

Ictus isquémico como complicación de la meningitis por Criptococosis: reporte de un caso

Ischemic Stroke as a Complication of Cryptococcal Meningitis: A case report

Jennifer Katherine Guio Rodríguez¹, Ledmar Jovanny Vargas Rodríguez², Edwar Jassir Rozo Ortiz³, Javier Orlando Barón Barón⁴, Dania Fabiola Pérez Gómez⁵

¹ Hospital Universitario Méderi Barrios Unidos. Bogotá, Colombia

² E.S.E Hospital Universitario San Rafael de Tunja. Tunja, Colombia

³ Clínica de los Andes. Tunja, Colombia

⁴ E.S.E Hospital Universitario San Rafael de Tunja. Tunja, Colombia

⁵ Fundación Cardiovascular de Colombia. Floridablanca, Santander

*Dirigir correspondencia a: lejovaro@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La criptococosis es una micosis sistémica causada por el complejo *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*, capaces de generar accidentes cerebrovasculares (ACV). **Caso clínico:** Varón de 53 años asistió por cuadro clínico de 1 semana de evolución consistente con picos febriles no cuantificados asociados a deposiciones diarreicas con moco y sangre, episodios eméticos de contenido lientérico, astenia, y sensación vertiginosa. Se ordenó hemocultivos más punción lumbar con aislamiento de *Cryptococcus neoformans*. Más tarde, presentó episodio de focalización neurológica, por lo que se tomaron imágenes cerebrales que sugerían evento isquémico hacia la sustancia blanca juxtaventricular adyacente a la rodilla del cuerpo calloso del lado derecho. **Discusión:** El ACV isquémico es un hallazgo ignorado en pacientes con Criptococosis meníngea. Es una complicación de la fase aguda y su mecanismo puede estar relacionado por una vasculitis infecciosa. Las enfermedades infecciosas del SNC son diagnóstico diferencial de ACV que se presentan con fiebre.

Palabras clave: Accidente cerebrovascular; criptococosis; vasculitis; meningitis; sistema nervioso central.

ABSTRACT

Background: Cryptococcosis is a systemic mycosis caused by the *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* complex, capable of generating cerebrovascular accidents (CVA). **Case Report:** A 53-year-old man attended due to a clinical picture of 1 week of evolution consistent with unquantified febrile peaks associated with diarrheal stools with mucus and blood, emetic episodes of lyenteric content, asthenia, and vertiginous sensation. Blood cultures plus lumbar puncture with isolation of *Cryptococcus neoformans* were ordered. Later, he presented episode of neurological targeting, for which brain images were taken that suggested an ischemic event towards the juxtaventricular white matter adjacent to the knee of the corpus callosum on the right side. **Discussion:** Ischemic stroke is an unknown finding in patients with meningeal Cryptococcosis. It is a complication of the acute phase and its mechanism may be related to infectious vasculitis. Infectious diseases of the CNS are differential diagnosis of stroke that present with fever

Keywords: Stroke; cryptococcosis; vasculitis meningitis; Central Nervous System.

Proceso Editorial

Recibido: 14 09 20

Aceptado: 28 02 21

Publicado: 16 03 21

[DOI 10.17081/innosa.116](https://doi.org/10.17081/innosa.116)

©Copyright 2021.

Rodríguez¹ et al.



I. INTRODUCCIÓN

La criptococosis es una micosis sistémica que afecta por lo general a personas inmunocomprometidas, pero también puede llegar a afectar a personas con sistema inmune competente (1). Sus principales agentes etiológicos son los complejos de especies de *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*, los cuales presentan una distribución universal, siendo el primero frecuente en el excremento de paloma, mientras que el segundo en árboles tropicales como el eucalipto en regiones de África, Australia, Papua Nueva Guinea, México y Sur de California, así como Columbia Británica y el noreste del Pacífico de Estados Unidos. (1,2,3,5). Según la encuesta generada por el Grupo Colombiano para el Estudio de Criptococosis (GCEC), Colombia registra una incidencia anual en la presentación de criptococosis cerebral de 2,4-3,2 casos por cada millón. (20)

Esta micosis puede afectar diversos órganos, siendo el sistema respiratorio el más implicado en estas alteraciones (4), sin embargo, en un 10 a 15% de los casos se pueden presentar complicaciones neurológicas, que se dan por la penetración de las levaduras en la barrera hematoencefálica (BHE) y migración transcelular, paracelular y con transporte indirecto dentro de los fagocitos (el mecanismo de Caballo de Troya), y así transmigran al parénquima cerebral (5).

La meningitis fúngica, se reconoce con poca frecuencia como una etiología del accidente cerebrovascular. Sin embargo, se han presentado varios informes de caso en el que se describe la presentación del mismo en el 26% de las meningitis criptocócicas. (1,6,7,8) y en algunos casos se detectó la presencia de criptococosis en el sistema nervioso central después de un evento isquémico agudo (9,10).

El objetivo del siguiente manuscrito, es presentar el caso de un paciente que registró accidente cerebrovascular isquémico agudo en el contexto de una meningitis criptocócica. Resulta importante la descripción del mismo debido a la baja frecuencia de presentación especialmente en la región en la que se localiza como se describe a continuación.

II. CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de varón de 53 años, quien asistió al servicio de urgencias por cuadro clínico de 1 semana de evolución consistente con sensación febril asociados a múltiples episodios de deposiciones diarreicas (#7) con moco y sangre, episodios eméticos de contenido litérico, astenia, y sensación vertiginosa.

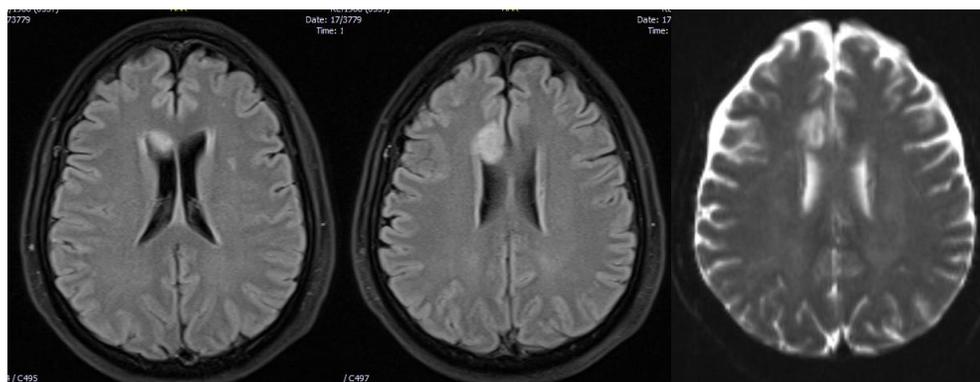
Al **examen físico**, los signos vitales revelaron cifras tensionales elevadas 145/95 mmHg, fiebre (38,5°) y taquicardia (105 lpm); abdomen depresible sin signos de irritación peritoneal, extremidades con edema, tofos gotosos en articulaciones interfalángicas proximales de las manos y grueso artejo de los pies, sin signos de focalización neurológica. Los paraclínicos realizados evidenciaban anemia normocítica normocrómica, alcalosis respiratoria compensada, hiperuricemia, elevación de azoados, electrolitos normales, uroanálisis con presencia de piuria y levaduras, coproscópico normal.

Ante sospecha de bacteriemia se decidió realizar hemocultivos que mostraban la presencia de levaduras con aislamiento de *Cryptococcus neoformans*. Se realizó prueba de detección de

virus de inmunodeficiencia humana (VIH) con reporte de anticuerpos negativos. Con el hallazgo se decidió realizar una punción lumbar en la que se encontró pleocitosis con predominio de linfocitos, hiperproteinorraquia, hipoglucoorraquia, y tinta china negativa. Con reporte de antígeno para *Cryptococcus neoformans* positivo, por lo cual se dejó manejo con Anfotericina B liposomal 5 mg/kg/día en infusión continua por 2 horas asociada con Fluconazol 800 mg IV día.

El segundo día de hospitalización, el paciente se encontraba con signos vitales dentro de normalidad y presentó un episodio de focalización neurológica dado por hemiparesia izquierda, asimetría facial y disartria, por lo cual se solicitó la realización de tomografía de cráneo simple 6 horas después del inicio del evento que reportaba dentro de normalidad y posteriormente por continuar con focalización se realizó resonancia magnética cerebral sin contrasta a las 24 horas en la que se evidenciaban hallazgos que sugerían evento isquémico hacia la sustancia blanca yuxtaventricular adyacente a la rodilla del cuerpo caloso del lado derecho (**Figura 1**).

Figura 1. Resonancia magnética cerebral que mostraba signos de isquemia aguda/subaguda.



Fuente: Autores

Se consideró que el paciente presentó un ictus isquémico por vasculitis debido al proceso de meningitis criptocócica.

El paciente se mantenía con focalización neurológica y aparición de signos de sepsis. Dos días después del episodio neurológico, presentó un episodio de paro cardiorrespiratorio que no respondió a las medidas de reanimación realizadas, culminando con el deceso del paciente.

III. DISCUSIÓN

La criptococosis del SNC se puede presentar como meningitis, meningoencefalitis, lesiones pseudotumorales o criptococomas. La forma más común de presentación es la meningitis; que puede cursar de manera subaguda y se caracteriza por cefalea de gran intensidad, náuseas y periodos eméticos ([6](#),[11](#),[12](#),[13](#)), los dos últimos presentes en el paciente comentado.

El estudio realizado por Vela et al ([1](#)), reportó una prevalencia de 26% de infartos cerebrales en personas con meningitis criptocócica. Es por esto, que se considera como una complicación importante en estos pacientes, donde se caracterizan por presentar ACV isquémicos agudos, lacunares, múltiples, bilaterales, que involucran ganglios basales ([1](#),[6](#),[13](#)), más comúnmente comprometiendo el territorio de las arterias lenticuloestriadas medianas y tálamo-perforantes

(1,14,15), datos que difiere del lo reportado en el presente caso clínico, puesto que se ve afección de la zona de la arteria cerebral anterior con afección unilateral.

El ictus isquémico es un hallazgo importante, pero frecuentemente ignorado en pacientes con criptococosis meníngea (16). El proceso mediante el cual se puede presentar esta complicación, se menciona que estos pacientes una vez el criptococo traspasan la BHE, invade el endotelio cerebral a través de la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Adicionalmente, impregna el espacio perivascular de las arterias basales penetrantes e induce la proliferación de células endoteliales que conducen a panarteritis, trombosis y oclusión (17). La congestión de vénulas por tejido fibroide engrosado y la oclusión de venas pequeñas se han propuesto como un mecanismo patogénico adicional (18).

Los factores que se asocian con mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular en pacientes con meningitis criptocócica, son la anemia e hiponatremia (1), adicionalmente, es necesario tener en cuenta que en las personas con endocarditis fúngicas tienen mayor riesgo para el desarrollo de esta complicación neurológica (6,19).

De esta forma podemos concluir que el ictus isquémico agudo se puede presentar en una cuarta parte de los pacientes con meningitis criptocócica, los cuales se caracterizan por ser en la mayoría de los casos infartos cerebrales lacunares, múltiples, bilaterales, que involucran ganglios basales, motivo por el cual se debe tener en cuenta las enfermedades infecciosas como una probable causa de complicaciones vasculares neurológicas, con el fin de actuar rápidamente en el diagnóstico y tratamiento oportuno de la población afectada.

Contribución de los autores:

Conceptualización: JKGR, LJVR, EJRO, JOBB, DFPG; metodología: JKGR, LJVR, EJRO, JOBB, DFPG; análisis formal: JKGR, LJVR, EJRO, JOBB, DFPG; investigación: JKGR, LJVR, EJRO, JOBB, DFPG; recursos: JKGR, LJVR, EJRO, JOBB, DFPG; curación de datos: JKGR, LJVR, EJRO, JOBB, DFPG; escritura: JKGR, LJVR, EJRO, JOBB, DFPG; preparación del borrador original: JKGR, LJVR, EJRO, JOBB, DFPG; escritura: JKGR, LJVR, EJRO, JOBB, DFPG; revisión y edición: JKGR, LJVR, EJRO, JOBB, DFPG.

Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Fondos: Esta investigación no recibió fondos externos.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Vela-Duarte, D., Nyberg, E., Sillau, S., Pate, A., Castellanos, P., Chastain, D., Franco-Paredes, C., Henao-Martinez, A. Lacunar Stroke in Cryptococcal Meningitis: Clinical and Radiographic Features. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* [Internet]. 2019 [Cited 2020 Apr 29]. Volume 28(6):1767-1772. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30655043/?from_term=cryptococcus+and+stroke&from_pos=2
2. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. *Microbiología medica.* 7th ed. Barcelona: Elsevier; 2017.

3. Trovero, A., Mazza, M., Rogé, A., Rivas, M., Bordagorría, X., Bruno, S., Davel, G. Production of a latex agglutination reagent for therapid diagnosis of cryptococcal meningitis. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 29]; Jun 5. Volume 51, Issue 2 pp. 101–188.
4. Lizarazo J, Castañeda E. Consideraciones sobre la criptococosis en los pacientes con sida. *Infectio*. [Internet]. 2012 [Cited 2020 Apr 29]; 16:94-99. https://www.researchgate.net/publication/256941024_Consideraciones_sobre_la_criptococosis_en_los_pacientes_con_sida
5. Góralaska, K., Blaszkowska, J., Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. *PMC* [Internet]. 2018 [Cited 2020 Apr 29]; 46(4): 443–459. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6096918/>
6. Ellis, J. P, Kalata, N, Joeques, E. C., Kampondeni, S., Benjamin, L. A., Harrison, T. Ischemic stroke as a complication of cryptococcal meningitis and immune reconstitution inflammatory syndrome: a case report. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2018 [Cited 2020 Apr 29]; 18(1), 520. <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-3386-0#citeas>
7. Leite AG, Vidal JE, Bonasser Filho F, et al. Cerebral infarction related to cryptococcal meningitis in an HIV infected patient: case report and literature review. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2004 [Cited 2020 Apr 29]; 8:175-179. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15361996/>
8. Tornero Estebanez C, Paricio Blasco A, Pons España E. A cerebral infarct associated with cryptococcal meningitis in an AIDS patient. *An Med Interna* [Internet]. 1992 [Cited 2020 Apr 29]; 1992 Apr;9(4):206-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1581461/>
9. Aharon-Peretz J, Kliot D, Finkelstein R, et al. Cryptococcal meningitis mimicking vascular dementia. *Neurology* [Internet]. 2004 [Cited 2020 Apr 29]; 2004 Jun 8;62(11):2135. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15184639/>
10. Saul RF, Gallagher JG, Mateer JE. Sudden hemiparesis as the presenting sign in cryptococcal meningoencephalitis. *Stroke* [Internet]. 1986 [Cited 2020 Apr 29]; 1986;17:753-754. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.17.4.753>
11. Lizarazo, D., Escandon, P., Montilla, E. Guia para la vigilancia por laboratorio de Cryptococcus neofromans y Cryptococcus gattii. *Direccion redes en salud pública. Instituto Nacional de Salud* [Internet]. 2019. [cited 2020 Apr 29]. <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/guia-para-la-vigilancia-por-laboratorio-de-cryptococcus-neoformans-y-cryptococcus-gattii.pdf#search=Criptococosis%2E%2E%2E>
12. Díaz J. A, García J, Mantilla, Pradilla G. Criptococoma en el sistema nervioso central de un paciente no inmunoafectado. *Revista de Neurología* [Internet]. 2008 [Cited 2020 Apr 29]; 2008;46:97-101. <https://doi.org/10.33588/rn.4602.2007512>
13. Wilson, M. R., O'Donovan, B. D., Gelfand, J. M., Sample, H. A., Chow, F. C., Betjemann, J. P. et al. Chronic Meningitis Investigated via Metagenomic Next-Generation Sequencing. *JAMA neurology* [Internet]. 2018 [Cited 2020 Apr 29]; 1;75(8):1028. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29710329/?from_term=cryptococcus+and+stroke&from_pos=4
14. Mishra AK, Arvind VH, Muliylil D, et al. Cerebrovascular injury in cryptococcal meningitis. *Int J Stroke* [Internet]. 2018 [Cited 2020 Apr 30]; 13:57-65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28421878/>
15. Chen SF, Lu CH, Lui CC, et al. Acute/subacute cerebral infarction (ASCI) in HIV-negative adults with cryptococcal meningoencephalitis (CM): a MRI-based follow-up study and a clinical comparison to HIV-negative CM adults without ASCI. *BMC Neurol* [Internet]. 2011 [Cited 2020 Apr 30]; 2011;11:12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3037868/>
16. Tsai, W., Lien, C., Lee, J., Hsiao, W., Huang, C., Tsai, N., Chang, C., Lu, CH., Chang, W. The clinical characteristics and therapeutic outcomes of cryptococcal meningitis in elderly patients: a hospital-based study. *BMC Geriatr* [Internet]. 2019 [Cited 2020 Apr 30]; 25;19(1):91. <https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-019-1108-0#citeas>

17. Coenjaerts FE, van der Flier M, Mwinzi PN, et al. Intrathecal production and secretion of vascular endothelial growth factor during Cryptococcal Meningitis. *J Infect* [Internet]. 2004 [Cited 2020 Apr 30]; 2004;190:1310-1317. <https://academic.oup.com/jid/article/190/7/1310/822276>
18. Shimoda Y, Ohtomo S, Arai H, et al. Subarachnoid small vein occlusion due to inflammatory fibrosis-a possible mechanism for cerebellar infarction in cryptococcal meningoencephalitis: a case report. *BMC Neurol* [Internet]. 2017 [Cited 2020 Apr 30]; 17:157. <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-017-0934-y#citeas>
19. Yanagawa B, Pettersson GB, Habib G, Ruel M, Saposnik G, Latter DA et al. Surgical management of infective endocarditis complicated by embolic stroke: practical recommendations for clinicians. *Circulation* [Internet]. 2016 [Cited 2020 Apr 30]. 134(17):1280-1292. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27777297/>
20. Ramirez S, Roa L, Triana J, Martin J, et al. Criptococosis cerebral: descripción de una serie de casos con presentaciones típicas y atípicas en el Hospital Universitario San José Infantil de Bogotá. *Acta Neurol Colomb* [Internet]. 2015 [Cited 2021 Feb 20]; 31(2):158-166. <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v31n2/v31n2a06.pdf>