

## CRYPTOCOCCOMA HIPOFISIARIO: UN EXTRAÑO CASO DE HIPOFISITIS GRANULOMATOSA SECUNDARIA

JULIO C. ROTONDARO<sup>1</sup>, CELESTE BETTAZA<sup>1</sup>, DOLORES CLIFTON GOLDNEY<sup>2</sup>, GABRIELA MARTINEZ<sup>3</sup>,  
LEONARDO PAZ<sup>4</sup>, CARLA GAZZI<sup>4</sup>, SANTIAGO GONZÁLEZ ABBATI<sup>5</sup>,  
MARIANO TARNOGOL<sup>6</sup>, SILVIA MIGUEL<sup>7</sup>, ARIEL IUNGMAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Clínica Médica, <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología, <sup>3</sup>Servicio de Infectología, <sup>4</sup>Servicio de Patología, <sup>5</sup>Servicio de Neurocirugía, <sup>6</sup>Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Instituto de investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Buenos Aires, Argentina, <sup>7</sup>Instituto clínico Madre Teresa de Corrientes

**Dirección postal:** Julio C. Rotondaro, Área de Clínica Médica, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Av. Combatientes de Malvinas 3150, 1427 Buenos Aires, Argentina

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

**Recibido:** 14-VI-2023

**Aceptado:** 26-VII-2023

### Resumen

La hipofisitis es una afección con baja incidencia y prevalencia. Asimismo, las infecciones profundas por hongos en pacientes inmunocompetentes también representan un fenómeno infrecuente. Más raro aún es el caso que se describe a continuación, en donde se conjugan estos dos elementos mencionados, a saber: cryptococcoma hipofisario o hipofisitis granulomatosa causado por dicho patógeno en un huésped sin alteración de la respuesta inmune.

Luego de una búsqueda realizada en *PubMed*, existen limitados casos en la literatura médica de hipofisitis granulomatosa por *Cryptococcus* spp., que simuló por manifestaciones clínicas e imagenológicas un macroadenoma hipofisario. No encontramos informes en los que no haya evidencia de afectación del tejido meníngeo.

La etiología micótica está escasamente descrita en las guías de referencia para hipofisitis y creemos que *Cryptococcus* spp. debe ser tenido en cuenta en el diagnóstico diferencial de las hipofisitis granulomatosas secundarias dado que es un patógeno ubicuo y el tratamiento es sustancialmente diferente a otras entidades.

Cobra mayor relevancia ante la tendencia actual al uso de glucocorticoides sistémicos a altas dosis para el tratamiento de la hipofisitis, que podría haber gene-

rado mayor daño de no haberse hecho el diagnóstico correcto.

**Palabras clave:** Cryptococcoma hipofisario, hipofisitis granulomatosa secundaria, inmunocompetente, *Cryptococcus* spp.

### Abstract

*Pituitary cryptococcoma: a strange case of secondary granulomatous hypophysitis*

Hypophysitis is a pathology with low incidence and prevalence. Likewise, deep fungal infections in immunocompetent patients also represent a rare phenomenon. Even rarer is the case described below, where these two mentioned elements are combined, namely: pituitary cryptococcoma or granulomatous hypophysitis caused by said pathogen in a host without altered immune response.

After research in *PubMed*, there are limited cases in the medical literature of granulomatous hypophysitis caused by *Cryptococcus* spp., which simulated a pituitary macroadenoma by clinical and imaging manifestations. We did not find reports in which there is no evidence of involvement of the meningeal tissue.

The fungal etiology is scarcely described in the reference guidelines for hypophysitis and we believe that *Cryptococcus* spp. it should be taken into account in the differential diagnosis of secondary granulomatous hypophysitis since it is a ubiquitous pathogen and the treatment is substantially different from other entities.

It becomes more relevant given the current trend towards the use of high-dose systemic glucocorticoids for the treatment of hypophysitis, which could have generated greater damage if the correct diagnosis had not been made.

**Key words:** pituitary cryptococcoma, secondary granulomatous hypophysitis, immunocompetent, *Cryptococcus* spp.

La hipofisitis es una entidad infrecuente, inflamatoria aguda o crónica, heterogénea, que afecta a la región de la silla turca o supraselar, con una incidencia global de 1 cada 9 millones de personas<sup>1,2</sup>. Puede ser primaria o secundaria según la etiología, y el desafío principal radica en su diagnóstico diferencial de las lesiones tumorales selares, con las que comparten ciertas características clínicas, sin la utilización de técnicas invasivas<sup>1</sup>. Para ilustrar aún más la rareza del caso que se presenta a continuación, vale la pena mencionar que las enfermedades causadas por hongos en humanos son raras y son limitadas a un cierto grupo de especies fúngicas. El 90% de estas están causadas por 4 especies: *Candida Spp.*, *Cryptococcus Spp.*, *Aspergillus Spp.*, *Pneumocystis jirovecii*<sup>3-5</sup>. Así mismo, las infecciones fúngicas son infrecuentes en el huésped inmunocompetente<sup>3</sup>.

En nuestro caso se arribó al diagnóstico de hipofisitis granulomatosa secundaria a *Cryptococcus* spp. en un huésped sin afectación de la respuesta inmunitaria por medio de la anatomía patológica.

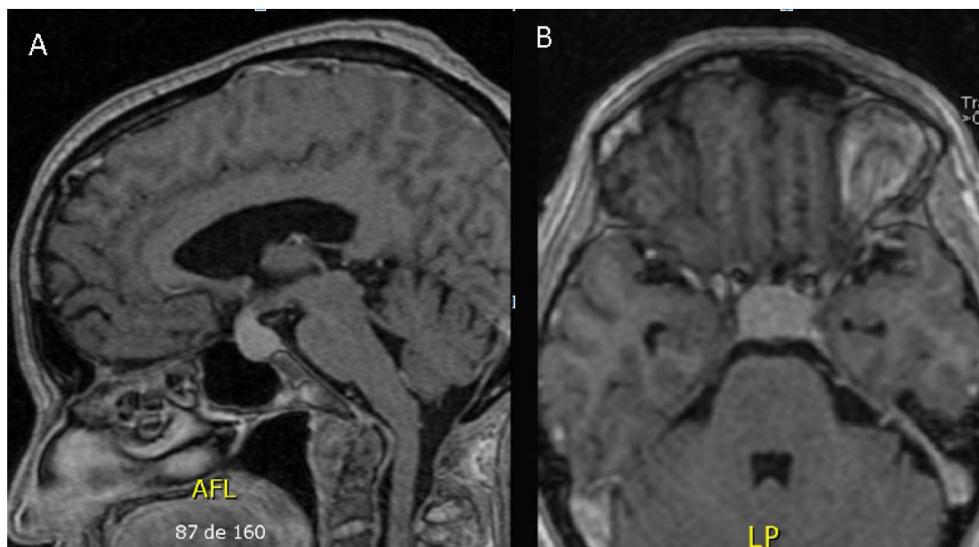
Realizamos una búsqueda en PubMed con las palabras clave; hipofisitis granulomatosa por *cryptococcus*, hipofisitis por *cryptococcus* en paciente inmunocompetente, *cryptococcoma* pituitario, entre los años 1960 y 2023. Se obtuvieron 202 resultados en donde se describen principalmente afectación granulomatosa tipo *cryptococcoma* en parénquima cerebral y en médula espinal, y dos casos de *cryptococcoma* hipofisario

en inmunocompetentes<sup>6,7</sup>. Precisamente en un artículo de 1995, Yu YQ y su grupo describen el primer caso de *cryptococcoma* hipofisario que simuló un adenoma<sup>6</sup>. Nuestro caso tiene algunas diferencias y similitudes con aquellos que serán discutidas más adelante.

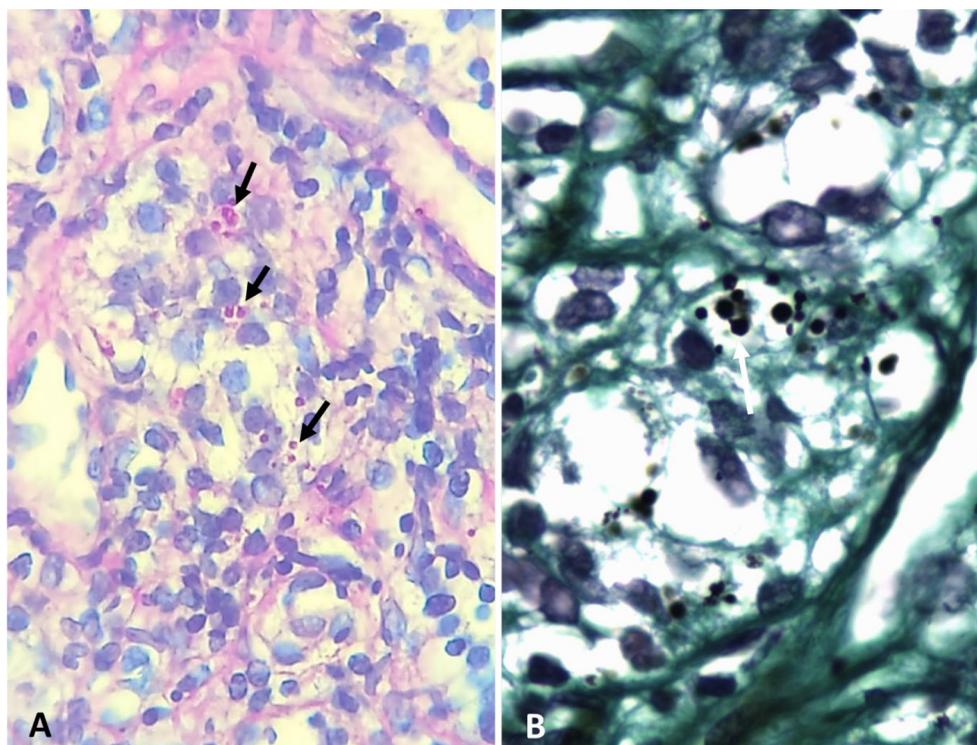
### Caso clínico

Se presenta el caso de una mujer de 66 años sin antecedentes de relevancia, radicada en la provincia de Corrientes, Argentina, que comenzó cuatro meses previos a la internación con cefalea opresiva bilateral, de intensidad creciente hasta llegar a 10/10, con respuesta parcial a analgésicos, acompañado de fotofobia. Agregó episodios aislados de vómitos, astenia y adinamia. En seguimiento ambulatorio en otro centro, se realizó una resonancia magnética de encéfalo y región selar que evidenció lesión ocupante de espacio en la región hipofisaria que realizaba con la administración de contraste, invadía las cisternas supraselares, con compromiso del quiasma óptico y del seno cavernoso, engrosamiento del tallo hipofisario y sin evidencia de afectación de carótidas (Fig. 1. A y B). La reserva hipofisaria evidenció hipopituitarismo con compromiso del eje gonadal, adrenal, tiroideo y somatotrofo. Laboratorio: TSH 0.576 uUI/mL (VN 0.5 -5 uUI/mL), T4 L 0.4 ng/dL (VN 0.7-2 ng/dL), cortisol plasmático 4.70 µg/dL (VN 6.7 -22.6 µg/dL), ACTH menor 5 pg/mL (VN 0-46 pg/mL), prolactina 7.55 ng/mL (VN 5.18-26.53), LH plasmática 0.4 mUI/mL (VN > 21 mUI/mL) y FSH plasmática 4.6 (VN 26.7-133.4 mUI/mL). Se interpretó inicialmente como macroadenoma hipofisario no funcionante, por lo que inició tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y levotiroxina, evolucionando con mejoría clínica. Ingresó a nuestro centro de forma programada para cirugía. Durante la cirugía endoscópica endonasal se evidenció un engrosamiento atípico de la duramadre del piso selar y, luego de la apertura dural, una tumoración duro-elástica que comprometía globalmente a la glándula hipófisis. Ante las características mencionadas se sospechó intraoperatoriamente hipofisitis, por lo cual se decidió realizar una resección subtotal con toma de biopsia ampliada. La biopsia diferida mostró: inflamación crónica granulomatosa de etiología micótica (elementos levaduriforme vinculables a *Cryptococcus* spp) (Fig. 2 A y B). La paciente se internó en otro centro para estudio en donde se realizaron tomografía de encéfalo, tórax, abdomen y pelvis y punción lumbar sin hallazgos patológicos. Asimismo, se realizaron cultivos del líquido cefalorraquídeo, la tinta china y el antígeno para *criptococo* que resultaron negativos. También lo fue el antígeno

**Figura 1** | A y B. Resonancia magnética nuclear selar con contraste. A: Corte sagital T1 donde se aprecia un intenso realce homogéneo de la hipófisis como también realce y engrosamiento difuso del tallo. B: Corte coronal donde se visualiza aumento del tamaño glandular con realce luego de la administración del contraste. No se observa engrosamiento de meninges



**Figura 2** | Infiltración linfo histiocítica con organismos levaduriformes. A: Técnica de PAS organismos levaduriformes con brotes de color rosado intenso (flechas negras) (PAS 400x). B: Técnica de Grocott organismos levaduriformes con brotes de color negro (flecha blanca) (Grocott 400 X)



para criptococo en suero. Las serologías para HIV y VDRL resultaron negativas.

Se envió el resto del taco de parafina a otro centro especializado, para estudio por reacción en cadena de polimerasa pan-fúngico que resultó negativo. En ateneo clínico multidisciplinario se decidió iniciar tratamiento con fluconazol por vía oral, continuando seguimiento ambulatorio.

Se obtuvo consentimiento informado para el informe del caso.

## Discusión

Si bien la hipofisitis es una rara condición inflamatoria que resulta en deficiencias hormonales y/o síntomas de efecto de masa, su incidencia está en aumento, sobre todo en las últimas décadas, con el advenimiento de nuevas tecnologías: imágenes más precisas para el diagnóstico, y el desarrollo de nuevos fármacos, como la inmunoterapia. Esta última, es utilizada de forma cada vez más extendida para el cáncer, pudiendo generar este cuadro como efecto adverso. Los principales exponentes de este grupo son los inhibidores del punto control inmunitario<sup>8</sup>.

Es conocido que la hipofisitis granulomatosa es la segunda causa más frecuente de hipofisitis primaria luego de la linfocítica<sup>2</sup>. Además, puede ser una causa de hipofisitis secundaria en el contexto de enfermedades sistémicas como sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, infecciones por micobacterias y micosis entre otras causas<sup>2</sup>. En nuestro caso, se desarrolló hipofisitis granulomatosa infecciosa secundaria a *Cryptococcus* spp. y señalamos que a pesar de su infrecuencia, se debe tener en cuenta dentro de los diagnósticos diferenciales, y se debe avanzar en métodos invasivos en los casos donde el contexto clínico corresponda<sup>1</sup>.

En cuanto a la presentación clínica del caso, es coincidente con la presentación más frecuente descrita en la literatura para las diversas formas de esta enfermedad: cefalea, alteraciones visuales y deficiencia hormonal. En nuestra paciente hubo signos imagenológicos y síntomas que hicieron cuestionar el diagnóstico inicial de macroadenoma: cefalea de instauración subaguda y de gran intensidad y panhipopituitarismo sintomático acompañante de inicio. El eje adrenal suele ser el último en afectarse en el caso de los adenomas hipofisarios, mientras que

suele presentarse de inicio en el caso de las hipofisitis, como fue el caso de nuestra paciente<sup>2</sup>. En relación al estudio imagenológico por resonancia magnética, los signos fueron: captación homogénea del contraste en la región selar y engrosamiento del tallo hipofisario (Fig. 1 A y B). Esto es concordante con la puntuación radiológica descrita por Gutenberg y su grupo para la distinción entre hipofisitis y macroadenoma<sup>2-9</sup>.

Como se describió previamente, las enfermedades fúngicas invasivas son raras en huéspedes inmunocompetentes<sup>3</sup>. Nuestra paciente carece de antecedentes que la vinculen con trastornos genéticos que condicionan alteración de la inmunidad y mucho menos de factores predisponentes como uso crónico de corticoides sistémicos, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o consumo de fármacos quimioterápicos. En general, la invasión de los hongos en los tejidos se controla con la inflamación neutrofílica y granulomatosa. La primera para, por ejemplo, *Candida* spp. y *Aspergillus* spp., y la segunda para *Cryptococcus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides* spp. y otros hongos<sup>3-10</sup>.

En relación a esto, A. Casadevall y su grupo describieron que el daño en los tejidos responde al binomio respuesta inmune del huésped-patógeno, conocido como marco de respuesta al daño<sup>3</sup>. Esta relación se concibe de forma parabólica, es decir, una respuesta inmune deficiente provoca injuria por el patógeno y una respuesta inmune exagerada al microorganismo involucra daño al propio huésped<sup>3-11</sup>.

En nuestro caso, la hipofisitis granulomatosa fue causada por una respuesta inmune exagerada del huésped inmunocompetente frente al *Cryptococcus* spp. Respecto al patógeno causal, está descrito que es más frecuente que *Cryptococcus gatti* cause formas granulomatosas de la enfermedad y que tiene mayor tendencia a afectar huéspedes inmunocompetentes<sup>12</sup>. En consonancia con los datos recabados en una revisión sistemática de DB. Chastain y su grupo sobre cryptococcoma en parénquima cerebral, en donde de los 47 casos analizados, la mayoría de los pacientes no presentaba inmunocompromiso, resaltando la necesidad de la respuesta inmune para generación del granuloma<sup>13</sup>.

Otra mención a resaltar es la posibilidad diagnóstica alternativa de otros hongos como *Histo-*

*plasma capsulatum* y *Paracoccidioides spp.* dado la región endémica donde reside la paciente. Creemos que por las características morfológicas, es decir, gemación única de la levadura visualizada y la distribución extra e intra citoplasmática observadas en la tinción HyE, Grocott y PAS, el diagnóstico más probable es *Cryptococcus spp.*<sup>14</sup>. Si bien las pruebas moleculares fueron negativas, es conocido que las muestras de tejidos fijadas en formalina e incluidas en parafina tienen una sensibilidad de detección menor, hasta un 68%, en contraposición al tejido fresco, que alcanza hasta un 97%. Como causa de esta diferencia, se plantea que el ADN fúngico extraído puede degradarse y estar en baja concentración, y a menudo contiene sustancias que inhiben la digestión de proteínas o la amplificación del ADN<sup>14</sup>.

Hasta donde sabemos por la búsqueda realizada, existen dos casos en la literatura de cryptococcoma hipofisario sin afectación de otra región. Nuestro caso comparte con el de YU YQ y su grupo la presentación clínica y característica imagenológica de la lesión.<sup>6</sup> La diferencia fundamental radica en que la afectación estuvo limitada a la hipófisis, no hubo compromiso meníngeo evidente por resonancia, ausencia de LCR patológico, antigenorraquia negativa, tinta china y cultivos negativos en el LCR. En relación al caso descrito recientemente por E. Ramos Maryland y su grupo, se desconoce si se realiza-

ron pruebas serológicas para HIV y si hubo o no afectación de las meninges, dado que no describen cultivos en líquido cefalorraquídeo<sup>7</sup>.

Coincidimos con YU YQ y su grupo en que ante un paciente con masa selar con comportamiento clínico atípico, imágenes con engrosamiento del tallo y captación de contraste homogéneo, se debe sospechar hipofisitis y dudar del diagnóstico de macroadenoma<sup>6</sup>.

Como conclusión advertimos que la hipofisitis granulomatosa infecciosa por *Cryptococcus spp.* debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de esta entidad, sobre todo en pacientes inmunocompetentes, ante una lesión hipofisaria con características clínicas e imagenológicas atípicas para macroadenoma; y si el cuadro clínico no es concluyente, se debe realizar una biopsia ampliada para obtener diagnóstico definitivo. Esto cobra mayor relevancia ante la tendencia actual al uso de glucocorticoides sistémicos a altas dosis para el tratamiento de la hipofisitis, que podría haber generado mayor daño de no haberse hecho el diagnóstico correcto.

Es necesario comenzar el tratamiento antifúngico de forma inmediata para la erradicación del germen, así evitar mayor daño por la respuesta inmune granulomatosa y probable infección diseminada en caso de deterioro inmunológico en el devenir de la vida del paciente.

---

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Caranci F, Leone G, Ponsiglione A, et al. Imaging findings in hypophysitis: a review. *Radiol Med* 2020; 125: 319-28.
2. Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Verbalis JG, et al. Hypophysitis: An update on the novel forms, diagnosis and management of disorders of pituitary inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33: 101371.
3. Casadevall A. Immunity to invasive fungal diseases. *Annu Rev Immunol* 2022; 40: 121-41.
4. Wu B, Hussain M, Zhang W, Stadler M, Liu X, Xiang M. Current insights into fungal species diversity and perspective on naming the environmental DNA sequences of fungi. *Mycology* 2019; 10: 127-40.
5. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. *Medical Mycology*. Philadelphia: Lea Febiger, 1992.
6. Yu YQ, Jiang XX, Gao YJ. MRI of a pituitary cryptococcoma simulating an adenoma. *Neuroradiology* 1995; 37: 449-50.
7. Maciel-Ramos E, Castillejo-Adalid LA, Rodríguez-Hernández JJ, Vázquez-Lima MG, López-Félix BE, Rodríguez-Florida MA. Pituitary cryptococcoma in an immunocompetent patient with panhypopitu-

- itarism: illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons*. 2023; 5: CASE2372.
8. Solinas C, Porcu M, De Silva P, et al. Cancer immunotherapy-associated hypophysitis. *Semin Oncol* 2018; 45: 181-6.
  9. Gutenberg A, Larsen J, Lupi I, Rohde V, Caturegli P. A radiologic score to distinguish autoimmune hypophysitis from nonsecreting pituitary adenoma preoperatively. *Am J Neuroradiol* 2009; 30: 1766-72.
  10. Hill JO. CD4+ T cells cause multinucleated giant cells to form around *Cryptococcus neoformans* and confine the yeast within the primary site of infection in the respiratory tract. *J Exp Med* 1992; 175: 1685-95.
  11. Casadevall A, Pirofski LA. The damage-response framework of microbial pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2003; 1: 17-24.
  12. Ristow LC, Davis JM. The granuloma in cryptococcal disease. *PLoS Pathog* 2021; 17: e1009342.
  13. Chastain DB, Rao A, Yaseyyedi A, Henao-Martínez AF, Borges T, Franco-Paredes C. Cerebral Cryptococcomas: A Systematic Scoping Review of Available Evidence to Facilitate Diagnosis and Treatment. *Pathogens* 2022; 11: 205.
  14. Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 247-80.