



# Evento vascular cerebral occipital secundario a criptococosis meníngea

Occipital ischemic stroke due to meningeal cryptococcosis

Evento vascular cerebral occipital secundário à criptococose meníngea

Jacob García Regalado,\* Koritzza Aguirre Rolón,\* Oscar Eduardo Sahagún Sigala,\* Gustavo Ruelas Tapia,\* José Luis Espinoza Camacho†

## RESUMEN

**Introducción:** la meningitis por *Cryptococcus* es la causa más común de meningitis fúngica. Pacientes con algún tipo de inmunocompromiso son con frecuencia los más afectados, (por ejemplo, pacientes con VIH, diabetes mal controlada o uso de inmunosupresores) pero este factor de riesgo no es indispensable para su aparición. Sigue siendo considerada una enfermedad poco frecuente y los síntomas clínicos son inespecíficos, por lo que un alto grado de sospecha es necesario para el diagnóstico, en particular si las manifestaciones clínicas iniciales son atípicas.

**Caso clínico:** hombre de 52 años con antecedente de diabetes en mal control. Acudió a valoración por datos clínicos de evento vascular cerebral occipital (amaurosis izquierda repentina) con posterior alteración del estado de alerta, fue diagnosticado con criptococosis por tinción de tinta china y tratado con anfotericina B liposomal. De manera subsecuente desarrolló muerte encefálica.

**Conclusiones:** es importante la sospecha clínica en pacientes con síntomas neurológicos sin una etiología evidente y factores de riesgo para el desarrollo de criptococosis, ya que el diagnóstico y el tratamiento oportuno son claves para la supervivencia de estos enfermos.

**Palabras clave:** criptococosis, meningitis criptocócica, evento vascular isquémico cerebral.

## ABSTRACT

**Introduction:** cryptococcal meningitis is the most common cause of fungal meningitis. Patients with some kind of immunocompromise are the most frequently affected (for example patients with HIV, poorly controlled diabetes or use of immunosuppressors), but these risk factors are not absolutely needed for its appearance. It is still considered a rare disease and the clinical symptoms are nonspecific, a high degree of clinical suspicion is necessary for diagnosis, particularly if the initial manifestations are atypical.

**Clinical case:** a 52-year-old man with clinical record of poorly controlled diabetes. He came for evaluation due to clinical data of an occipital cerebral vascular event (sudden left amaurosis) with subsequent mental status impairment, he was diagnosed with cryptococcosis by Indian ink staining and treated with liposomal amphotericin B. He subsequently developed brain death.

**Conclusions:** clinical suspicion is important in patients with neurological symptoms without an obvious etiology and risk factors for the development of cryptococcosis, since diagnosis and prompt treatment are key to the survival of these patients.

**Keywords:** cryptococcosis, cryptococcal meningitis, ischemic stroke.

## RESUMO

**Introdução:** a meningite por *Cryptococcus* é a causa mais comum de meningite fúngica. Pacientes com algum tipo de imunocomprometimento são os mais frequentemente afetados (por exemplo, pacientes com HIV, diabetes mal controlado ou uso de imunossupressores) mas este fator de risco não é essencial para o seu aparecimento. Ainda é considerada uma doença rara e os sintomas clínicos são inespecíficos, pelo que é necessário um elevado grau de suspeita para o diagnóstico, principalmente se as manifestações clínicas iniciais forem atípicas.

**Relato de caso:** homem de 52 anos com histórico de diabetes mal controlado. Apresentou-se para avaliação devido a dados clínicos de evento vascular cerebral occipital (amaurose súbita à esquerda) com subsecuente alteração do

estado de alerta, foi diagnosticado com criptococose por coloração nanquim e tratado com anfotericina B lipossômica. Posteriormente, ele desenvolveu morte encefálica.

**Conclusões:** a suspeita clínica em pacientes com sintomas neurológicos sem uma etiologia óbvia e fatores de risco para o desenvolvimento de criptococose é importante, pois o diagnóstico e o tratamento oportunos são fundamentais para a sobrevivência desses pacientes.

**Palavras-chave:** criptococose, meningite criptocócica, evento vascular isquêmico cerebral.

## INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, la criptococosis es la causa más frecuente de meningitis fúngica.<sup>1</sup> Se estima que al año se presentan 181,000 defunciones por esta enfermedad.<sup>2</sup> *Cryptococcus spp.* es un grupo de hongos patógenos con cápsula de polisacáridos que causan enfermedades en seres humanos, su expresión clínica puede ir desde sólo colonización pulmonar asintomática hasta una enfermedad devastadora y que amenaza la vida del huésped como la meningitis o criptococemia.<sup>3</sup>

Las especies patógenas más frecuentes son *C. neoformans* y *C. gatii*.<sup>4</sup>

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de meningitis por *Cryptococcus*, clásicamente se describe alguna inmunosupresión marcada, en particular si es de origen celular, por ejemplo, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Sin embargo, existen otros factores de riesgo e inmunosupresión, tales como el tratamiento crónico con corticosteroides, neoplasias hematológicas, trasplante de órgano sólido, diabetes mellitus, quimioterapia, etcétera.

Sin embargo, es muy importante destacar, que hasta 40% de los pacientes negativos a VIH no tienen otra inmunodeficiencia evidente.<sup>5</sup>

La inmunosupresión no es una condición *sine qua non* para el desarrollo de criptococosis. El patógeno es ubicuo y existen cada vez más reportes de casos de pacientes que tienen criptococosis diagnosticada y que no tienen ningún tipo demostrado de inmunocompromiso.<sup>6</sup>

El cuadro clínico típico de meningitis por *Cryptococcus*, se describe como una meningitis subaguda con cefalea, trastornos de personalidad, alteración del estado de alerta, fiebre y vómito. El cuadro puede ser insidioso con una duración de hasta doce semanas y de una instauración progresiva. Si no se trata de manera rauda y adecuada, puede progresar de forma rápida a confu-

\* Hospital General de Zona no. 7. Lagos de Moreno, Jalisco.

† Unidad Médica de Alta Especialidad T1. León, Guanajuato.

Recibido: 04/07/2024. Aceptado: 30/07/2024.

**Citar como:** García RJ, Aguirre RK, Sahagún SOE, Ruelas TG, Espinoza CJL. Evento vascular cerebral occipital secundario a criptococosis meníngea. Med Crit. 2024;38(3):222-225. <https://dx.doi.org/10.35366/117788>

sión, convulsiones, deterioro del estado de conciencia, coma y muerte.<sup>4</sup> La historia natural de la enfermedad es tan devastadora, que un estudio realizado en Zambia por Mwaba y colegas en 2001 reportó tasas de mortalidad al 100% si no se trata.<sup>7</sup>

Una de las complicaciones secundarias a la meningitis crónica por *Cryptococcus* es el infarto cerebral, sin embargo, esta presentación clínica es rara y en la mayoría de los casos secundaria a la afección en vasos sanguíneos de pequeño calibre (vasculitis).<sup>8</sup>

La identificación de *Cryptococcus* en el líquido cefalorraquídeo o el antígeno para *Cryptococcus* es suficiente para el diagnóstico.<sup>9</sup> El cultivo es el método de elección, pero para fines clínicos no es tan relevante puesto que para cuando se obtiene el resultado el paciente ya se ha curado o fallecido en la mayoría de los casos.

Se recomienda realizar estudios de neuroimagen en pacientes en quienes se sospeche de meningitis por *Cryptococcus* para descartar que se tenga edema cerebral antes de realizar la punción lumbar. En centros que no tienen estudio de neuroimagen y que es difícil hacerlos, la evaluación clínica se vuelve la piedra angular para normar la conducta. Ante la sospecha fundamentada se debe iniciar el tratamiento empírico de manera inmediata contra todos los agentes posibles causantes del cuadro clínico (bacteriano, viral y fúngico).

El tratamiento recomendado actualmente es la anfotericina liposomal.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 52 años, empleado de oficina, con antecedente de diabetes mellitus desde mayo de 2021, con obesidad, sedentarismo e instrumentación de columna lumbar en 2021, sin otros antecedentes de relevancia para el padecimiento actual.

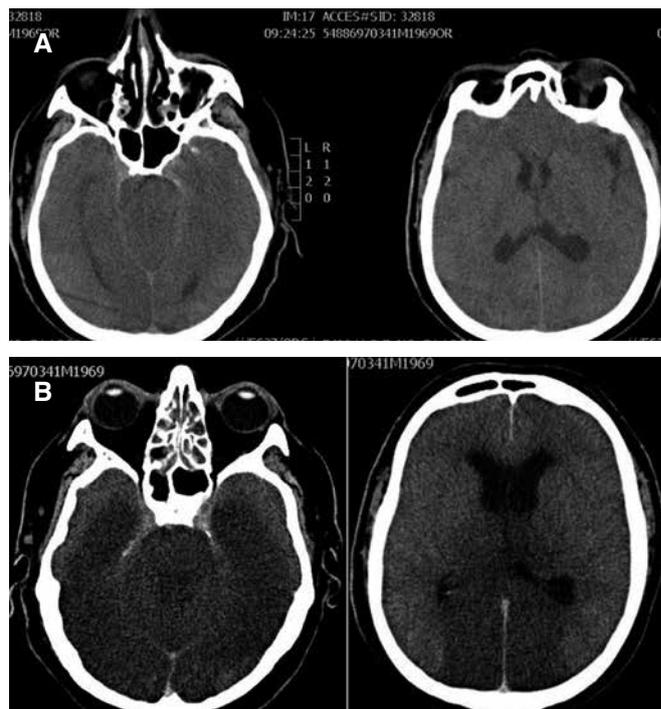
Acudió a urgencias del Hospital General de Zona no. 7 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de Lagos de Moreno Jalisco el 15 de septiembre de 2023 con cuadro clínico de dos horas de evolución de cefalea intensa que se acompañó de amaurosis izquierda, así como de astenia de las cuatro extremidades y disartria.

Al ingreso signos vitales de 162/108 mmHg, frecuencia cardíaca de 91 latidos por minuto, temperatura de 36 grados Celsius y 18 respiraciones por minuto. Neurológicamente íntegro, consciente, orientado, escala de coma de Glasgow de 15 puntos, pupilas isocóricas normorreflejas, campimetría alterada en ojo izquierdo, no asimetría facial, gesticulación libre, fuerza conservada global extremidades torácicas y pélvicas 5/5, Babinski presente positivo en miembro pélvico izquierdo. Resto de la exploración sin anormalidades. La tomografía axial computarizada cerebral simple mostró estructuras

supratentoriales e infratentoriales de densidad y morfología normal, sin identificar lesiones focales, zonas de hipodensidad que sugirieran eventos isquémicos, ni zonas de hiperdensidad que sugirieran hematomas o desplazamientos de estructuras medias, sistema ventricular y espacios subaracnoideos sin datos de hidrocefalia, ni colecciones hemáticas en esa localización; estructuras óseas observadas se aprecian sin trazos de fractura (*Figura 1A*).

Los estudios paraclínicos iniciales mostraron glucosa de 226 mg/dL, la biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, gasometría arterial y pruebas de funcionamiento hepático eran normales.

Después de cuatro horas de estancia en el hospital, presentó deterioro clínico por disminución del Glasgow a 8 puntos asociado a evento de crisis convulsiva tónica con duración aproximada de un minuto. Desarrolló anisocoria a expensas de midriasis izquierda de 5 mm por lo que se realizó manejo avanzado de la vía aérea y colocación de catéter venoso central. Sospechando que el paciente pudiera haber desarrollado un evento



**Figura 1: A)** Corte axial de tomografía simple al momento del ingreso del paciente. Se muestran cortes a nivel de mesencéfalo y ventrículos laterales. Densidad y morfología normal, sin identificar lesiones focales, zonas de hipodensidad que sugirieran eventos isquémicos, ni zonas de hiperdensidad que sugirieran hematomas o desplazamientos de estructuras medias. Sistema ventricular y espacios subaracnoideos sin datos de hidrocefalia ni colecciones hemáticas. **B)** Corte axial de tomografía simple 24 horas después de su ingreso a unidad de cuidados intensivos. Se muestran cortes a nivel de mesencéfalo y ventrículos laterales. Zonas de hipodensidad sugiriendo infarto masivo con datos francos de edema cerebral generalizado.



**Figura 2:** Fotomicrografía de una levadura encapsulada de *Cryptococcus spp.* recuperada del sedimento de líquido cefalorraquídeo del paciente, aplicando la técnica de tinta china, observando en microscopio óptico marca LEICA con objetivo de 40x.

vascular cerebral hemorrágico, se realizó una segunda tomografía simple, no encontrando anomalías respecto a la primera. Tras este segundo estudio, se realizó punción lumbar.

Para realizar los estudios de líquido cefalorraquídeo se obtuvieron dos tubos «secos» estériles con alrededor de 3 mL cada uno. El primer tubo se utilizó para el estudio físico-químico, y el otro se centrifugó a 2,500 rpm durante cinco minutos para hacer tinción de Gram y tinta china con el sedimento, obteniendo el siguiente resultado: muestra de aspecto turbio, leucocitosis de 2-3 por campo, eritrocitos abundantes, proteínas 60 mg/dL, glucosa 151 mg/dL y DHL 13.4 UI. Para la lectura de la tinta china se colocó en un portaobjetos una gota del sedimento con una micropipeta con punta desechable estéril y una gota de tinta china, se homogenizó con el borde de un cubreobjetos con el cual se cubrió la preparación y se observó en microscopio óptico (MO), pudiendo visualizar las levaduras de *Cryptococcus spp.* (Figura 2).

El paciente fue ingresado a la unidad de cuidados intensivos donde se inició tratamiento intravenoso a base de anfotericina.

La evolución clínica del paciente fue desfavorable, 24 horas posteriores a su ingreso presentó midriasis y arreflexia pupilar bilateral, por lo que se realizó una tercera tomografía de cráneo encontrando infarto masivo a nivel occipital con datos francos de edema cerebral generalizado (Figura 1B). En la exploración física subsecuente no se encontraron reflejos de tallo cerebral, razón por la cual se suspendió sedación y 24 horas después se realizó prueba de apnea. Los resultados de la prueba de apnea fueron: gasometría basal inicial con PCO<sub>2</sub> de 43.3 mmHg y posterior a ocho minutos de PCO<sub>2</sub> de 87.1 mmHg. Las gasometrías fueron tomadas de una línea arterial que se colocó con ese propósito. Tras la prueba de apnea positiva y una prueba auxiliar confirmatoria positiva (angiotomografía) se egresó

al paciente a piso de Medicina Interna para cuidados paliativos.

## DISCUSIÓN

La criptococosis es una enfermedad que se encuentra muy asociada a algún estado de inmunosupresión, sin embargo, es posible encontrarla en personas con un sistema inmune en apariencia normal,<sup>6</sup> por lo que la sospecha diagnóstica siempre debe estar presente en el clínico que valora una alteración en el estado mental.

El infarto cerebral secundario a infecciones bacterianas es una complicación relativamente común; la incidencia de esta patología secundaria a infecciones fúngicas esta menos descrita en la literatura médica, la mayoría de las publicaciones sobre este tema provienen de series y reportes de casos.<sup>8,10</sup>

La mayoría de las veces los infartos cerebrales en criptococosis están relacionados a vasculitis.<sup>8</sup> Existen teorías que explican porque la infección por *Cryptococcus* podría causar isquemia/infarto cerebral. Una teoría comenta que los criptococos llegan al nivel del sistema nervioso central y meninges por diseminación hematogena desde un foco primario. Una vez en las meninges, pueden de manera directa invadir el parénquima cerebral migrando a través del espacio de Virchow-Robin. La subsecuente activación de células inflamatorias en este espacio provoca vasodilatación, con depósito de material inflamatorio y pseudoquistes.<sup>11</sup> Otra teoría postula que el involucro vascular que provoca el infarto cerebral es secundario al efecto tóxico sobre el endotelio, depósito de complejos antígeno - anticuerpo lo que provoca vasculitis y disminución del calibre de los vasos.<sup>10</sup>

En meningitis por *Cryptococcus* hasta 47% de las tomografías son normales, del mismo modo, hasta 8% de las resonancias magnéticas pueden no presentar alteraciones.<sup>12</sup> Esto dificulta aún más el diagnóstico.

En el caso que les presentamos, el motivo de consulta (amaurosis izquierda y cefalea intensa) hizo sospechar de un evento cerebral vascular en territorio occipital, sin embargo, las imágenes iniciales de tomografía computarizada ni siquiera tenían datos tempranos compatibles con dicha entidad clínica. El diagnóstico se logró a través de la visualización del microorganismo por punción lumbar realizada después de que el paciente tuvo alteraciones neurológicas adicionales (convulsiones y deterioro del estado de alerta).

La visualización con tinta china al microscopio hizo que se iniciara tratamiento con anfotericina a la brevedad, sin embargo, el deterioro continuó y el paciente desarrolló datos clínicos de muerte encefálica corroborada por prueba de apnea y angiotomografía.

La mortalidad de pacientes con criptococosis es elevada, y el desarrollo de un evento vascular cerebral is-

quémico de manera subsecuente está bien descrito en la literatura, aunque solo en series y reportes de caso.

El motivo del escrito es sumar esta experiencia clínica de nuestro hospital a la evidencia reportada acerca del tema.

### CONCLUSIONES

La criptococosis es una enfermedad con una mortalidad elevada, de manera frecuente solo se piensa en ella en pacientes severamente inmunocomprometidos, pero cada vez hay más reportes de casos de criptococosis en pacientes sin dicho factor de riesgo, por lo que debe considerarse en todos los pacientes con un estado neurológico alterado, y en aquellos que se realice punción lumbar, siempre solicitar tinta china como paraclínico.

Enfermedades conocidas por el médico, pero que se manifiestan de manera atípica (como en este caso) son un reto diagnóstico importante, el clínico debe tener en mente que es más frecuente tener manifestaciones poco usuales de enfermedades relativamente comunes, que enfermedades muy raras en sí mismas. Dice un argot del médico internista: «Cuando escuches galopar, piensa en caballos no en cebras».

La historia natural de la criptococosis tiene una mortalidad muy elevada, en cuanto se obtiene el diagnóstico el tratamiento debe instaurarse con rapidez.

### REFERENCIAS

- Bloch KC, Bailin SS. Update on fungal infections of the central nervous system: emerging pathogens and emerging diagnostics. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(3):277-284. doi: 10.1097/QCO.0000000000000541.
- Poley M, Koubek R, Walsh L, McGillen B. Cryptococcal meningitis in an apparent immunocompetent patient. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2019;7:232470961983457. doi: 10.1177/2324709619834578.
- Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis*. 2001;33(5):690-699. doi: 10.1086/322597.
- Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1):13-24. doi: 10.1038/nrneurol.2016.167.
- Ramírez-Ramos C, Galindo J, Correa S, Giraldo-Bahamon G, Rivera J, Solano J, et al. Meningitis criptocócica en pacientes sin infección por VIH: presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Chil Infectol*. 2018;35(6):716-721. doi: 10.4067/S0716-10182018000600716.
- Bracho-Navarro DF, Cardona-Moica SM, Gómez-Ayala JA, Gómez-Contreras MC. Criptococosis meningea en un paciente inmunocompetente. *Med Int Méx*. 2023;39(3):548-553.
- Mwaba P, Mwansa J, Chintu C, Pobee J, Scarborough M, Portsmouth S, et al. Clinical presentation, natural history, and cumulative death rates of 230 adults with primary cryptococcal meningitis in Zambian AIDS patients treated under local conditions. *Postgrad Med J*. 2001;77(914):769-773.
- Mishra AK, Vanjare HA, Raj PM. Cryptococcal meningitis presenting as acute onset bilateral cerebellar infarct. *J Neurosci Rural Pract*. 2017;8:159-160.
- Zhou W, Lai J, Huang T, Xu Y, Hu S. Cryptococcal meningitis mimicking cerebral infarction: a case report. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1999-2002. doi:10.2147/cia.s181774
- Lan SH, Chang WN, Lu CH, Lui CC, Chang HW. Cerebral infarction in chronic meningitis: a comparison of tuberculous meningitis and cryptococcal meningitis. *QJM*. 2001;94(5):247-253.
- Fugate JE, Lyons JL, Thakur KT, Smith BR, Hedley-Whyte ET, Mateen FJ. Infectious causes of stroke. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(9):869-880. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70755-8.
- Katchanov J, Branding G, Jefferys L, Arastéh K, Stocker H, Siebert E. Neuroimaging of HIV-associated cryptococcal meningitis: comparison of magnetic resonance imaging findings in patients with and without immune reconstitution. *Int J STD AIDS*. 2016;27(2):110-117. doi: 10.1177/0956462415574633.

*Correspondencia:*

**Jacob García Regalado**

**E-mail:** jgr71421@gmail.com