

VASCULITIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES INMUNOCOMPETENTES CON CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA

JULIETA CAMPORRO¹, FRANCISCO VARELA², PAULINA YAÑEZ³, MARTÍN BRAVO¹,
ANTONELA TOMATIS¹, ANDREA MORA¹

¹Servicio de infectología y Control de Infecciones, ²Servicio de Neurología,
³Servicio de Imágenes, Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas
de la Infancia (FLENI), Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Julieta P. Camporro, FLENI, Montañeses 2325, 1428 Buenos Aires, Argentina

E-mail: julietapcamporro@gmail.com.ar

Recibido: 18-VI-2025

Aceptado: 5-IX-2025

Resumen

La criptococosis meníngea (CM) es una infección micótica grave que puede presentarse en individuos inmunocompetentes. Su diagnóstico presenta dificultades debido a su baja frecuencia y presentación clínica variable. Las complicaciones neurológicas, como la vasculitis del sistema nervioso central (SNC) con infartos cerebrales, puede dificultar el manejo clínico.

En este trabajo retrospectivo observacional, se presentan dos casos de CM en pacientes inmunocompetentes que desarrollaron vasculitis del SNC. Se revisaron las historias clínicas y se describió el tratamiento instaurado y evolución clínica.

Ambos pacientes fueron tratados con esteroides. El primero requirió un tratamiento prolongado con esteroides y antifúngicos debido a la recurrencia de síntomas y lesiones cerebrales. El segundo mostró mejoría clínica con la administración inicial de esteroides y antifúngicos.

Estos casos resaltan la importancia de considerar la CM en el diagnóstico diferencial de pacientes inmunocompetentes, y el uso de corticoides en casos que presenten vasculitis de SNC.

Palabras clave: criptococosis meníngea, inmunocompetente, vasculitis, esteroides

Abstract

Central nervous system vasculitis in immunocompetent patients with cryptococcal meningitis

Meningeal cryptococcosis (MC) is a serious fungal infection that can occur in immunocompetent individuals. Diagnosis in these patients presents a challenge due to its low frequency and variable clinical presentation. Neurological complications, such as central nervous system (CNS) vasculitis with cerebral infarctions, can complicate clinical management.

This is a retrospective, observational study presenting two cases of CM in immunocompetent patients who developed CNS vasculitis. We reviewed their medical records and described the treatment administered and clinical evolution.

Both were treated with steroids. The first patient required prolonged treatment with steroids and antifungals due to the recurrence of symptoms and brain lesions. The second showed clinical improvement with the initial administration of steroids and antifungals.

These cases highlight the importance of considering MC in the differential diagnosis of immunocompetent patients and the use of corticosteroids in cases presenting with CNS vasculitis.

Key words: meningeal cryptococcosis, immunocompetent, vasculitis, steroids

La criptococosis meníngea (CM) es una infección micótica grave que compromete en forma más frecuente a pacientes inmunocomprometidos, pero puede afectar a individuos inmunocompetentes, con cifras de hasta el 35% de los casos^{1,2}. En un trabajo realizado en Argentina, solo el 2% eran HIV negativos, pero la mayoría presentó un factor predisponente³.

Cryptococcus neoformans var. *Grubii* es el genotipo más frecuente a nivel global, y su prevalencia ha sido reportada también a nivel local, en pacientes con y sin infección por HIV^{4,5}.

La frecuencia de vasculitis asociada a CM en inmunocompetentes no ha sido establecida. La evolución suele ser subaguda-crónica, y la cefalea es el síntoma cardinal, pudiendo estar acompañada de astenia y febrícula, y de signos neurológicos como inestabilidad en la marcha, déficit focal o trastornos visuales. Durante su evolución, la enfermedad puede asociarse a complicaciones como criptocomas, hipertensión endocraneana y vasculitis de sistema nervioso central (SNC) con infartos cerebrales, en un número variable de pacientes⁶.

El diagnóstico de CM en pacientes inmunocompetentes constituye un desafío y requiere un elevado nivel de sospecha diagnóstica, debido a su infrecuencia y forma de presentación subaguda, a veces inespecífica. El manejo de la infección suele ser complejo, debido a la evolución tórpida y a la asociación de complicaciones graves. Dichas complicaciones no cuentan con un tratamiento estandarizado, debido a la falta de evidencia científica en el manejo de fármacos adyuvantes, no antimicrobianos, como antiinflamatorios esteroideos⁷. En la actualidad, no existe un consenso establecido acerca del empleo sistemático de corticoides en pacientes inmunocompetentes con CM y vasculitis.

El siguiente es un trabajo descriptivo observacional, acerca de dos casos de CM en individuos inmunocompetentes, con vasculitis del SNC como complicación, tratados con esteroides.

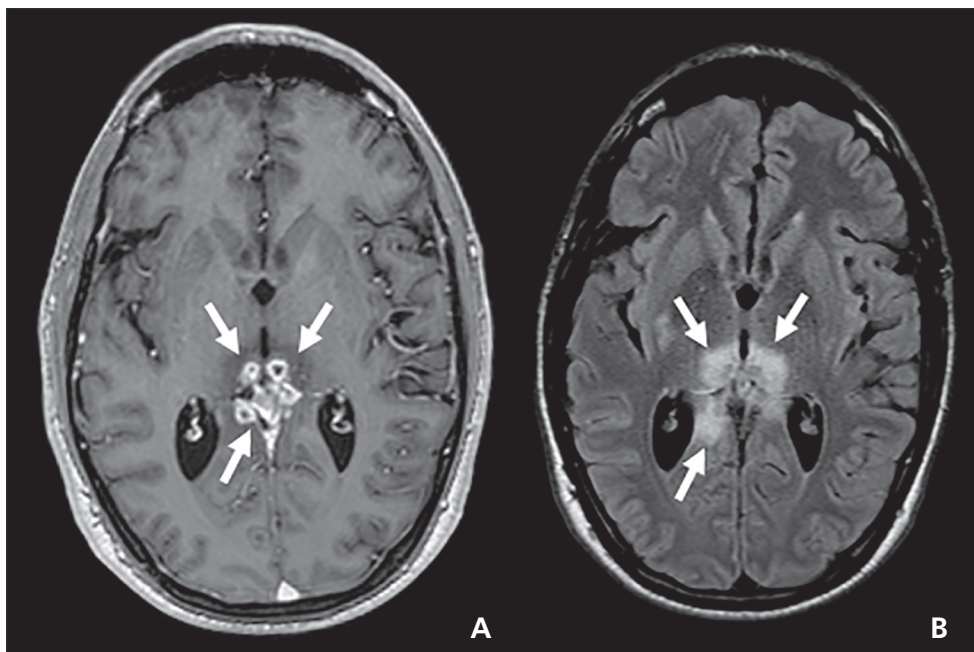
Los datos fueron recabados de las historias clínicas. Se llevó a cabo una búsqueda en la literatura de casos con CM y vasculitis, y se describió la terapéutica antifúngica, terapia adyuvante y evolución clínica de los pacientes.

Caso clínico 1

Hombre de 45 años, sin antecedentes patológicos, consultó por cefalea de 10 días de evolución asociada a fotofobia y vómitos. Examen físico sin alteraciones. La RMN de encéfalo inicial mostró imagen focal a nivel lenticular derecho hiperintensa en DWI y FLAIR, interpretada como lesión isquémica subaguda. Serología HIV negativa. El LCR mostró presión de apertura (PA) 11 cmH₂O, 138 células/mm³, 95% linfocitos, índice glucorraquia/glucemia 0.61, proteínas 75 mg/dL, tinta china positiva, cultivo positivo *Cryptococcus neoformans* var. *Grubii*. Tratamiento de inducción con anfotericina liposomal 4 mg/kg/día y fluconazol 800 mg/día. Durante la etapa de mantenimiento con fluconazol 400 mg/día, presentó reaparición de cefalea. En una nueva RMN se identificó una imagen compatible con accidente cerebrovascular (ACV) isquémico agudo a nivel del cuerpo del ventrículo lateral derecho, e hiperintensidad en ambos tálamos, esplenio del cuerpo calloso, lóbulo parietal bilateral, con realce tálamo-mesencefálico en núcleo lenticular derecho y cortico-subcorticales en lóbulo frontal derecho, parietal y temporal izquierdo (Fig. 1 A y B).

Se obtuvo nueva muestra de LCR con PA de 12 cm H₂O, 90 células/mm³, linfocitos 70%, índice glucorraquia/glucemia 0.41, proteínas 198 mg/dL, tinta china positiva, cultivo negativo. Reinició tratamiento de inducción con anfotericina+fluconazol a igual dosis que al inicio, durante 4 semanas, dexametasona 4 mg/día, continuando un año de tratamiento con fluconazol 200 mg/día. Posteriormente al descenso de corticoides, evolucionó con trastorno sensitivo en miembro superior derecho y una nueva RMN de encéfalo evidenció lesiones restrictivas a nivel parietal y occipital izquierdos, e imágenes focales hiperintensas en T2/FLAIR en la sustancia blanca periventricular adyacente al ventrículo lateral derecho, en ambos tálamos, y esplenio del cuerpo calloso, que realizaban con contraste. El cultivo de LCR fue negativo, y el antígeno para *C. neoformans* en suero cuantitativo presentó un valor de 1: 32 (igual valor al año previo). Se aumentó el fluconazol a 800 mg/día y recibió metilprednisolona en pulsos de 1 g/día, durante 3 días. Al alta, se indicó descenso progresivo de fluconazol y meprednisona 40 mg, ácido acetilsalicílico y rosuvastatina. El paciente mantuvo un plan antifúngico supresivo y corticoides en bajas dosis 3 años después del episodio inicial. Continúa seguimiento cada 6 meses con RMN, recibe fluconazol 200 mg/día y meprednisona 4-2 mg días alternos, ácido acetilsalicílico y rosuvastatina, con buena evolución clínica. En las úl-

Figura 1 | A: RMN de encéfalo: secuencia volumétrica T1 postcontraste, demuestra lesiones con refuerzo de aspecto nodular en regiones bitalámicas y esplenio calloso. B: Secuencia FLAIR volumétrica, donde se observa compromiso bitalámico y esplenio calloso



timas imágenes de control, 3 años después del episodio inicial, persisten aisladas imágenes focales con aumento de señal en FLAIR en sustancia blanca periventricular, a nivel posterior ventrículo lateral derecho, subinsular bilateral y frontal izquierda.

Caso clínico 2

Hombre de 49 años, sin antecedentes de relevancia, que consultó por cefalea de tres semanas de evolución asociada a náuseas, vómitos, fotofobia y sonofobia. Al examen físico presentaba inestabilidad en la marcha, ausencia de déficit motor o sensitivo, sin signos de irritación meníngea. El LCR inicial mostró PA 30 cm H₂O, 25 células/mm³ (70% PMN), proteínas 35 mg/dL, índice glucorraquia/glucemia 0.44, y tinta china positiva. La serología de HIV fue negativa. La RMN evidenció lesiones restrictivas en difusión a nivel bilenticular compatibles con isquemia, e hiperintensidad en FLAIR de surcos corticales (Fig. 2 A y B). El cultivo de LCR fue positivo para *Cryptococcus neoformans var grubii*, y el antígeno de *Cryptococcus* en suero fue mayor a 1/1024 diluciones.

Inició tratamiento de inducción con anfotericina liposomal 4mg/kg/día, fluconazol 800 mg y dexametasona 0.1 mg/kg/día por sospecha de vasculitis asociada, debido al hallazgo imagenológico compatible con infartos cerebrales bilaterales (Fig. 2 A y B). Recibió corticoides durante dos semanas. Se colocó un drenaje lumbar externo de

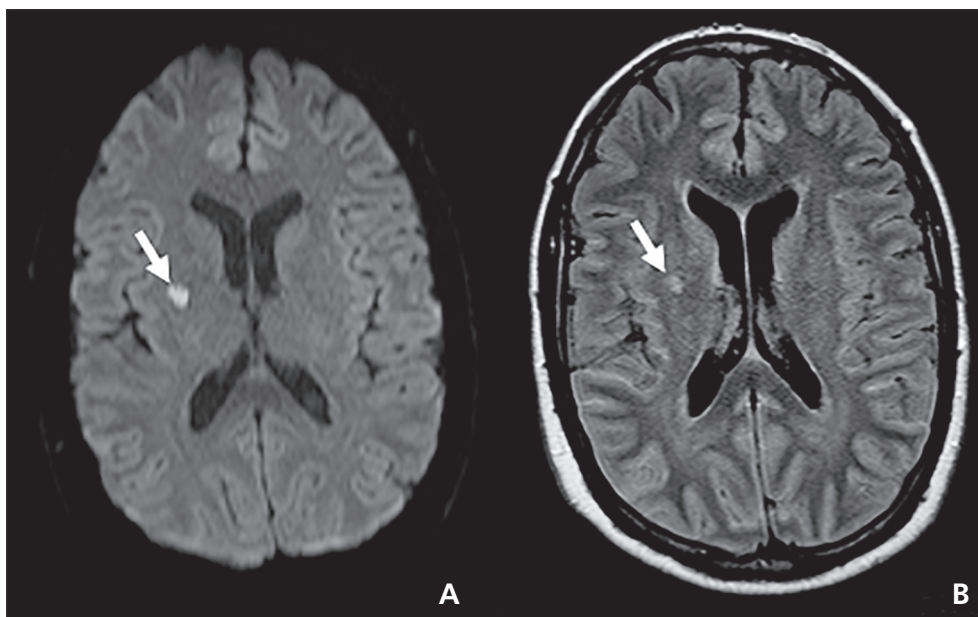
LCR para manejo de la hipertensión endocraneana (HTE) durante 48 horas. En una RMN de control a las 3 semanas, se evidenciaron nuevas lesiones focales hiperintensas en FLAIR/T2 bitalámicas, a predominio derecho, así como mayor compromiso ganglio basal ipsilateral, por lo que se reinició dexametasona en igual dosis, con mejoría clínica. Luego de 4 semanas de tratamiento con anfotericina liposomal, negativizó cultivos, y pasó a fase de mantenimiento con fluconazol. Seis meses después del inicio del tratamiento, continuó con fluconazol 200 mg/día y metprednisona 0.2 mg/kg/día, debido al empeoramiento de los síntomas al descender las dosis de esteroides.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética local de la Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI), y eximió a los autores de presentar consentimiento informado de los pacientes por ser un trabajo retrospectivo sin divulgación de datos.

Discusión

La vasculitis asociada a CM en pacientes inmunocompetentes puede presentarse asociada a otras complicaciones concomitantes del SNC. La frecuencia de vasculitis en CM ha sido reportada entre 13 a 21.5%, y afecta predominantemente personas HIV negativas. Su presencia conlleva un importante aumento de morbilidad, y puede aumentar la mortalidad más de dos veces^{8,9}.

Figura 2 | A: Secuencia de difusión que demuestra lesión focal restrictiva a nivel ganglio-basal derecho. B: Secuencia FLAIR volumétrica que evidencia lesión focal hiperintensa, de origen vascular isquémico



Los hallazgos como infartos lacunares, infartos múltiples y bilaterales, son frecuentes en pacientes con vasculitis asociada a CM, y sugieren un mecanismo subyacente que implica la afectación de arterias perforantes¹⁰. Asimismo, la indemnidad del sistema inmune y la inflamación, podrían contribuir a su desarrollo¹¹.

El compromiso vascular en pacientes con CM ha sido identificado en la literatura como un factor pronóstico independientemente de resultados adversos^{12,13}. Sin embargo, no existe consenso acerca de su tratamiento.

Los casos presentados ponen en evidencia la complejidad del diagnóstico y el manejo en pacientes inmunocompetentes, tanto en el periodo agudo como a largo plazo.

Es importante destacar la evolución tórpida de los dos pacientes jóvenes, sin comorbilidades, e inmunocompetentes, con CM por *C. neoformans* var. *grubii* y vasculitis de SNC, aún con cultivos negativizados. En ambos casos, el empeoramiento clínico se acompañó de nuevos hallazgos en las imágenes de SNC debidas al compromiso vascular.

Estos datos coinciden con reportes de casos previos, en los que se describió la dificultad para

diagnosticar esta enfermedad sin una alta sospecha clínica previa, y el curso de la enfermedad cuando se acompañan de esta complicación vascular potencialmente mortal¹⁴.

A pesar de ello, no existe consenso sobre el uso de corticosteroides en este escenario^{15,16}. En nuestros pacientes, la administración de corticosteroides, inicialmente en altas dosis y luego decreciente, pareció mejorar los síntomas relacionados con la vasculitis y la evolución clínica, en concordancia con informes previos, lo cual aporta evidencia para su uso en este tipo de pacientes. Sin embargo, nuestros casos, al igual que otros publicados, se encuentran limitados metodológicamente por el tamaño de la muestra y la falta de estandarización, entre otros sesgos. En el futuro, serán necesarios estudios adicionales que determinen el rol definitivo del uso de esteroides en vasculitis asociada a CM y su implementación sistemática.

Agradecimientos: Agradecemos a la Dra. Nora Tiraboschi por el aporte de su sabiduría y experiencia.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Lui G, Lee N, Ip M, et al. Cryptococcosis in apparently immunocompetent patients. *QJM* 2006; 99:143–51.
2. Li M, Chen Z, Xu L, Gan Z, Peng F, Liu J. A Comparison of the Clinical Characteristics and Outcomes of Cryptococcal Meningitis in HIV-negative individuals with and without immunosuppression. *Neurologist* 2019; 24:1–5.
3. Pellon-Massa A, Vay C, Echevarria JM, et al. Cryptococcosis in an Infectious Diseases Hospital of Buenos Aires, Argentina. Revision of 2041 cases: Diagnosis, clinical features and therapeutics. *Rev Iber Micol* 2011; 28:49–54.
4. Meyer W, Castañeda A, Jackson S, et al. Molecular typing of Ibero American *Cryptococcus neoformans* isolates. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 189–95.
5. Cattana ME, Giusiano G, Nocito C, et al. Genotipos y epidemiología de aislamientos clínicos de *Cryptococcus neoformans* en Corrientes, Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2014; 46:335–40.
6. Chen SC, Korman TM, Slavin MA, et al. Antifungal therapy and management of complications of cryptococcosis due to *Cryptococcus gattii*. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 543–51.
7. Nguyen MH, Husain S, Clancy CJ, et al. Outcomes of central nervous system cryptococcosis vary with host immune function: results from a multi-center, prospective study. *J Infect* 2010; 61:419–26.
8. Mishra AK, Arvind VH, Muliylil D, et al. Cerebrovascular injury in cryptococcal meningitis. *Int J Stroke* 2018; 13:57–65.
9. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol* 2017; 13:13–24.
10. Tu Jiashan, Zhang Siyu, Liu Qinghua, Lin Yu. Cerebral infarction in HIV-negative patients with cryptococcal meningitis: its predictors and impact on outcomes. *BMC Infect Dis* 2022; 22:825.
11. Ecevit IZ, Clancy CJ, Schmalfuss IM, et al. The poor prognosis of central nervous system cryptococcosis among nonimmunosuppressed patients: a call for better disease recognition and evaluation of adjuncts to antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1443–7.
12. Tsai WC, Lien CY, Lee JJ, et al. The prognostic factors of HIV-negative adult cryptococcal meningitis with a focus on cranial MRI-based neuroimaging findings. *J Clin Neurosci* 2018; 55:57–61.
13. Lan SH, Chang WN, Lu CH, et al. Cerebral infarction in chronic meningitis: A comparison of tuberculous meningitis and cryptococcal meningitis. *QJM* 2001; 94:247–53.
14. Rajasingham R, Smith RM, Boulware DR. Long-term mortality and disability in cryptococcal meningitis: a systematic literature review. *Clin Infect Dis* 2017; 66:1122–9.
15. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. *Lancet Infect Dis* 2024; 24:e2–e22.
16. World Health Organization. Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. Geneva: World Health Organization, 2022.