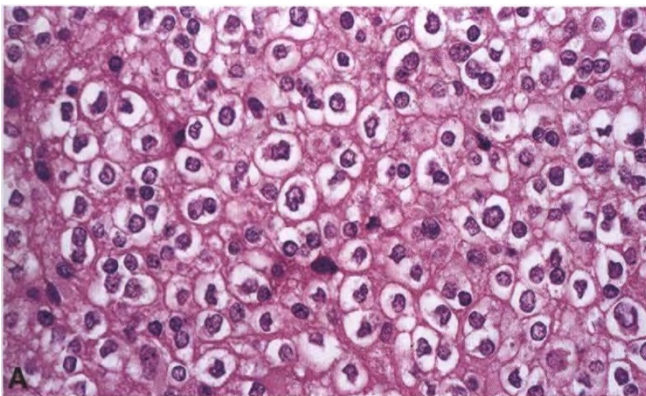
TABLA 1. GLIOBLASTOMAS IDH-NATIVO VERSUS GLIOBLASTOMAS IDH-MUTADO

	Glioblastoma <i>IDH-nativo</i>	Glioblastoma <i>IDH-mutante</i>
Sinónimo	Glioblastoma primario	Glioblastoma secundario
Precursos	De novo	Astrocitoma difuso Astrocitoma anaplásico
Proporción de GB	~90%	~10%
Promedio de edad	62 años	44 años
Proporción hombre/mujer	1.42:1	1.05:1
Tiempo de síntomas previo a diagnóstico	4 meses	15 meses
Sobrevida (cirugía + RDT)	9.9 meses	24 meses
Sobrevida (cirugía + RDT + QMT)	15 meses	31 meses
Necrosis	Extensa	Limitada
Localización	Supretentorial	Preferentemente frontal



GLIOMAS DIFUSOS: OLIGODENDROGLIOMA

- Tumor que posee células redondeadas, regulares, con núcleos homogéneos y citoplasma claro, que les da aspecto de huevo frito
- Representan cerca del 10% de los gliomas y son propios de los adultos
- Mejor pronóstico que astrocitomas
- Grado OMS II
- Genética: delección del cromosoma 1p/19q. Constituye la alteración característica, presente en un 80% de los casos
- Clínica: adulto joven, localización sustancia blanca (frontal), puede debutar con convulsiones



GLIOMAS DIFUSOS: OLIGODENDROGLIOMA ANAPLÁSICO

- Tumor con proliferación microvascular y actividad mitótica, pero sin necrosis
- Grado OMS III

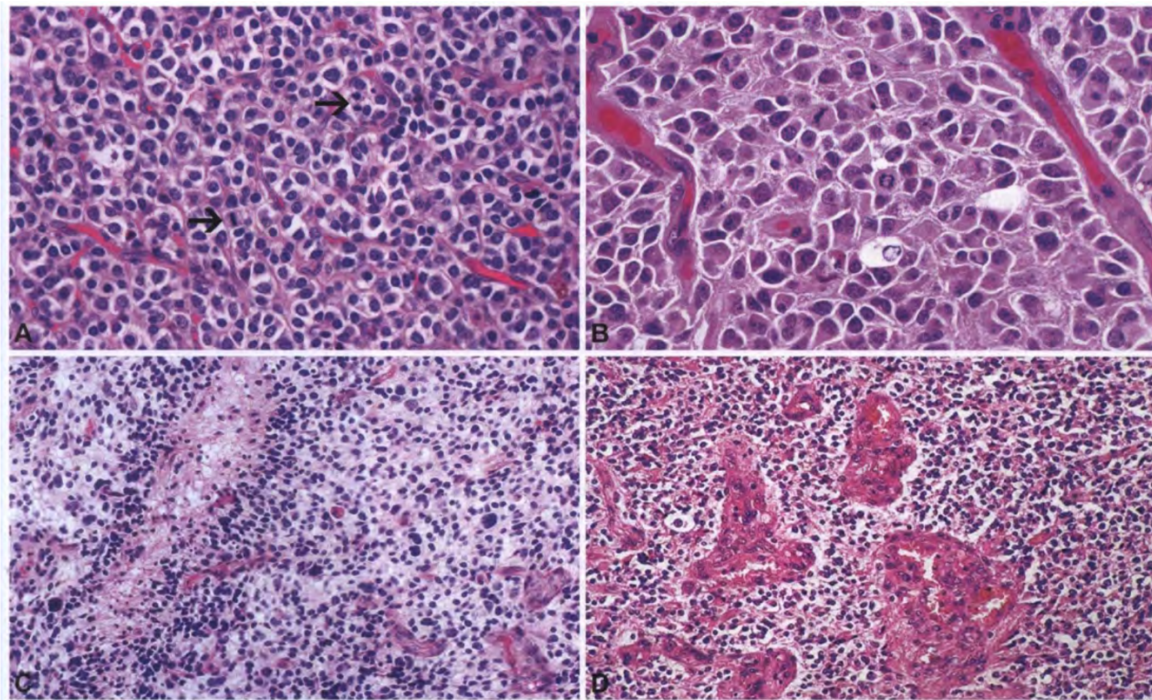
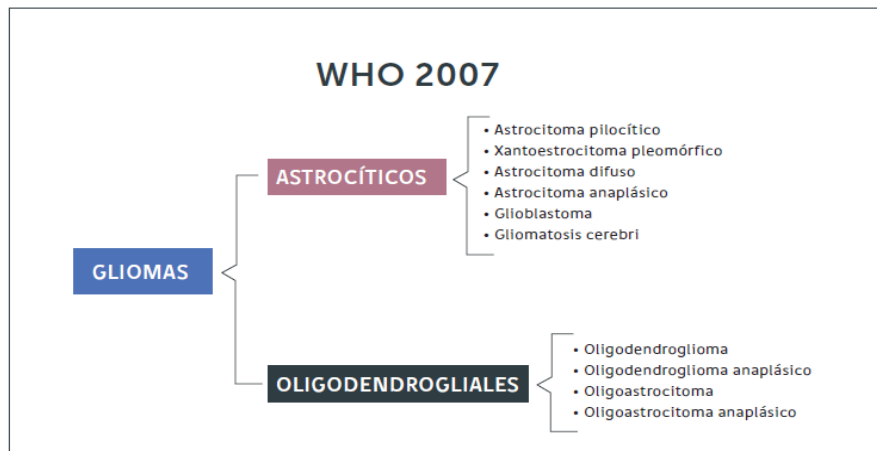


Fig. 1.69 Anaplastic oligodendroglioma. **A** Typical image of a cellular glioma with honeycomb cells and mitotic activity (arrows). **B** Marked nuclear atypia and brisk mitotic activity. **C** Focal necrosis with palisading tumour cells. **D** Marked microvascular proliferation.

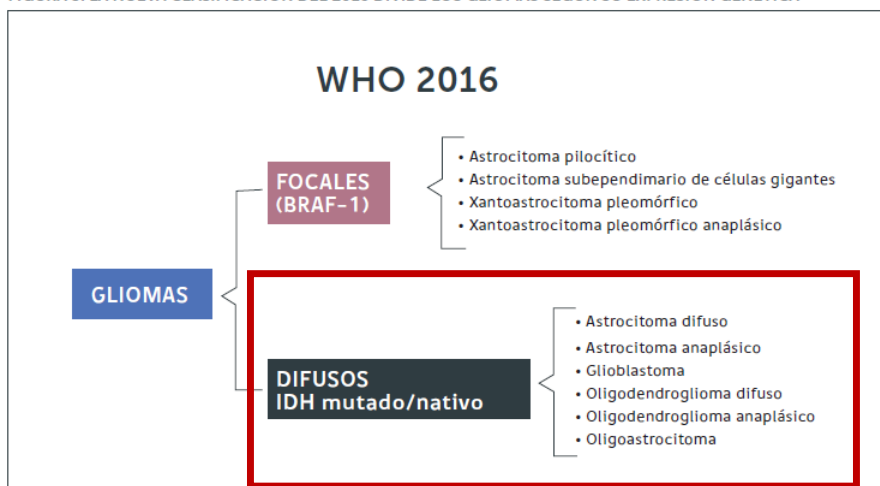
RESUMEN GLIOMAS DIFUSOS:

FIGURA 2. LA PREVIA CLASIFICACIÓN DE LA OMS (2007)



Consideraba a los gliomas según estirpe celular en astrocitarios u oligodendrogliales.

FIGURA 3. LA NUEVA CLASIFICACIÓN DEL 2016 DIVIDE LOS GLIOMAS SEGÚN SU EXPRESIÓN GENÉTICA

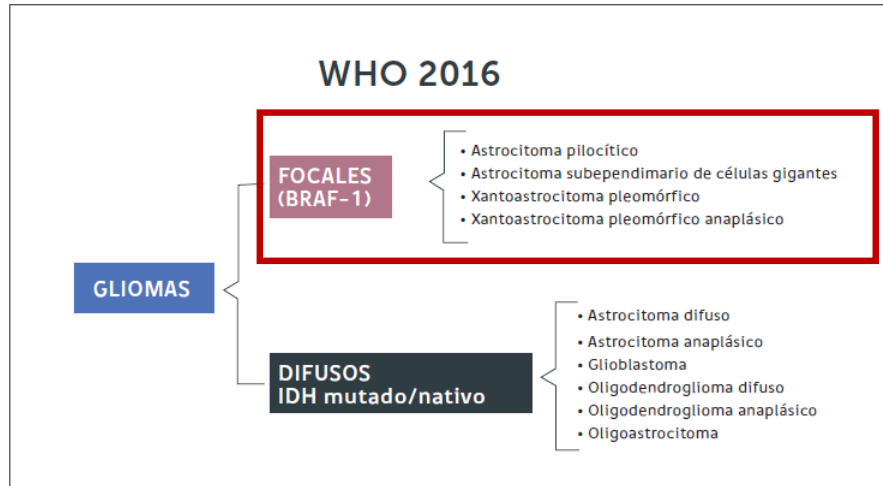


Los focales (todos de bajo grado) expresan BRAF-1. En cambio los difusos (grados II a IV) revelan mutaciones en IDH-1 y/o codeleción 1p19q en el caso de los oligodendrogliomas.

GLIOMAS FOCALES:

- Tumores de bajo grado en general, con crecimiento focal lento y diagnosticados por histología.
- Línea astrocitaria
- **OMS I:**
 - Astrocitoma pilocítico
 - Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA)
- **OMS II:** Xantastrocitoma pleomórfico
- **OMS III:** Xantastrocitoma pleomórfico anaplásico

FIGURA 3. LA NUEVA CLASIFICACIÓN DEL 2016 DIVIDE LOS GLIOMAS SEGÚN SU EXPRESIÓN GENÉTICA



Los focales (todos de bajo grado) expresan BRAF-1. En cambio los difusos (grados II a IV) revelan mutaciones en IDH-1 y/o codeleción 1p19q en el caso de los oligodendrogliomas.

OTROS GLIOMAS: TUMORES EPENDIMARIOS

- Célula de origen: células ependimarias
- **OMS I**
 - Subependimoma
 - Ependimoma mixopapilar
- **OMS II:** Ependimoma
- **OMS II o III:** Ependimoma, RELN (+)
- **OMS III:** Ependimoma anaplásico

GLIOMAS: EPENDIMOMA

- Se asocian a estructuras del sistema ventricular, incluyendo zona de conducto medular central
- <20 años → 4º ventrículo
- Mayor edad → médula espinal
- Clínica: según ubicación producen hidrocefalia aguda o síndrome de compresión medular
- Tumor formado por células ovales, que forman estructuras llamadas rosetas ependimarias, y pseudorosetas perivasculares
- Forman masas sólidas o papilares, como de difícil resección por su ubicación
- Genética: rol de NF2 en ependimomas espinales

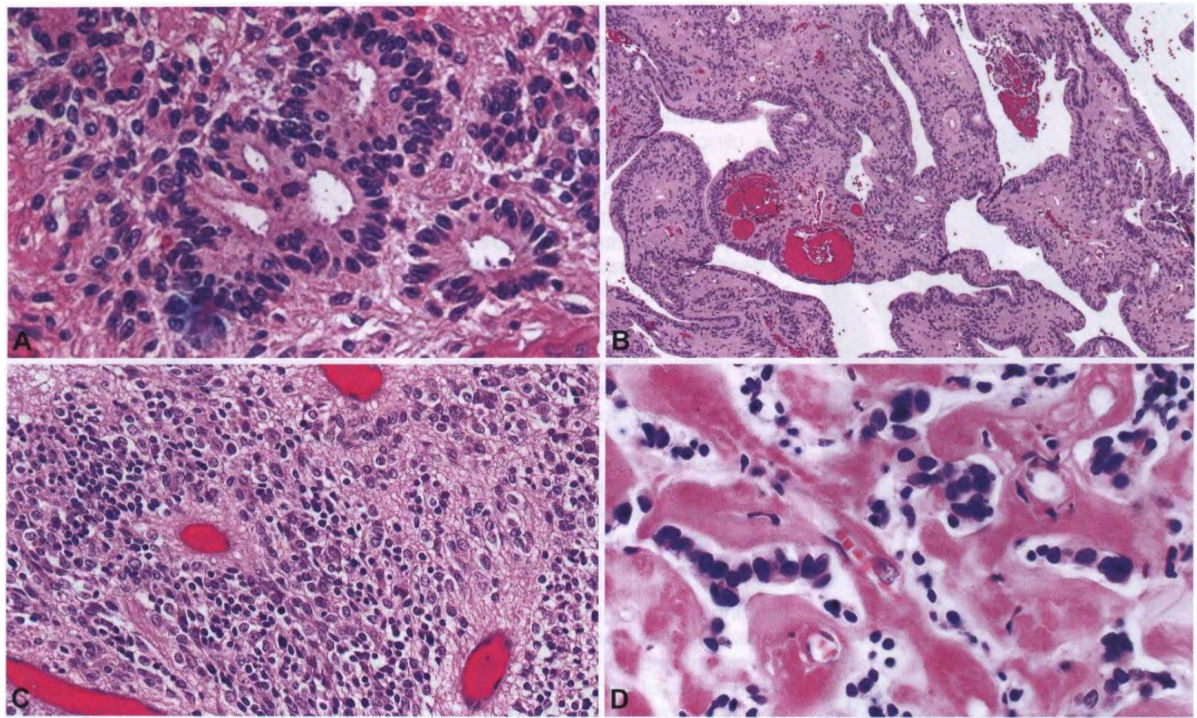


Fig. 3.10 Ependymoma. A Ependymal rosettes are characterized by columnar tumour cells arranged around a central lumen; they are infrequent, but a diagnostic hallmark of ependymoma (1291). B Ependymal canals. C High tumour-cell density and perivascular pseudorosettes. D This ependymoma shows extensive hyalinization, which may precede calcification (1291).

RESUMEN GLIOMAS DIFUSOS Y GRADOS

TABLA 1. EXTRACTO CLASIFICACIÓN DE TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, OMS AÑO 2016

GLIOMAS DE BAJO GRADO	DIAGNÓSTICO OMS 2016	GRADO OMS
Astrocitoma difuso	Astrocitoma difuso IDH mutado	Grado II
	Astrocitoma difuso IDH nativo	Grado II
	Astrocitoma difuso NOS	Grado II
Oligodendroglioma	Oligodendroglioma IDH mutado y 1p19q codeletado	Grado II
	Oligodendroglioma NOS	Grado II
Oligoastrocitoma	Oligoastrocitoma NOS	Grado II
GLIOMAS ALTO GRADO		
Astrocitoma anaplásico	Astrocitoma anaplásico IDH mutado	Grado III
	Astrocitoma anaplásico IDH nativo	Grado III
	Astrocitoma anaplásico NOS	Grado III
Oligodendroglioma anaplásico	Oligodendroglioma anaplásico IDH mutado y 1p/19q codeletado	Grado III
	Oligodendroglioma anaplásico NOS	Grado III
Oligoastrocitoma anaplásico	Oligoastrocitoma NOS	Grado III
Glioblastoma	Glioblastoma IDH mutado	Grado IV
	Glioblastoma IDH nativo	Grado IV
	Glioblastoma NOS	Grado IV

Tumores embrionarios: meduloblastoma

GENERALIDADES

- Tumor embrionario neuroectodérmico de células pequeñas, maligno, invasivo, cerebeloso, principalmente de niños.
- Se caracteriza por diferenciación neuronal y diseminación por LCR con “metástasis en gota”
- OMS Grado IV
- Compromiso de vermis y/o cuarto ventrículo → hidrocefalia obstructiva aguda
- Histológicamente se distinguen 3 grupos con utilidad clínica:
 - Clásico
 - Desmoplásico/nodular
 - Células grandes/anaplásico
- El estudio molecular ha permitido clasificarlos en 4 grupos:
 - WNT-activado
 - SHH-activado
 - Grupo 3
 - Grupo 4
- Peor pronóstico:
 - Células grandes/anaplásico + grupo 3
 - Células grandes/anaplásico + SHH-activado



Fig. 8.02 Medulloblastoma. **A** Sagittal section. The tumour occupies mostly the lower part of the cerebellum. **B** Typical gross postmortem appearance of a medulloblastoma in the cerebellar midline, occupying the cerebellar vermis. **C** Diffuse CSF seeding by a medulloblastoma into the basal cisterns and meninges.

TABLA 3. MÉDULOBLASTOMAS

PERFIL GENÉTICO	PATRÓN HISTOLÓGICO	PRONÓSTICO
WNT-Activado	Clásico	Bajo riesgo Patrón clásico de WNT-activado
	Células grandes/Anaplásico	Indeterminado
SHH-Activado	Células grandes/Anaplásico	Alto riesgo Prevalente entre 7-17 años
	Desmoplásico/Nodular	Bajo riesgo Prevalente en infantes y adultos
GRUPO 3	Clásico	Riesgo estándar
	Células grandes/Anaplásico	Alto riesgo
GRUPO 4	Clásico	Riesgo estándar Patrón clásico de grupo 4
	Células grandes/Anaplásico	Indeterminado

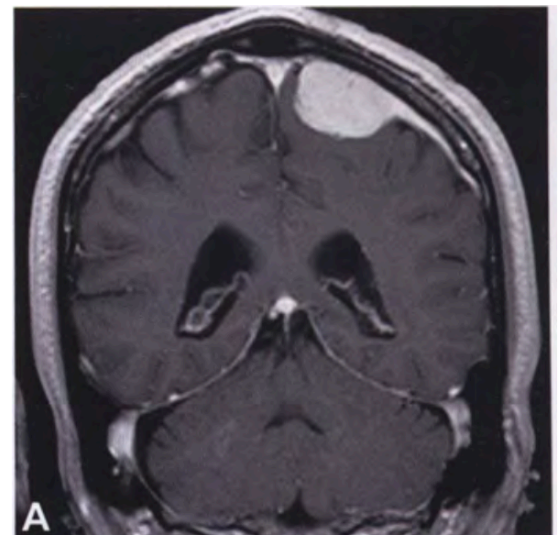
TUMORES DE LAS MENÍNGES: MENINGIOMAS

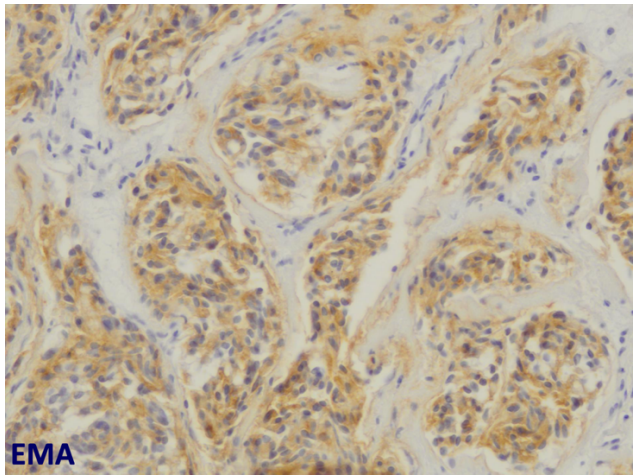
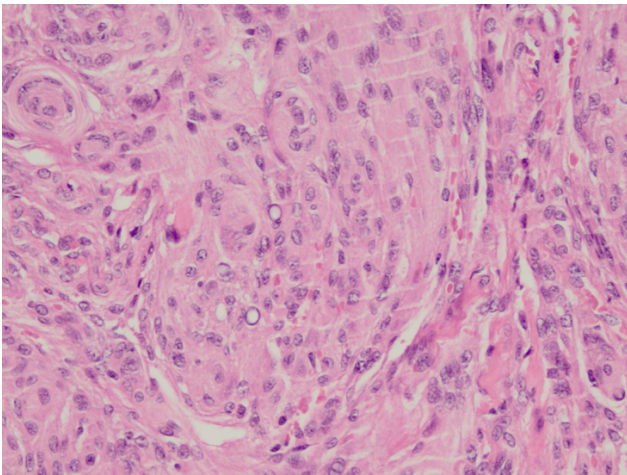
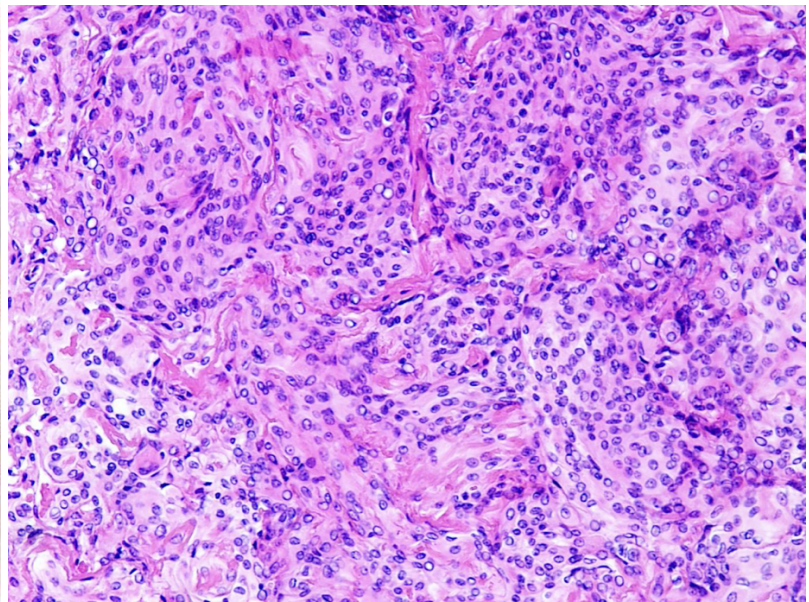
INTRODUCCIÓN/GENERALIDADES

- Cuando se estudia el capítulo de tumores de las meninges, se subdividen en 4 subgrupos:
 - Neoplasias meningoteliales (meningiomas)
 - Tumores mesenquimatosos no meningoteliales
 - Lesiones melanocíticas primarias
 - Otras neoplasias relacionadas con las meninges
- El meningioma es un tumor del tejido aracnoideo de las meninges. Por eso, aunque están insertados en la duramadre, derivan, en realidad, de las células más superficiales de la aracnoides y no de la duramadre en si.
- Neoplasia meningoteliales que suelen manifestarse como masas extraaxiales
- Corresponde al tumor benigno más frecuente. 13-20% de los tumores intracraneales
- 25% de los tumores espinales
- Patología GES
- Genética: síndromes hereditarios
 - NF 2
 - Meningiomas familiar sin NF 2
 - Síndromes de Gorlin , Cowden y Werner
- Etiología:
 - Radiación: efecto dosis dependiente. En meningiomas “atípicos”
 - Predisposición hereditaria: NF 2
 - Trauma
 - Terapia de reemplazo hormonal
- Subtipos de meningiomas:
 - Grado I
 - Grado II
 - Grado III

ESTUDIO HISTÓLOGICO:

- Macroscopía:
 - Localizados en la proximidad de la duramadre, a menudo con “cola dural”
 - Generalmente de consistencia firme, aunque puede ser friable, con degeneración central y necrosis
 - Bien delimitado, aunque puede presentar invasión ósea y/o cerebral
 - Puede ser único o múltiple
- Microscopía:
 - Patrones arquitecturales ovillos, nidos y/o fascículos
 - Características citológicas: núcleos ovales, monótonos, de aspecto claro con ocasiones pseudoinclusiones
 - Otros: cuerpos de psammoma
- Inmunohistoquímica:
 - Positivo para EMA y vimentina
 - Negativo para CD34 y GFAP
 - Meningioma subtipo secretor: citoqueratina (+) y CEA

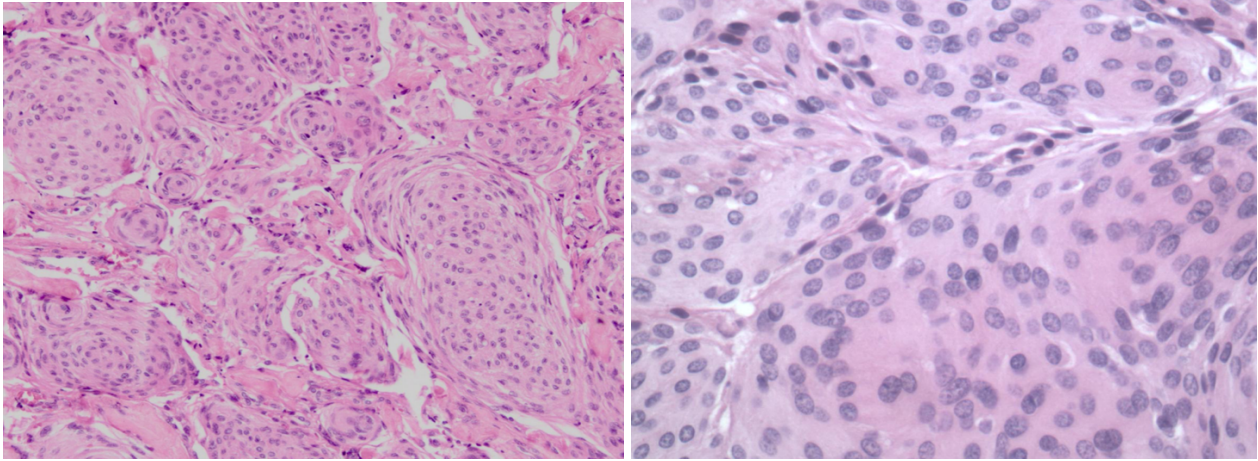




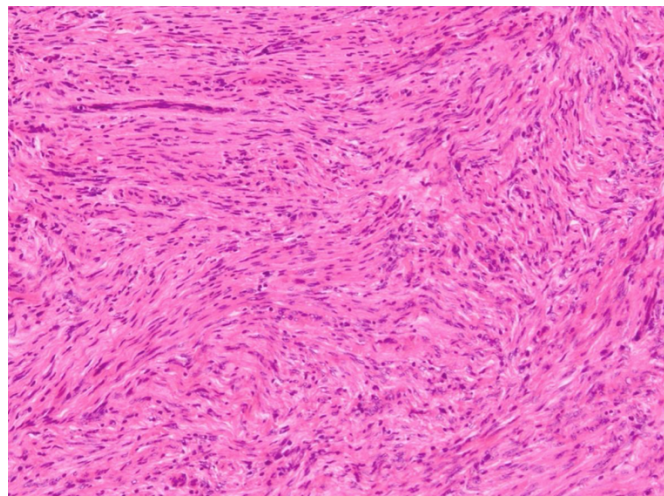
SUBTIPOS DE MENINGIOMA

Tabla 1. Anatomía patológica del meningioma (grados histológicos)		
Grado I (90%)	Grado II (5-7%)	Grado III (1-3%)
Meningoendotelial	Células-claras	Meningioma-papilar
Fibroso-(fibroblástico)	Cordoide	Meningioma-(maligno)
Transicional-(mixto)	Meningioma atípico	Rabdoide
Psamomatoso		
Angiomatoso		
Microquístico		
Secretor		
Linfoplasmocítico		
Metaplásico		

MENINGIOMA GRADO I: SUBTIPO MENINGOTELIAL (SINCICIAL)



MENINGIOMA GRADO I: SUBTIPO FIBROSO



MENINGIOMA GRADO II: ATÍPICO

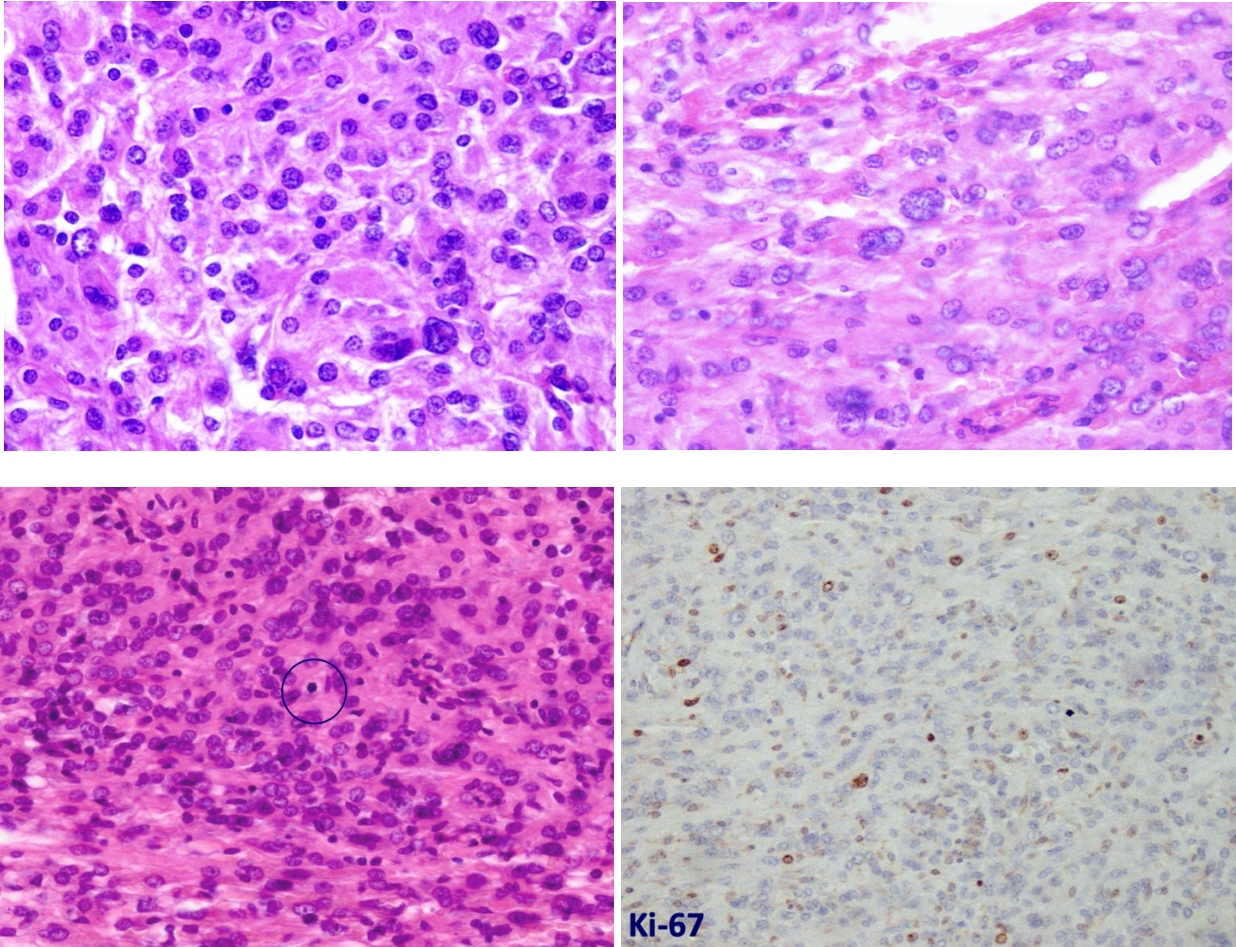
- Los meningiomas atípicos a menudo muestran moderado índice de proliferación celular Ki-67

TABLA 2. CRITERIOS MENINGIOMA ATÍPICO (OMS 2016)

Criterios mayores	Criterios menores
<ul style="list-style-type: none">• 4 o más mitosis (en 10 campos de aumento mayor)• Invasión cerebral	<ul style="list-style-type: none">• Necrosis• Nucléolo prominente• Alta celularidad• Células pequeñas con núcleo prominente (Aumento de la relación núcleo/citoplasma)• Pérdida del patrón estructural

Para ser considerados atípicos basta con tener 1 criterio mayor o 3 criterios menores.

- Se define por sus características histopatológicas (OMS II)
- La mayoría se ubican en la calota
- A menudo invaden el tejido cerebral subyacente
- Representan el 4-8% de todos los meningiomas
- Más frecuente en jóvenes y un ligero predominio masculino



MENINGIOMA GRADO III: ANAPLÁSICO (MALIGNO)

- Citología francamente maligna (similar a sarcoma, carcinoma o melanoma)
- Alto índice mitótico (>20 mitosis por 10 campos de aumento mayor)

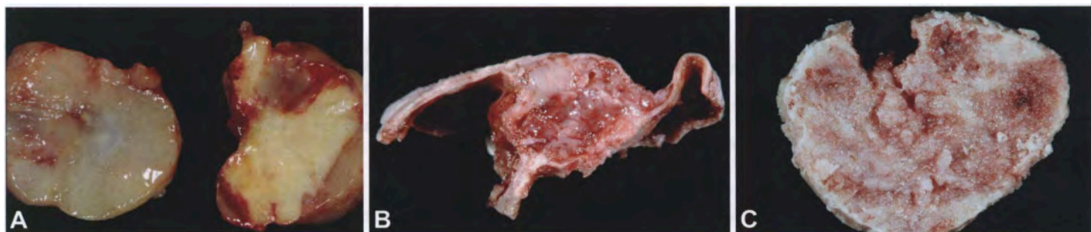


Fig. 10.27 Anaplastic (malignant) meningioma (common, albeit non-specific macroscopic features). **A** Note the soft, gelatinous consistency on cut surface, as well as the large yellow zone of necrosis on the right. **B** The superior sagittal sinus is occluded by tumour. **C** The inner surface of the skull is moth-eaten due to extensive bone invasion by an adjacent meningioma.

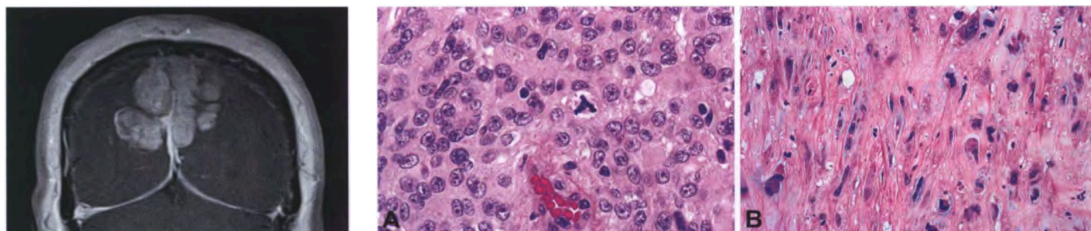


Fig. 10.28 Bilateral parasagittal anaplastic (malignant) meningioma. Irregular borders and highly invasive growth pattern on postcontrast T1-weighted MRI.

Fig. 10.29 Anaplastic (malignant) meningioma. **A** An atypical mitotic figure and prominent nucleoli. **B** Sarcoma-like anaplastic (malignant) meningioma. Spindled morphology, increased matrix deposition, and poorly differentiated cytology.

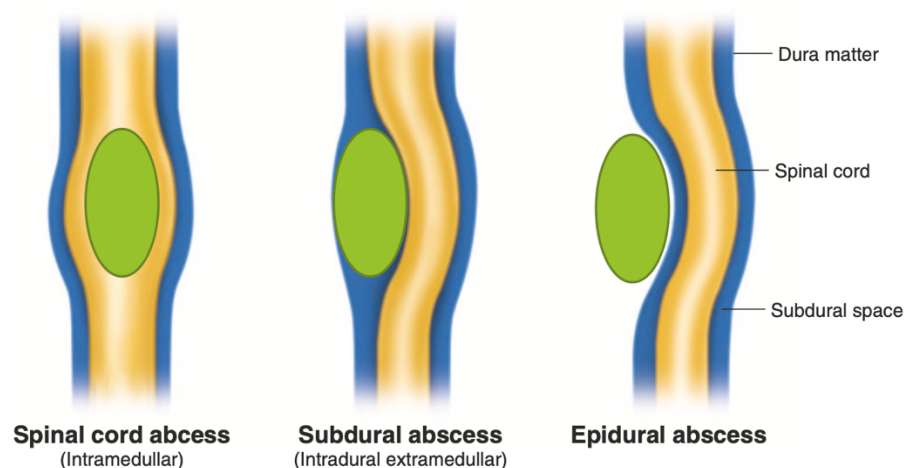
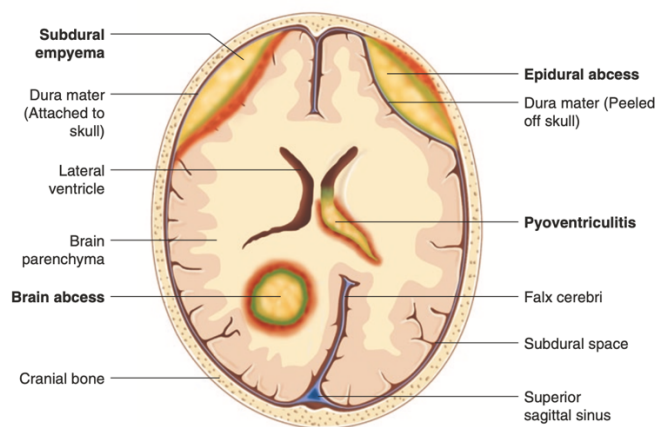
PATOLOGÍA INFECCIOSA DEL SNC

GENERALIDADES

- En condiciones normales el encéfalo y la médula espinal se encuentran protegidos de las infecciones.
- Se puede ver afectado por patógenos de diversa índole: Bacterias, Virus, Parásitos, Hongos, Priones.
- Los agentes infecciosos pueden afectar el SNC por varias vías:
 - Hematógena
 - Vía retrógrada, a través de nervios periféricos
 - Invasión directa
- Carece de defensas a nivel tisular.
- Barreras del SNC:
 - Cráneo y columna vertebral
 - Meninges
 - Barrera hematoencefálica

INFECCIONES BACTERIANAS

- El hueso, la duramadre, el aracnoides y la piamadre delimitan 4 compartimentos y tienden a prevenir la extensión de las infecciones de la una a la otra.
 - Epidural
 - Subdural
 - Subaracnoideo
 - Intraparenquimatoso



- **Empiema epidural y subdural**

- Ambos son raros
- Localización: 80% de la convexidad y 10% parasagitales
- Se asocian con focos infecciosos vecinos: Ej. Sinusitis, otomastoiditis, etc.
- Los gérmenes mas frecuentemente encontrados son *Estafilococo* (30-50%) y *Estreptococo* (15-20%).
- Mortalidad 10-20%
- Clínica: fiebre, cefalea, Sd. Meníngeo, compromiso de conciencia cualitativo, etc

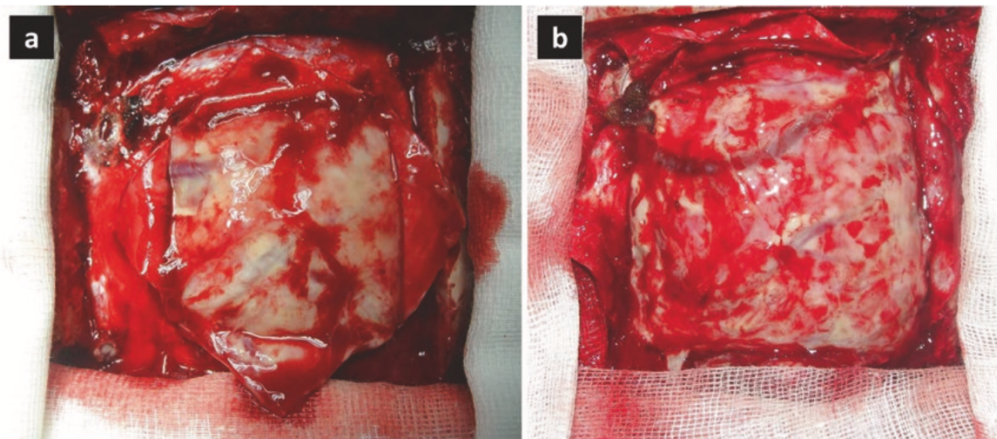
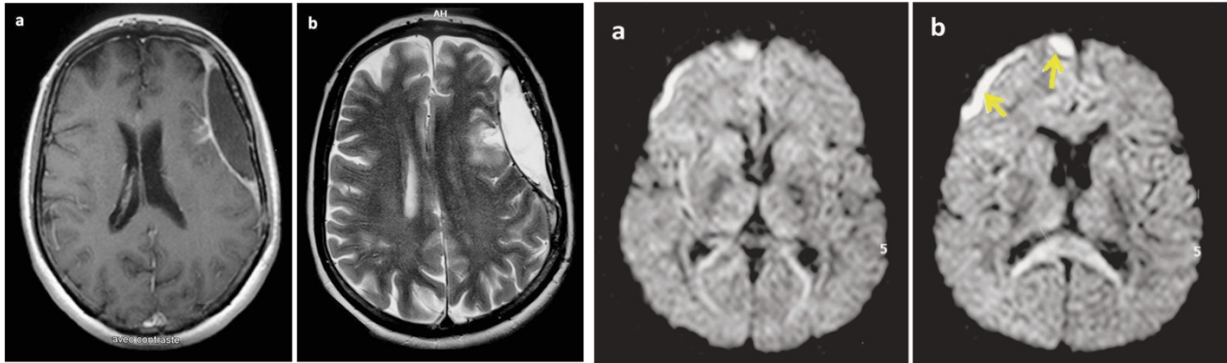


Fig. 6.13 Case 6.5. Operative view of the subdural empyema (convexity) following dural opening (a) and a procedure of irrigation and gentle débridement (b)

- **Meningitis purulenta**

- Se puede diseminar vía hematogena, vecindad e inoculación directa (TEC abierto)
- A la macroscopía el exudado purulento confluyente que afecta meninges de la convexidad cerebral y basales.
- En las meningitis meningocócicas el exudado puede ser discreto con congestión vascular.
- Histopatología:
 - Leptomeninges y espacios de Virchow-Robin infiltrados por PMN y fibrina.
 - 2º semana: infiltrado mixto, con linfocitos, macrófagos y células plasmáticas.
 - 3º semana: infiltrado MN, aparece tejido conectivo reparativo
- Complicaciones:
 - Trombosis venosa e infartos cerebrales
 - Desmielinización
 - Hidrocefalia aguda
 - Shock séptico

- **Absceso cerebral**

- Segunda causa más frecuente de infección piógena del SNC y es la primera causa de infección ocupante de espacio.
- Localización: habitualmente supratentorial, cerca de la convexidad
- Causa: postquirúrgica, vecindad
- Etapas evolutivas: realce en anillo en las neuroimágenes
 - Cerebritis temprana: 0-3 días: Congestión, microtrombos, exudado perivascular e infiltrado por PMN.
 - Cerebritis tardía: 4-9 días: PMN, macrófagos y fibroblastos
 - Cápsula temprana: 10-14 días: tejido granulatorio
 - Cápsula tardía: >2 semanas: centro necrótico

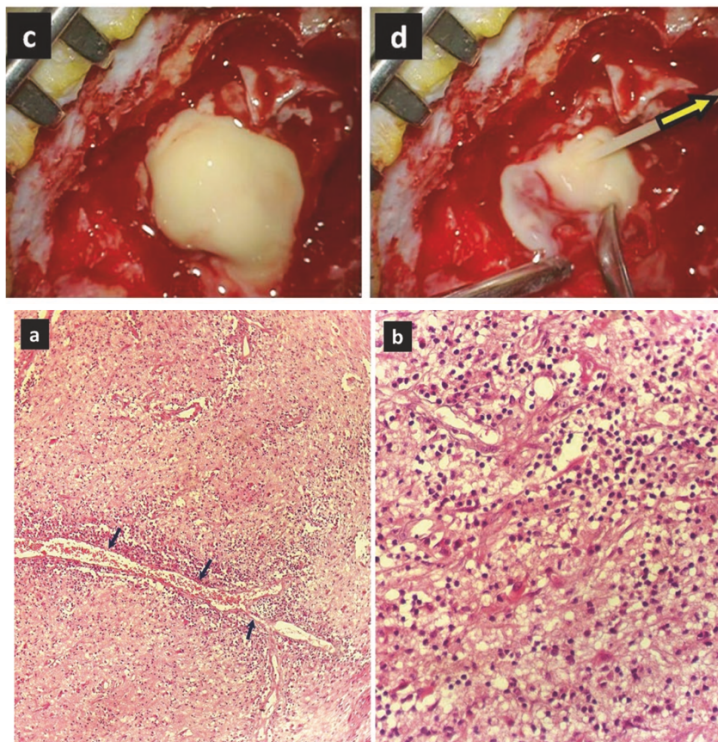
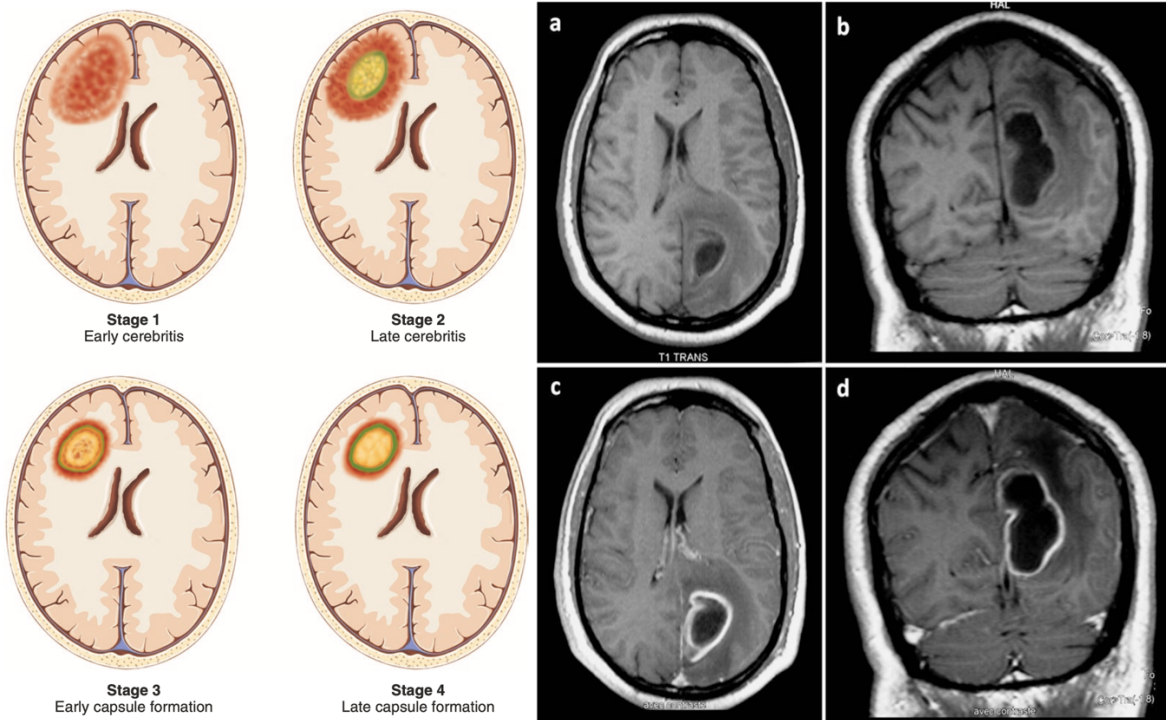


Fig. 8.8 Case 8.1. Histopathologic features of the brain abscess, at medium-power (a) and high-power (b) magnifications. Subacute encephalitis with infiltration by polymorphonuclear leucocytes and macrophages. Note the vasculitis (arrows) (a) (hematoxylin–eosin staining)

- **Tuberculosis del SNC**

- **Produce 4 entidades clínicas:**

- Meningitis tuberculosa
- Tuberculomas cerebrales y espinales
- Tuberculosis peridural
- Absceso tuberculoso peridural o subdural

- **Meningitis tuberculosa:**

- Forma más común de TBC del SNC.
- Generalmente por diseminación hematogena que sigue a la primoinfección
- Clínica: compromiso de conciencia + compromiso de pares craneales
- Compromete característicamente a las meninges basales.
- El infiltrado inflamatorio predominantemente mononuclear, compromete a las leptomeninges, al espacio subpial, al tejido endotelial, plexos coroideos (menos frecuente) y a las paredes vasculares.
- Complicaciones:
 - Hidrocefalia obstructiva
 - Paquimeningitis fibrosa

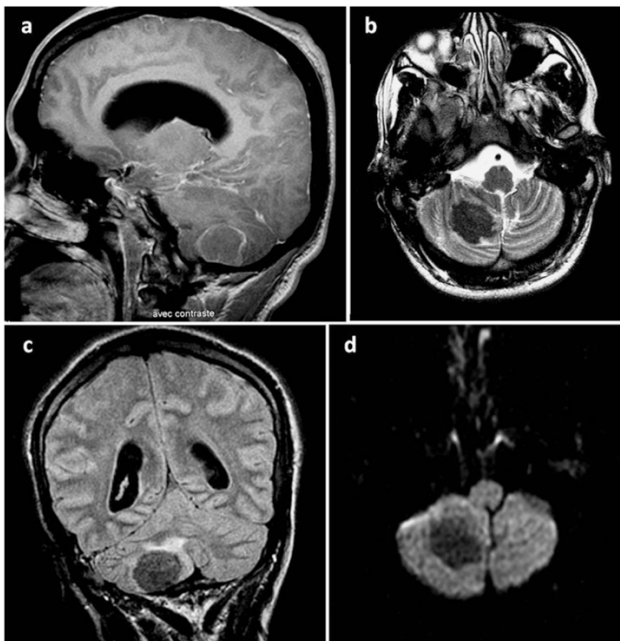


Fig. 23.8 Case 23.4. Large solitary tuberculoma of the posterior fossa located in the right cerebellar hemisphere. Sagittal T1-weighted MR image with gadolinium injection (a), axial T2-weighted image (b), coronal FLAIR sequence (c), diffusion-weighted image (d)

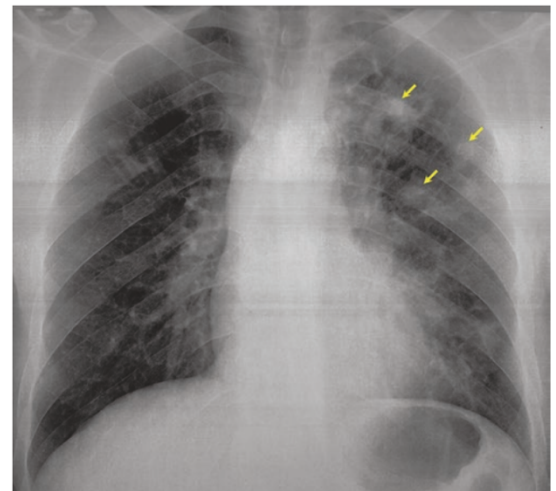


Fig. 23.2 Case 23.1. This patient also had multiple pulmonary tuberculomas (arrows) on chest X-ray



Fig. 23.9 Case 23.4. Macroscopic appearance of the completely removed granulomatous lesion

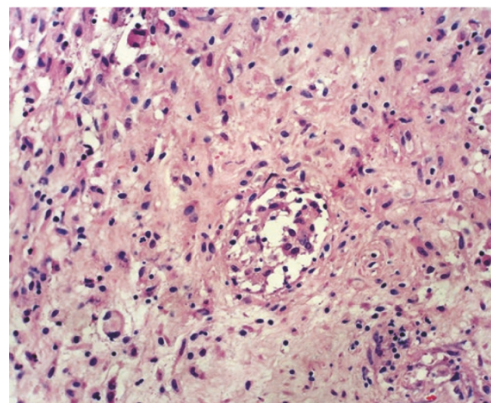
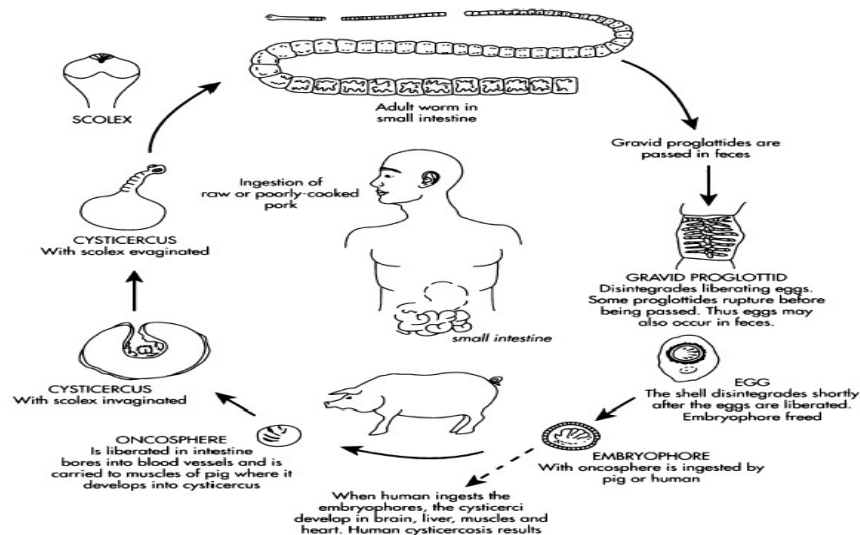


Fig. 23.10 Case 23.4. Histopathologic features of cerebellar tuberculoma. Presence of epithelioid-giant cell granuloma with mononuclear cell infiltration (hematoxylin-eosin staining)

INFECCIONES PARASITÁRIAS Y FÚNGICAS

• Neurocisticercosis

- Infección parasitaria más frecuente del SNC.
- Manifestaciones entre 2 meses a 30 años después de la infección.
- El encéfalo y la médula espinal pueden ser afectadas por la forma larval de la *Tenia Solium*.
- Las formas anatomopatológicas más comunes son:
 - Los quistes intraparenquimatosos únicos o múltiples.
 - Múltiples quistes en las leptomeninges basales, llamado cisticercosis racemosa.
 - Quistes intraventriculares.
 - Formas mixtas.
- Localización:
 - Meníngea 27-56%
 - Parenquimatosa 50%
 - Ventricular 12-18%
 - Mixto 23%
- Ciclo de la *Tenia Solium*:
 - Posee 3 fases: fase larvaria (oncoesférica), la fase embrionaria y la fase adulta.
 - Puede infectar al humano de 2 modos distintos, como helminto o como larva



- En el cerebro humano se pueden ver 2 tipos de quistes:
 - **Cisticercos celulares:**
 - Ovalado o redondo, 3-20 mm de diámetro.
 - En parénquima o espacio subaracnoideo, contienen escólex.
 - Reacción inflamatoria moderada.
 - **Cisticercos racemosos:**
 - 4-12 mm de diámetro.
 - Crecimiento activo en racimos, en el espacio subaracnoideo tienden a ser basales.
 - Inflamación intensa.
 - No tiene larva

- **Hidatidosis**
 - Hidatidosis quística del SNC
 - Producida por larvas enquistadas de tenias caninas (*Equinococcus granulosa*) en zonas endémicas.
 - El perro es el huésped primario definitivo del helminto adulto y los huéspedes intermediarios son las ovejas y los seres humanos.
 - Necrosis purulenta, con huevos variables.
 - Huevos sin embrión.
 - Reacción granulomatosa con células gigantes.
- **Toxoplasmosis**
 - Infección parasitaria que ha adquirido relevancia en las últimas décadas, por Sd. De Inmundeficiencia.
 - Provocada por *Toxoplasma Gondi*
 - Formas clínicas:
 - Forma adulta (adquirida).
 - Forma congénita.

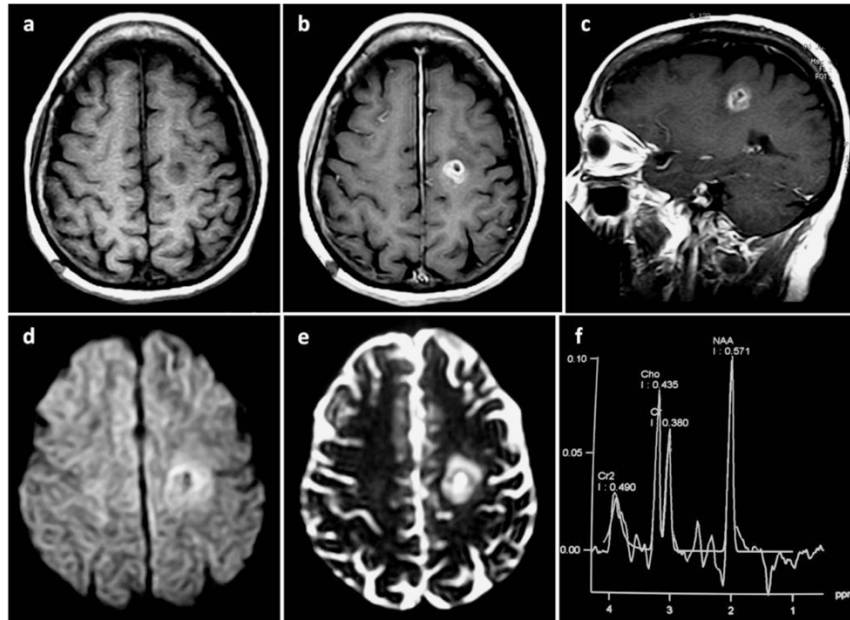


Fig. 28.1 Brain granuloma caused by toxoplasmosis. Axial T1-weighted MR image before (a) and after (b) gadolinium administration. Sagittal enhanced T1-weighted image (c), diffusion-weighted image (d), apparent diffusion coefficient map (e), and MR spectroscopy (f). There is a solitary ring-enhancing lesion with perilesional edema in the left frontal lobe

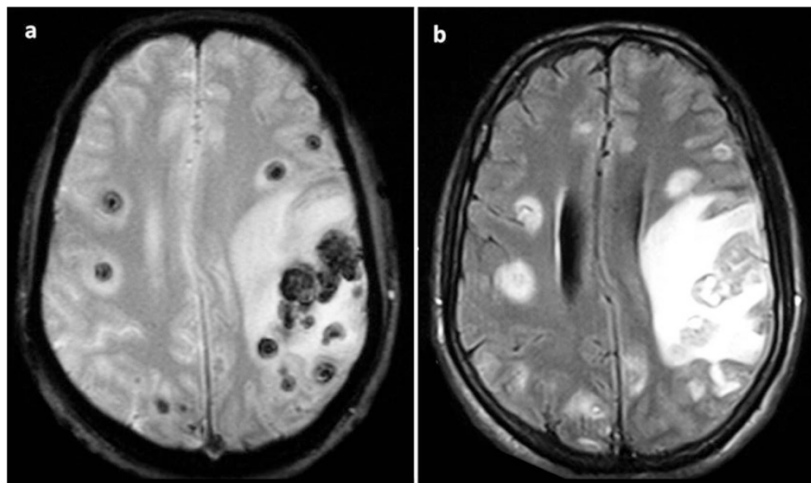


Fig. 28.2 Multiple brain granulomatous lesions due to *Toxoplasma gondii* shown on proton density weighted image (a) and on a fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence (b). Note the important, extensive perifocal edema

- **Hongos**

- Las infecciones micóticas del parénquima nervioso han adquirido relevancia con la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
- Se pueden presentar como: meningitis, abscesos, granulomas, trombosis
- Agentes más comunes:
 - *Criptococo Neoformans*
 - *Candida albicans*
 - *Aspergillus Fumigatus* y *Niger*
 - *Zygomycetes* (Mucormicosis)

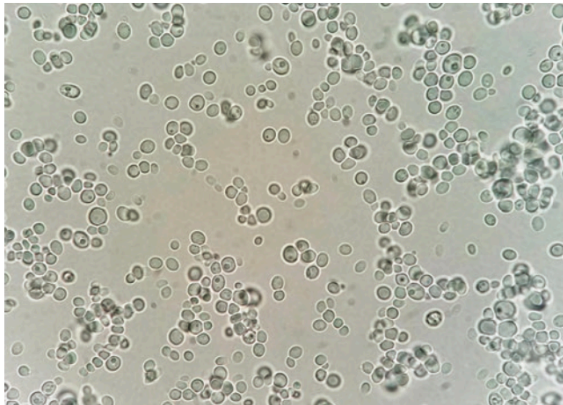


Fig. 2.28 Candidiasis. Spores of *Candida albicans* on optic microscope (Courtesy of Pr. Moutaj R. PharmD)

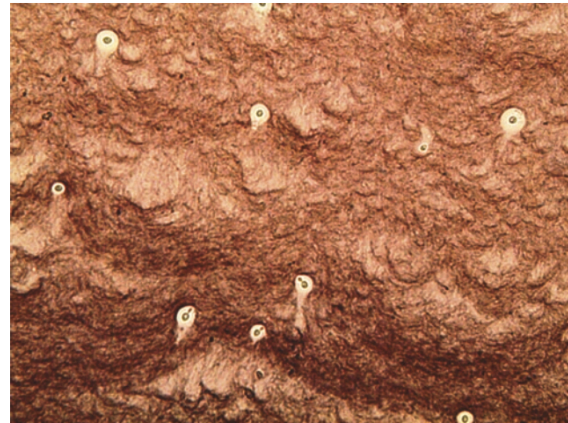


Fig. 2.29 Cryptococcosis. *Cryptococcus neoformans* from cerebrospinal fluid specimen on optic microscope using a China ink staining preparation (Courtesy of Pr. Moutaj R. PharmD)

RESUMEN:

Table 8.1 “MAGICAL DR” mnemonic for ring-enhancing brain lesions

Initial	Cerebral ring-enhancing lesion
M	Metastasis
A	Abscess
G	Glioblastoma
I	Infarct (subacute phase)
C	Contusion
A	AIDS
L	Lymphoma
D	Demyelinating disease (tumefactive multiple sclerosis)
R	Radiation necrosis
	Resolving hematoma

INFECCIONES VIRALES

- Cuando el proceso inflamatorio compromete a la sustancia gris y blanca: PANENCEFALITIS.
- Cuando éste se limita a la sustancia blanca: LEUCOENCEFALITIS.
- Cuando la sustancia gris es afectada: POLIOENCEFALITIS.
- Las lesiones observadas en el parénquima nervioso son provocadas por:
 - Invasión directa del virus
 - Mediadas por un mecanismo inmunoalérgico, sin evidencias de la presencia de unidades virales.
- **Encefalitis viral**
 - Infección del cerebro por un virus.
 - Vías de diseminación al SNC:
 - Viremia (más común) por inhalación o ingestión
 - Vía nervio olfatorio
 - Vía nervio periférico
 - Características generales:
 - Compromiso y destrucción neuronal (neuronofagia)
 - Infiltrado linfoplasmocitario perivascular (linfocitos, macrófagos y células plasmáticas)
 - Proliferación microglial, con formación de nódulos microgliales
 - Inclusiones intracitoplasmáticas o intranucleares en neurona y glia (presencia viral)
- **Herpes simple**
 - Macroscopía
 - Edema generalizado.
 - Necrosis temporal.
 - Hemorragia.
 - Lesiones cavitadas con gliosis en estadios tardíos.
 - Histología
 - Lesiones iniciales con compromiso perivascular, meníngeo y escaso del parénquima.
 - Neuronas y glias con cuerpos de inclusión.
 - Lesiones más avanzadas con mayor componente inflamatorio.

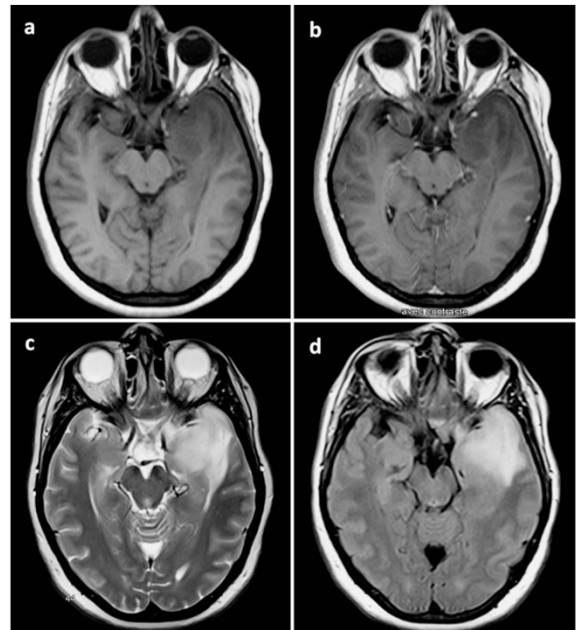


Fig. 9.1 Axial brain T1-weighted MR images before (a) and after (b) gadolinium administration, T2-weighted image (c), and FLAIR sequence (d) showing characteristic changes in the *left* temporal lobe consistent with herpesviral encephalitis

- **Manifestaciones no específicas de infecciones virales**
 - Meningitis linfocítica viral aguda:
 - Encefalomielitis aguda diseminada (ADEM):
 - Encefalitis perivenosa, post-infecciosa/ post-vacunación, puede ser complicación de patologías virales como Sarampión, Rubeola, Viruela, Varicela, Rabia.
 - Presenta infiltrado linfoplasmocitario perivenular, principalmente en la sustancia blanca asociado a focos de desmielinización.

LESIONES TRAUMÁTICAS DEL SNC

GENERALIDADES

- Se define como el intercambio brusco de energía mecánica que genera deterioro físico y/o funcional del contenido craneal
 - Cefalea holocranea, persistente y progresiva
 - Compromiso de conciencia
 - Amnesia post-traumática
 - Sd. Vertiginoso
 - Evidencia imagenológica de lesión
- Patología dinámica y evolutiva
- Representa el 57% de las “muertes evitables” en los adultos jóvenes (20-40 años)
- En Chile aproximadamente el 50% se originan por accidentes de tránsito y el resto por impacto directo, caída de altura o a nivel.
- Mecanismos:
 - TEC con cabeza fija
 - Aplastamiento
 - Impacto directo
 - TEC con cabeza móvil
 - Latigazo
 - Aceleración, desaceleración

CLASIFICACIÓN

- Según escala de Glasgow (GCS): 3-15 puntos
 - Leve: 14-15
 - Moderado: 9-13
 - Severo: 3-8
- Según origen biomecánico
 - Focal
 - Difuso
 - Blast Trauma
- Según compromiso de duramadre

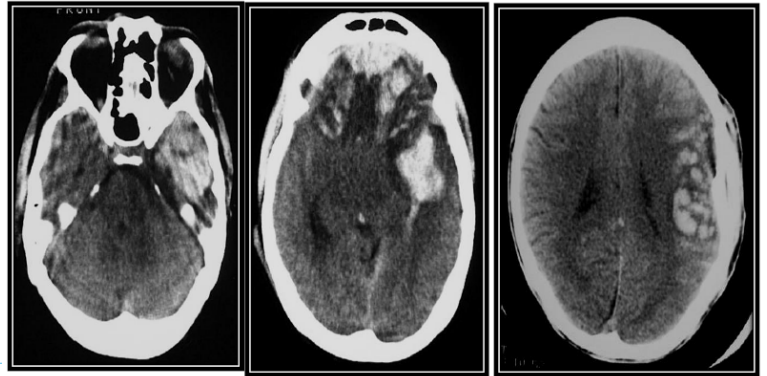
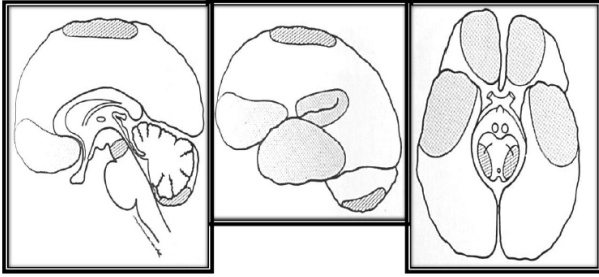
Respuesta apertura ocular	
Espontánea	4
A órdenes verbales	3
A estímulo doloroso	2
No hay respuesta	1
Respuesta verbal	
Orientada	5
Confusa	4
Palabras inapropiadas	3
Sonidos incomprensibles	2
No hay respuesta	1
Mejor respuesta motora	
Obedece órdenes	6
Localiza el dolor	5
Retira al dolor	4
Flexión anormal	3
Respuesta en extensión	2
No movimientos	1

TIPOS DE LESIONES

- Primarias: ocurren en el momento del trauma
 - Hematomas epidural o subdural agudo
 - Contusión cerebral y hemorragia intracerebral (HIC)
 - Hemorragia subaracnoidea traumática (HSAt)
 - Daño axonal difuso (DAD)
 - Fracturas (base de cráneo o corticales)
- Secundarias: aparecen en los próximos minutos, horas o días
 - Hematoma subdural crónico
 - Daño hipóxico isquémico
 - Toxicidad excitatoria
 - Edema cerebral



Zonas de contacto parénquima-hueso



DIPLOMADO EN MEDICINA INTENSIVA
Pontificia Universidad Católica de Chile - Facultad de Medicina - UCVirtual

Dato útil

Los focos de contusión hemorrágica y el edema suelen aumentar a las 24-48 hrs del trauma.

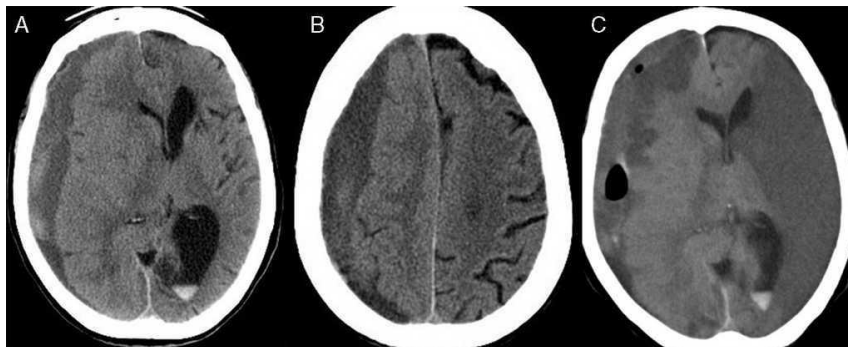


DIPLOMADO EN MEDICINA INTENSIVA

Extradural agudo
La sangre se ve blanca



Subdural Agudo



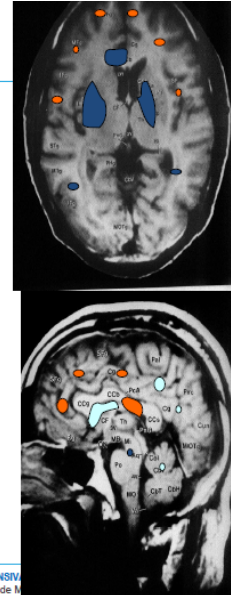
Rev Esp Geriatr Gerontol 2016;51:309-16

Subdural crónico:
La sangre se ve iso/hipodensa en el TC

- Daño axonal difuso:
 - Producto de un estiramiento de las fibras nerviosas en la sustancia blanca que ocurre en las aceleraciones y desaceleraciones angulares bruscas.
 - Característico de accidentes vehiculares y caídas de alturas.
 - Responsable del compromiso de conciencia inicial.
 - La extensión del coma inicial depende de su severidad.
 - Se hace evidente a nivel microscópico pero puede sospecharse en el examen macroscópico cuando son visibles hemorragias múltiples

Dato útil DAD

- Se observa como focos hemorrágicos en sitios donde no hay contacto con hueso.
- Discordancia entre severidad de la clínica e imágenes al TAC.
- Puede ser sólo visible en RM (gradiente y difusión)



DIPLOMADO EN MEDICINA INTENSIVA
Pontificia Universidad Católica de Chile – Facultad de Medicina

COMPLICACIONES DEL TEC

- Herniaciones: varios tipos, la más conocida es la uncal
 - Clínica:
 - Midriasis ipsilateral (sello localizador)
 - Hemiplejía ipsilateral (a la hernia, conocido como Sd de Kernohan)
 - Hemiplejía contralateral
- Hemorragia de Duret
- Hidrocefalia
- Infecciones
- Coma “prolongado”

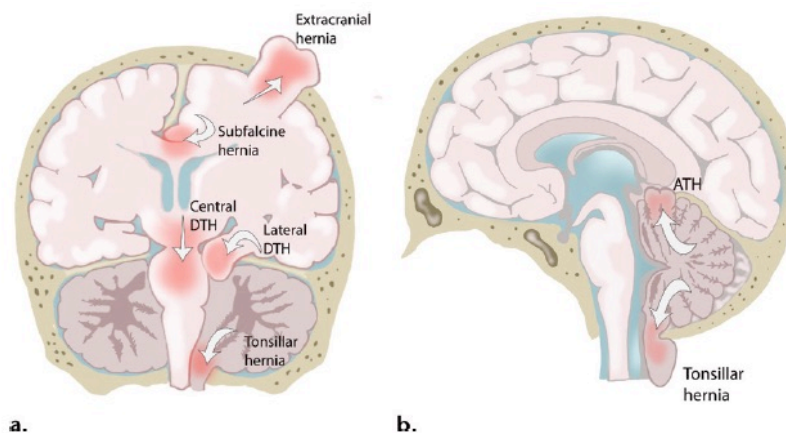


Figure 1. Drawings depict different kinds of brain herniation. ATH = ascending transtentorial hernia, DTH = descending transtentorial hernia.

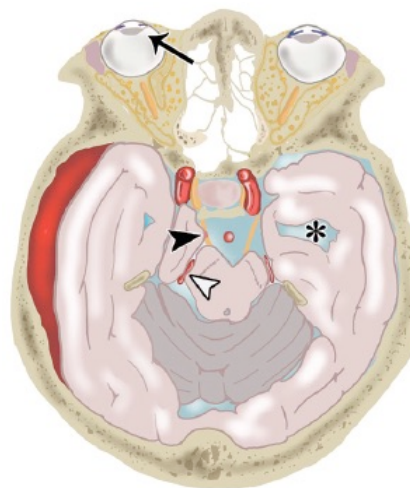


Figure 11. Drawing shows a lateral DTH with compression of the posterior cerebral artery (white arrowhead) and third cranial nerve (black arrowhead). Note the ipsilateral blown pupil (arrow) and contralateral temporal horn dilatation (*).

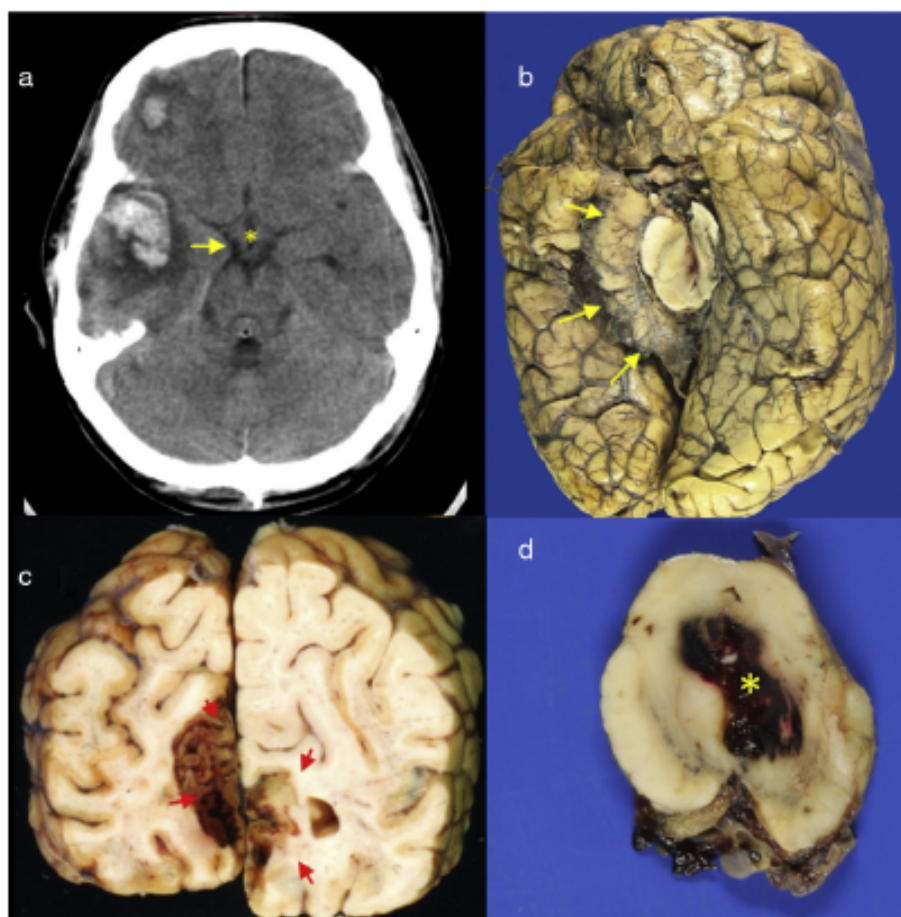


Figura 4 Hipotensión líquoral. a) Desplazamiento de tronco. b) Hernia tonsilar. c) Infarto en corteza medial occipital por hernia transtentorial izquierda secundaria a hematoma subdural. d) Hemorragia de Duret en línea media del mesencéfalo.

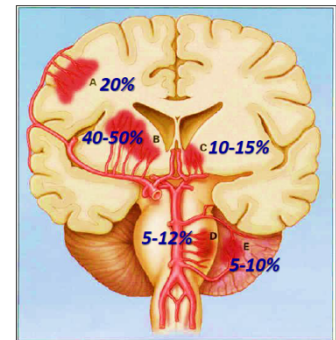
PATOLOGÍA VASCULAR

GENERALIDADES

- Existen dos grandes entidades: ACV hemorrágico e isquémico
- ACV hemorrágico 20%
 - Se define como la presencia de sangre dentro de cualquier compartimiento intracraneano en ausencia de trauma.
- ACV isquémico 80%
 - Infarto encefálico es necrosis de la unidad neurovascular (neurona, glía y endotelio) debido a la falta de irrigación de una zona del encéfalo provocada por la obstrucción de una arteria
- El ACV corresponde a la segunda causa de muerte en Chile
- Gran impacto en la salud
- Factores de riesgo:
 - Edad avanzada
 - HTA
 - Tabaco
 - Etnia
 - Fibrilación auricular
 - Otros

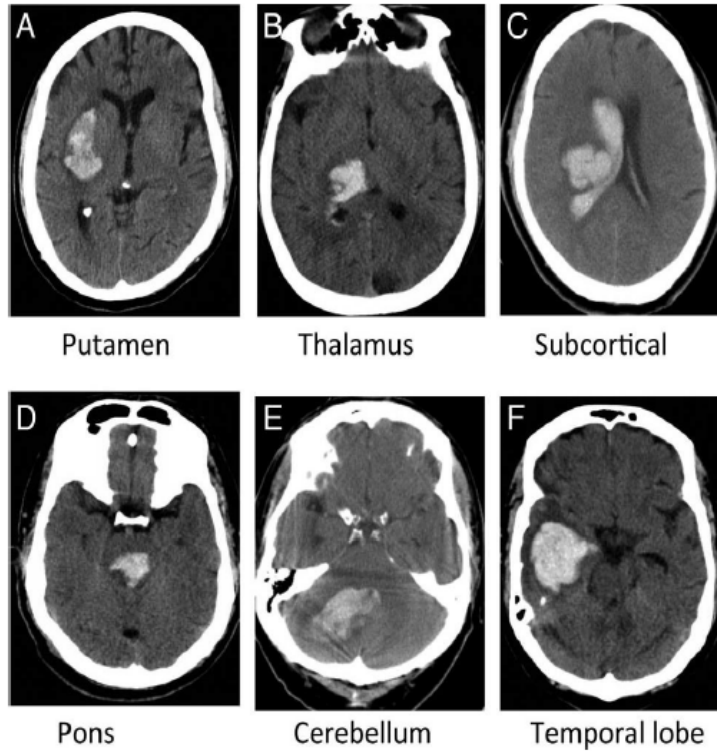
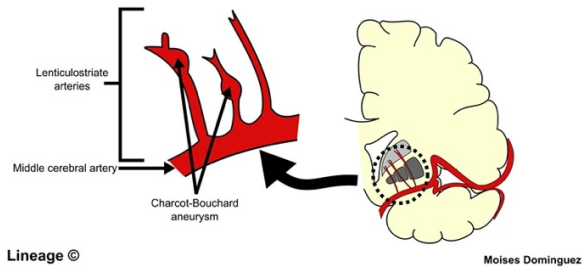
ACV HEMORRAGICO

- Clasificación etiológica
 - 1º: sin causa macroscópica evidenciable
 - Hipertensivas
 - Amiloideas
 - 2º: causa evidente
 - Malformaciones del SNC
 - Trastornos de la coagulación
 - Infarto cerebral con transformación hemorrágica
 - Vasculitis
 - Drogas ilícitas
- Clasificación anatómica
 - Intraparenquimatosas 50% → Principal causa HTA
 - Subaracnoideas 30% → Aneurismas
- Causa hipertensiva
 - Lobar
 - Ganglios de la base
 - Tálamo
 - Puente
 - Cerebelo
 - La HTA daña las arterias perforantes en un rango de 50-200 ug, por eso la ubicación más frecuente son los núcleos de la base y tronco
 - Se produce un fenómeno de **lipohialinosis** de las arteriolas, con pérdida de la elasticidad de ellas, con generación de pequeños aneurismas, denominados aneurismas de Charcot-Bouchard

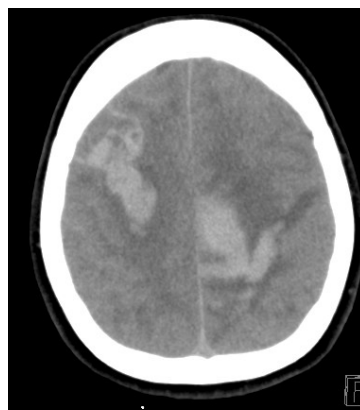


Waugh R.J. Spontaneous intracerebral hemorrhage. N Engl J Med. 2001 Sep 6;345(10):770.

Charcot-Bouchard Aneurysm



- Causa amiloidea
 - Lobar – cortical
 - Adultos mayores
 - Tiende a repetirse
 - Sin causa tratable



- Malformaciones Vasculares del SNC
 - Anomalía venosa del desarrollo o angioma venoso (2%)
 - Malformación arteriovenosa (piales o durales) (1%)
 - Telangiectasia capilar (0,7%)
 - Cavernomas o hemangioma cavernoso (0,4%)
 - Fistula dural*

ACV ISQUÉMICO

- Clasificación
 - Ateroesclerosis de gran vaso 20%
 - Cardioembólicos 20%
 - Oclusión de pequeño vaso (Lacunares) 25%
 - Otras causas 5%
 - Indeterminados 30%
 - ≥ 2 causas identificadas
 - Evaluación negativa
 - Evaluación incompleta
- Ateroesclerosis de gran vaso
 - Placa en la carótida interna
 - La placa puede ocluir o puede embolizar hacia distal (arterioarterial)
 - Extracraneal e intracraneal
- Cardioembólicos
 - Fuentes \rightarrow corazón y arco aorta
 - Causa más frecuente \rightarrow FA
 - Otras \rightarrow Endocarditis infecciosa y tumores cardíaco (mixoma auricular y fibroelastoma)
 - Estudio \rightarrow ecocardiografía + Holter de ritmo
- Lacunares:
 - Infarto de vaso terminal \rightarrow 15 mm
 - Factor riesgo \rightarrow HTA y DM
 - 10-15% son de origen embólico
- Otras causas
 - Disección cervical \rightarrow cefalea + dolor cervical
 - Sd. Vasocostricción cerebral reversible \rightarrow vasculopatía tipo vasoespasmo que puede generar infartos o hemorragia
 - Sd. Antifosfolípidos
 - Hipercoagulabilidad paraneoplásica (Sd. De Trousseau)
 - Embolia paradójica por foramen oval permeable (FOP)
 - Vasculitis y vasculopatías
 - Encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y apoplejía
- Macroscopía
 - INFARTOS PÁLIDOS O ANEMICOS: Predomina la necrosis isquémica.
 - INFARTOS HEMORRÁGICOS: Numerosas y pequeñas hemorragias que afectan de preferencia a la corteza cerebral y a los núcleos basales.
 - INFARTOS EDEMATOSOS O MASIVOS: Lesión isquémica muy extensa que transita por la etapa edematosa.
 - INFARTO DE TERRITORIOS LÍMITES:
 - Son infartos pálidos que afectan a manera de cinta sólo a los límites entre dos territorios vasculares arteriales.
 - Se originan por reducción crítica y no una supresión del flujo en dos o más arterias, que, comparten la irrigación de ese territorio distal o frontera.
 - LAGUNAS DE TIPO UNO:
 - Pequeños infartos que afectan a los territorios irrigados por las arterias perforantes.
 - Generalmente miden hasta un centímetro de diámetro, están rodeados de parénquima cerebral.
- Etapas del infarto:
 - Fase I: sin cambios macro ni microscópicos de la sustancia blanca.
 - Fase II de tumefacción y reblandecimiento.
 - Fase III de reblandecimiento y demarcación.
 - Fase IV de licuefacción.
 - Fase V de cavitación.

