

Infarto cerebral múltiple como complicación de meningitis criptocócica en paciente con trasplante unipulmonar



Multiple cerebral infarctions as a complication of cryptococcal meningitis in a patient undergoing single lung transplantation

Sr. Editor:

La meningitis criptocócica es una infección subaguda oportunista de distribución mundial adquirida por inhalación que suele afectar a individuos inmunodeprimidos^{1,2}. Distinguimos dos especies, *C. neoformans* y *C. gattii*³. La manifestación neurológica es la forma de presentación más frecuente de enfermedad extrapulmonar⁴. El diagnóstico se realiza con el examen de líquido cefalorraquídeo, la bioquímica arroja pleocitosis, hiperproteíorraquia e hipoglucorraquia; el test de antígeno criptocócico y el cultivo en medio convencional son definitorios^{1,4-6}. La mortalidad de esta entidad supera el 20%⁷. Una complicación infrecuente es el ictus isquémico manifestado como una vasculopatía múltiple empeorando el pronóstico⁸.

A continuación se presenta un caso relevante en el que se llega al diagnóstico por la complicación con ictus, mostrando datos de atipicidad en neuroimagen.

Varón de 62 años con antecedentes de fibrosis pulmonar por enfermedad ocupacional (polvo de harina), hipertensión arterial, osteoporosis e hipogammaglobulinemia tras terapia corticoidea prolongada. Se realiza trasplante unipulmonar con triple terapia inmunosupresora (tacrolimus, ciclosporina y micofenolato). Tres meses después del trasplante el paciente ingresa en neurología por un cuadro subagudo de disartria, cefalea y temblor, atribuyéndose los síntomas a una hiponatremia moderada de 128 y a neurotoxicidad por inhibidores de la calcineurina. Se realizó resonancia magnética cerebral sin objetivar lesión. Se decide alta tras mejoría.

Un mes después consulta en Urgencias por un cuadro de astenia, cefalea, discurso incoherente, disartria e inestabilidad. La tomografía computarizada (TC) craneal no evidenció lesión aguda. De nuevo se detecta hiponatremia y se procede a corrección lenta durante ingreso. Un electroencefalograma mostraría un enlentecimiento difuso constituido por ritmos *theta*. A pesar de la corrección iónica y los cambios de tratamiento inmunosupresor no mejora y dos semanas más tarde comienza con fiebre. Las serologías atípicas y PCR SARS-CoV-2 son negativas. En el hemocultivo creció un hongo levaduriforme por lo que se inicia tratamiento con fluconazol y anfotericina B.

En ese contexto de forma brusca comienza con focalidad neurológica consistente en parálisis facial, disartria y hemiparesia derecha, activándose código ictus; la TC craneal no evidencia isquemia aguda, la TC perfusión no muestra asimetrías sugestivas de isquemia; y un angioTC cerebral no objetiva estenosis vasculares. Los síntomas regresan por lo que no es subsidiario de trombolisis endovenosa. En el estudio etiológico, una ecografía cardíaca no mostró anomalías estructurales. Un Holter ECG no registró arritmias. La reso-

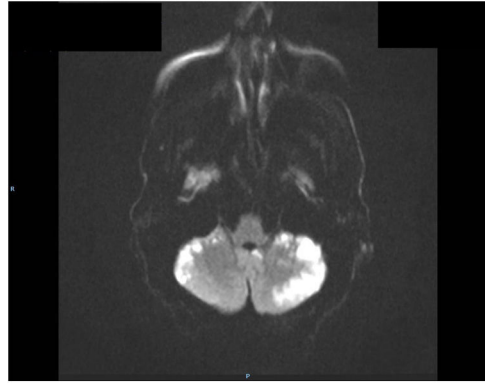


Figura 1 Imagen de resonancia magnética. Corte axial secuencia difusión que muestra infartos agudos en hemisferios cerebelosos.

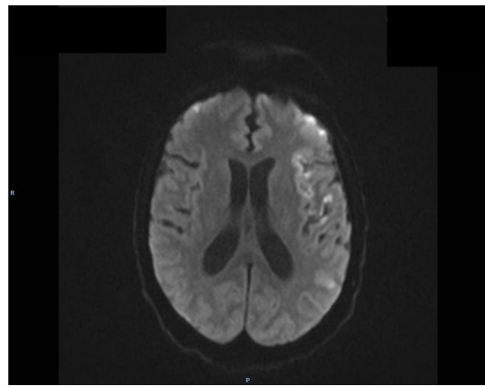


Figura 2 Imagen de resonancia magnética. Corte axial secuencia difusión con ictus corticales hemisféricos bilaterales de predominio izquierdo.

nancia magnética craneal (figs. 1 y 2) evidenció múltiples hiperintensidades corticales en secuencias T2/FLAIR y especialmente en difusión, en ambos hemisferios cerebrales de predominio izquierdo, siendo muy llamativas en hemisferios cerebelosos, sugestivas de infartos agudos sin seguir trayecto vascular concreto. Se practica punción lumbar con presión de apertura 30 cmH₂O; destaca una pleocitosis linfocitaria (22 células) hipoglucorraquia e hiperproteíorraquia (117 mg/dL). La tinción de GRAM evidenció un hongo levaduriforme. El test de antígeno identificó *Cryptococcus neoformans*. Pese a terapia antifúngica, el paciente fallece una semana más tarde.

La criptococosis es la tercera infección más común en paciente trasplantado con una mortalidad del 50% si asocia meningoencefalitis^{5,9,10}. La media de inicio en trasplante pulmonar es de 191 días, siendo la especie *C. neoformans* la más habitual^{5,11}. Nuestro paciente tuvo los primeros síntomas antes de lo esperado, de 90 a 120 días tras el trasplante. Los síntomas son secundarios a hipertensión intracraneal. Una complicación infrecuente de esta entidad es el ictus isquémico, suele tener distribución múltiple, de localización lacunar. La etiopatogenia se explicaría por una vasculitis infecciosa posible, causando endarteritis obliterante⁸. Curiosamente nuestro caso muestra infartos corticales además de lacunares, y tiene un

predominio en fosa posterior especialmente en cerebelo, congruente con una neuroimagen¹² de vasculopatía múltiple. Nuestra sospecha fue una infección fúngica en paciente inmunodeprimido¹³ con meningoencefalitis y vasculitis cerebral como complicación, no disponiendo de angiografía cerebral, prueba *gold estándar* para el diagnóstico por el fallecimiento precoz. Realizamos punción lumbar que objetiva hipertensión intracraneal¹⁴ y el test de antígeno ratifica nuestra hipótesis. Debemos tener en cuenta que en el paciente coinfectado con VIH con terapia antiretroviral, el síndrome de reconstitución inmune ocultaría la infección¹.

El tratamiento de la meningitis criptocócica en paciente trasplantado contempla dos semanas de terapia de inducción con anfotericina B y 5-Flucitosina. La fase de consolidación y mantenimiento se realiza con fluconazol (400-800 mg durante 8 semanas, seguido de 200-400 mg más de 12 meses)⁵. En nuestro caso no hubo posibilidad de completar la fase de inducción por fallecimiento temprano.

Como conclusión, ante la afectación neurológica progresiva en paciente de riesgo, una etiología de sospecha elevada es la criptococosis. Es importante alcanzar un diagnóstico y tratamiento precoces con el fin de evitar una complicación tan temida como la isquemia cerebral múltiple o la hipertensión intracraneal que modifican el curso con un pronóstico infausto¹⁵.

Financiación

No se ha recibido financiación para la realización de este trabajo.

Bibliografía

- Williamson PR, Narvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:13–24.
- Pyrgos V, Seitz AE, Steiner CA, Prevots DR, Williamson PR. Epidemiology of Cryptococcal Meningitis in the US: 1997-2009. *PLoS One*. 2013;8, e56269.
- Cogliati M. Global Molecular Epidemiology of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*: An Atlas of the Molecular Types. *Scientifica*. 2013;2013:675213.
- Ming DK, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017;78:C125–7, <http://dx.doi.org/10.12968/hmed.2017.78.8.C125>.
- Beardsley J, Sorrell TC, Chen SC-A. Central Nervous System Cryptococcal Infections in Non-HIV infected Patients. *J Fungi (Basel)*. 2019;5:71. PMID: 31382367.
- McMullan BJ, Halliday C, Sorrell TC, Judd D, Sleiman S, Marriott D, Olma T, et al. Clinical Utility of the Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay in a Diagnostic Mycology Laboratory. *PLoS One*. 2012;7, e49541.
- Vela-Duarte D, Nyberg E, Sillau S, Pate A, Castellanos P, Chastain DB, et al. Lacunar Stroke in Cryptococcal Meningitis: Clinical and Radiographic Features. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28:1767–72. PMID: 30655043.
- Ellis JP, Kalata N, Joeke EC, Kampondeni S, Benjamin LA, Harrison TS, et al. Ischemic stroke as a complication of cryptococcal meningitis and immune reconstitution inflammatory syndrome: a case report. *BMC Infect Dis*. 2018;18:520. PMID: 30326861.
- Henao-Martínez AF, Beckham JD. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28:300–7.
- George IA, Santos C, Olsen M, Powderly WG. Epidemiology of cryptococcosis and cryptococcal meningitis in a large retrospective cohort of patients after solid organ transplantation. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4, ofx004.
- Baddley JW, Forrest GN. Cryptococcosis in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:242–9.
- Duarte SBL, Oshima MM, Mesquita JVDA, Nascimento FBPD, De Azevedo PC, Reis F. Magnetic resonance imaging findings in central nervous system cryptococcosis: Comparison between immunocompetent and immunocompromised patients. *Radiol Bras*. 2017;50:359–65.
- Chow EWL, Clancey SA, Billmyre RB, Averette AF, Granek JA, Mieczkowski P, et al. Elucidation of the calcineurin-Crz1 stress response transcriptional network in the human fungal pathogen *Cryptococcus neoformans*. *PLoS Genet*. 2017;13, e1006667.
- Pappas PG. Managing cryptococcal meningitis is about handling the pressure. *Clin Infect Dis*. 2005;40:480–2.
- Seaton R, Wembri J, Naraqi S, Warrell D. Predictors of outcome in *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* meningitis. *QJM*. 1996;89:423–8.

N. Peláez*, D. Dunlop y E. Negro

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nazaret1989vega@gmail.com (N. Peláez).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.05.015>
0213-4853/

© 2021 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).