

Revisiones

PRIMARY HYPOPHYSITIS

Primary hypophysitis is a heterogenous inflammatory process of the pituitary that should be included in the differential diagnosis of space-occupying lesions of the sellar region. The etiology of primary hypophysitis has still not been fully elucidated, although an autoimmune origin is suspected. Histologically, primary hypophysitis includes three main different subtypes: lymphocytic, granulomatous and xanthomatous; the question of whether these are truly distinct entities or simply different expressions of the same disease remains unclear. The type and degree of lymphocytic infiltration determine the clinical and pathological symptoms (most frequently diabetes insipidus, hypopituitarism, headache and visual defects). If only the anterior pituitary is affected by infiltration, the entity is known as lymphocytic adenohypophysitis, when the posterior lobe and the infundibulum are infiltrated, lymphocytic-infundibuloneurohypophysitis, and if the infiltration is global, lymphocytic panhypophysitis. The importance of recognizing this entity lies in the possibility of obtaining a response to medical antiinflammatory therapy.

Key words: Primary hypophysitis. Lymphocytic hypophysitis. Diabetes insipidus.

Hipofisitis primaria

SARA TORREJÓN^a, ENRIC BALLESTAR^b, SILVIA BAGUÉ^c
 Y SUSAN M. WEBB^a

^a*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.*

^b*Servicio de Endocrinología. Hospital de Mataró. Mataró. Barcelona. España.*

^c*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.*

La hipofisitis primaria corresponde a un proceso inflamatorio heterogéneo de la glándula hipofisaria y es una entidad a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de las lesiones ocupantes de espacio de la silla turca. Su etiología no está bien definida, aunque hay varios aspectos que indican su origen autoinmunitario. Histológicamente hay 3 subtipos diferentes: linfocítica, granulomatosa y xantomatosa, y se ha postulado que podrían corresponder a diferentes expresiones de la misma entidad. El tipo y el grado de infiltración linfocitaria llevarán asociados una correspondencia clinicopatológica (diabetes insípida, hipopituitarismo, cefalea y alteraciones visuales como clínica más frecuente). En los casos de afección de hipófisis anterior únicamente, hablaremos de adenohipofisitis linfocitaria; si es del lóbulo posterior, infundibuloneurohipofisitis linfocitaria, y si fuese una afección general, panhipofisitis linfocitaria. La importancia de reconocerla yace en la posibilidad de respuesta a un tratamiento antiinflamatorio.

Palabras clave: Hipofisitis primaria. Hipofisitis linfocitaria. Diabetes insípida.

INTRODUCCIÓN

La hipofisitis primaria es una inflamación de la glándula hipofisaria que no es secundaria a infecciones ni lesiones regionales. Es una entidad rara pero de creciente diagnóstico, que se debe considerar en el diagnóstico diferencial de las lesiones ocupantes de espacio en la silla turca¹.

Histológicamente, puede clasificarse en 3 subtipos: linfocítica, granulomatosa y xantomatosa. La patogénesis, la historia natural y las características clínicas no son siempre homogéneas y hay dudas sobre si realmente se trata de entidades diferentes o son simplemente diferentes expresiones de una misma enfermedad².

Correspondencia: Dra. S. Torrejón.
 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
 Sant Antoni M. Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
 Correo electrónico: saratorrejon@gmail.com

Manuscrito recibido el 9-5-2007 y aceptado para su publicación el 25-7-2007.

ETIOPATOGENIA

La hipofisitis linfocítica es la más frecuente de las 3 entidades o subtipos, se caracteriza por presentar un extenso infiltrado linfoplasmocitario que puede afectar selectivamente la adenohipófisis, el infundíbulo y la neurohipófisis o todas estas estructuras en general.

Se propone la etiología autoinmunitaria de la hipofisitis linfocitaria por la frecuente relación con otras enfermedades autoinmunitarias, su elevada incidencia en mujeres y su relación con la gestación, así como por las características histopatológicas³.

La asociación con otras enfermedades autoinmunitarias se ha descrito en el 20-50% de los casos de hipofisitis linfocitarias. El inicio de éstas puede ser anterior o posterior al inicio de la hipofisitis. La asociación más frecuente es con la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, registrada en el 15-25% de los casos. De éstas, la más frecuente es la tiroiditis crónica autoinmunitaria (enfermedad de Hashimoto), mientras que la enfermedad de Graves lo es menos; también se han descrito casos de tiroiditis subaguda. La adrenalitis autoinmunitaria se ha registrado en el 5-7% de los casos, mientras que la anemia perniciosa y la diabetes mellitus tipo 1 se han descrito en el 2% de los casos. Más raramente se ha descrito relación con vitíligo, hipoparatiroidismo, síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 2, enfermedad celíaca, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren o artritis reumatoide³.

La utilidad práctica de los anticuerpos antihipofisarios es limitada dadas sus escasas sensibilidad y especificidad como marcadores de enfermedad, debido a diversos problemas metodológicos y de interpretación clínica^{4,5}, y los métodos de detección más utilizados son inmunofluorescencia e *immunoblot*⁶.

HISTOPATOLOGÍA

El examen microscópico de la hipofisitis muestra un infiltrado inflamatorio difuso compuesto por linfocitos, células plasmáticas y algunos macrófagos que distorsionan la arquitectura normal de la glándula⁷. Ocasionalmente, en la hipofisitis linfocítica los linfocitos pueden disponerse en agregados, pero no forman centros germinales; por otro lado, no se observan células gigantes ni áreas de necrosis (fig. 1A). En la hipofisitis granulomatosa hay células gigantes multinucleadas y un número variable de linfocitos y células plasmáticas. En algunos casos se observan focos de necrosis (fig. 1B), si bien las tinciones para bacilos ácido-alcohol resistentes y hongos son negativas. En la hipofisitis xantomatosa predominan los macrófagos espumosos junto a escasos linfocitos y células plasmáticas (fig. 1C)².

La inmunohistoquímica muestra una mezcla policlonal de células T y B. En la serie de Gutenberg et al¹ se analizó el número de células T CD3+ para el total de linfocitos; CD8+, para las células T citotóxicas;

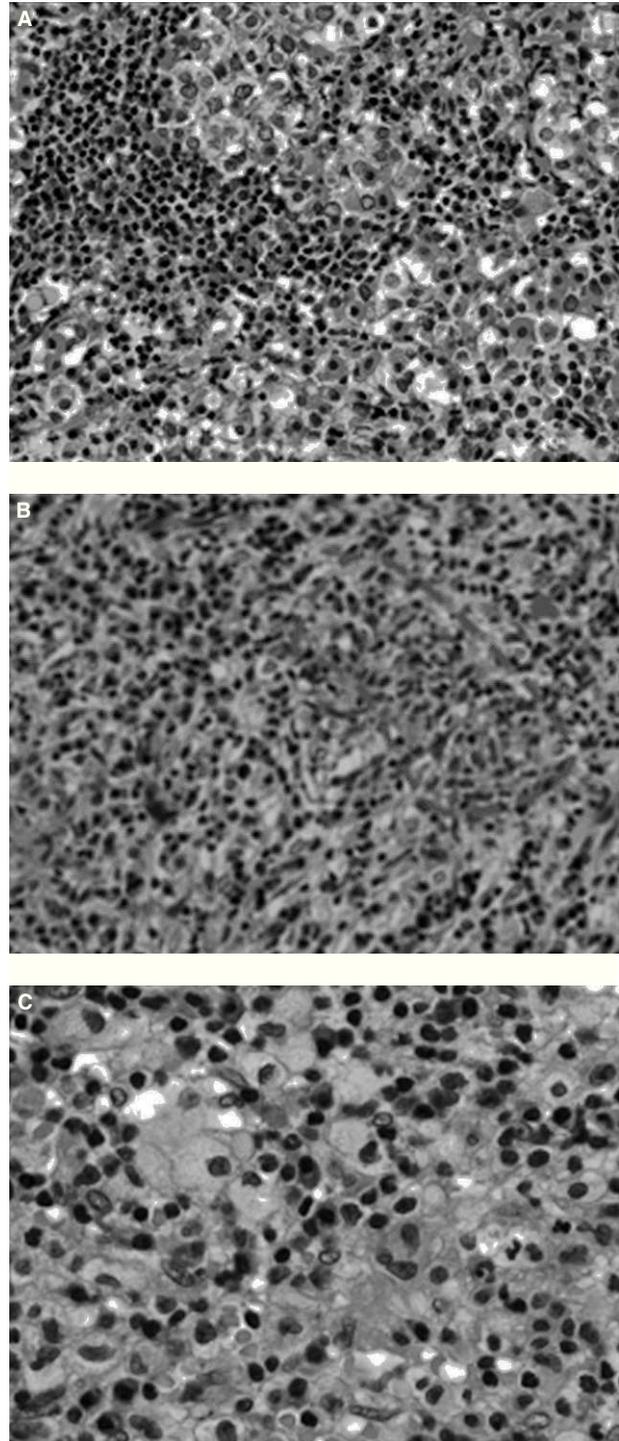


Fig. 1. Estas 3 imágenes muestran que en un mismo caso pueden aparecer los tres tipos histológicos simultáneamente. A: imagen microscópica de fragmento de adenohipófisis con infiltrado linfoplasmocitario en una paciente de 28 años que consultó por cefalea y diabetes insípida. B: imagen microscópica de adenohipófisis con infiltrado linfoplasmocítico de la misma paciente. En la mitad derecha se observa una imagen compuesta por histiocitos que conforman un granuloma. C: imagen microscópica de adenohipófisis con infiltrado linfoplasmocitario. Se observa un predominio de histiocitos espumosos con el típico citoplasma ancho microvacuolado.

CD20+, para las células B, y CD79a, para las células plasmáticas. El número absoluto de linfocitos/mm² fue más alto en el subtipo de hipofisitis linfocitaria, menor en la granulomatosa y todavía menor en la xantomatosa. Además, el número de células T CD3+ se correlacionó inversamente y de forma significativa con la fibrosis, ya que mostraba una disminución de la celularidad a mayor cantidad de fibrosis. La presencia de CD20+ en los 3 subtipos fue muy rara. En las hipófisis de control no se halló ningún linfocito. Independientemente del subtipo histológico, una proporción aumentada de células T CD8+ se correlacionó con una duración menor de los síntomas clínicos. Además, todas las muestras provenientes de hipofisitis linfocitaria en gestantes mostraron un número elevado de células T CD8+ activadas. En cuanto a los macrófagos, el mayor número se encontró en la xantomatosa, mientras que en la linfocítica y en la granulomatosa fue menor². Teniendo en cuenta que no hay un reclutamiento continuo de macrófagos ni monocitos desde la sangre a la hipófisis inflamada, y que existe una disminución característica de la celularidad con el tiempo de evolución de los síntomas, todo parece indicar que la hipofisitis es un proceso duradero pero autolimitado⁷.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque se trata de una entidad rara, no existen suficientes datos poblacionales para estimar la incidencia real de la hipofisitis primaria. Aunque se ha comunicado en muchos países, parece ser especialmente prevalente en Japón. Se desconoce si realmente se trata de una variación geográfica o étnica de riesgo o simplemente una variación de diagnóstico⁷.

El 80-90% de los casos está descrito en mujeres, en su gran mayoría son premenopáusicas y de éstas el 50-75% se diagnostica en el período periparto. La edad media al diagnóstico es de 34,5 años para las mujeres y 44,5 para los varones. Sin embargo, en la hipofisitis con afección de la neurohipófisis existe una distribución por sexo y edad diferente, con más prevalencia entre los varones y con una media de edad de 47,3 años³. Cabe señalar que muchos casos pediátricos de diabetes insípida central podrían corresponder a hipofisitis que en muchos casos, a diferencia que en adultos, se resuelven de forma espontánea⁸.

Es probable que el número de casos aumente a medida que los clínicos reconozcan las características de esta enfermedad.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los síntomas compresivos son los más frecuentes, y la cefalea y las alteraciones visuales son las manifestaciones iniciales. La cefalea es el resultado de la distensión y la distorsión de la duramadre y el diafragma de la silla por la expansión de la masa hipofisaria^{3,7}. Las anomalías visuales incluyen defectos en el campo vi-

sual y disminución de la agudeza visual secundarios a la compresión del quiasma óptico. Más raramente los pacientes presentan diplopía por extensión lateral al seno cavernoso, con compresión del III, el IV o el VI pares craneales⁷.

También son frecuentes los síntomas debidos a déficit parciales o totales de secreción hormonal de la hipófisis anterior, principalmente corticotropina, seguido de tirotropina, gonadotropina y prolactina^{3,7}. Estos defectos resultan del ataque autoinmunitario directo a las células acinares hipofisarias, produciendo los signos y síntomas característicos de hipoadrenalismo, hipotiroidismo e hipogonadismo. El déficit de prolactina se manifiesta en el posparto como la incapacidad para lactar⁷.

Le siguen, en orden de frecuencia, los síntomas derivados del déficit de la hipófisis posterior (diabetes insípida), que se lo ha atribuido tanto a la destrucción autoinmunitaria como a la compresión del lóbulo posterior y el tallo hipofisario⁷.

Por último, las manifestaciones menos comunes son las derivadas de la hiperprolactinemia: amenorrea/oligomenorrea y galactorrea en mujeres e impotencia en varones. El aumento de la prolactina puede producirse por compresión del tallo o bien por la destrucción de las células lactotrofas (secundario al proceso inflamatorio) con la consecuente liberación de prolactina al torrente circulatorio^{3,7}.

Es muy poco frecuente que la hipofisitis se presente como un incidentaloma. La mayoría de los incidentalomas son microadenomas o quistes y siguen un curso benigno⁷.

En cuanto a las diferencias clínicas según la clasificación histológica, en la serie de Gutenberg et al¹, la hipofisitis linfocitaria fue la única que se relacionó con la gestación, ocurría en el tercer trimestre, y con otras enfermedades autoinmunitarias. Las alteraciones visuales fueron más frecuentes en la hipofisitis granulomatosa que en la linfocitaria, mientras que no se encontraron en la xantomatosa. En cuanto a los déficit funcionales, la insuficiencia del eje adrenal fue más frecuente en la linfocítica y la granulomatosa que en la xantomatosa. La disfunción tiroidea se encontró en el 77% de los pacientes sin diferencias entre los 3 tipos. El déficit de somatotropina fue más frecuente en la granulomatosa y la xantomatosa que en la linfocítica (tabla 1).

CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

La técnica de imagen de elección en el estudio de la glándula hipofisaria es la resonancia magnética (RM). Antes de la inyección de contraste la adenohipófisis normal presenta una señal homogénea e isointensa en T1, mientras que la neurohipófisis normal se presenta con señal hiperintensa (debido al elevado contenido fosfolipídico existente en los gránulos neurosecretorios de vasopresina y oxitocina). Tras la inyección de gadolinio hay un aumento de intensidad fisiológico y ho-

TABLA 1. Correlación clinicopatológica, características clínicas prequirúrgicas en casos de hipofisitis primaria, según la serie de Gutenberg et al¹

Linfocítica	Granulomatosa	Xantomatosa
Asociación con gestación Asociación con enfermedades autoinmunitarias	Cefalea + Afección del campo visual + Afección eje adrenal y tiroidal + Déficit de somatotropina + Aumento de prolactina + Diabetes insípida + Engrosamiento del tallo hipofisario + Extensión supraselar +	Jóvenes + Duración de síntomas + Sin alteraciones visuales Circunscrita a adenohipofisis Afección del eje gonadal + Disminución de la libido +

El signo + indica mayor frecuencia del evento en el subtipo histológico.

mogéneo de la glándula, que hace indistinguibles los lóbulos anterior y posterior⁷.

En la hipofisitis linfocitaria con afección de la adenohipofisis (LAH) los hallazgos típicos precontraste consisten en un ensanchamiento simétrico de la glándula hipofisaria, con ensanchamiento del tallo, raramente desplazado y normalmente una silla turca intacta. En cambio los macroadenomas hipofisarios suelen ser asimétricos con desplazamiento del tallo hipofisario y erosión de la silla turca. Otra característica indicativa de LAH es la homogeneidad de la masa hipofisaria, mientras que en los macroadenomas, secretores o no, puede haber áreas quísticas, que aparecen hipointensas en T1 o hiperintensas en T2, o hemorragias, que aparecen hiperintensas en T1 y T2.

En la hipofisitis con afección del infundíbulo y la neurohipofisis (LINH) hay una pérdida de la hiperintensidad en T1, también presente en procesos infiltra-

tivos, inflamatorios o neoplásicos de la neurohipofisis e incluso en un tercio de la población anciana. Sin embargo, en la LINH se observa un engrosamiento de la hipofisis posterior y un engrosamiento del tallo hipofisario de más de 3 mm^{3,6,7}.

En la serie de Gutenberg et al¹, se describe diferencias en cuanto a las características radiológicas de los 3 subtipos histológicos. En la RM de las hipofisitis linfocíticas y granulomatosas la hipofisis aparece engrosada e isointensa en T1, con hiperintensidad característica de la duramadre tras gadolinio, que ofrece una imagen triangular, como en tienda de campaña. En las xantomatosas la imagen se describe más redondeada e hipointensa. El dato más característico objetivado en las lesiones granulomatosas fue el engrosamiento del tallo hipofisario (en el 100% de los casos). Sin embargo, en la práctica clínica no es infrecuente hallar imágenes mixtas (fig. 2).

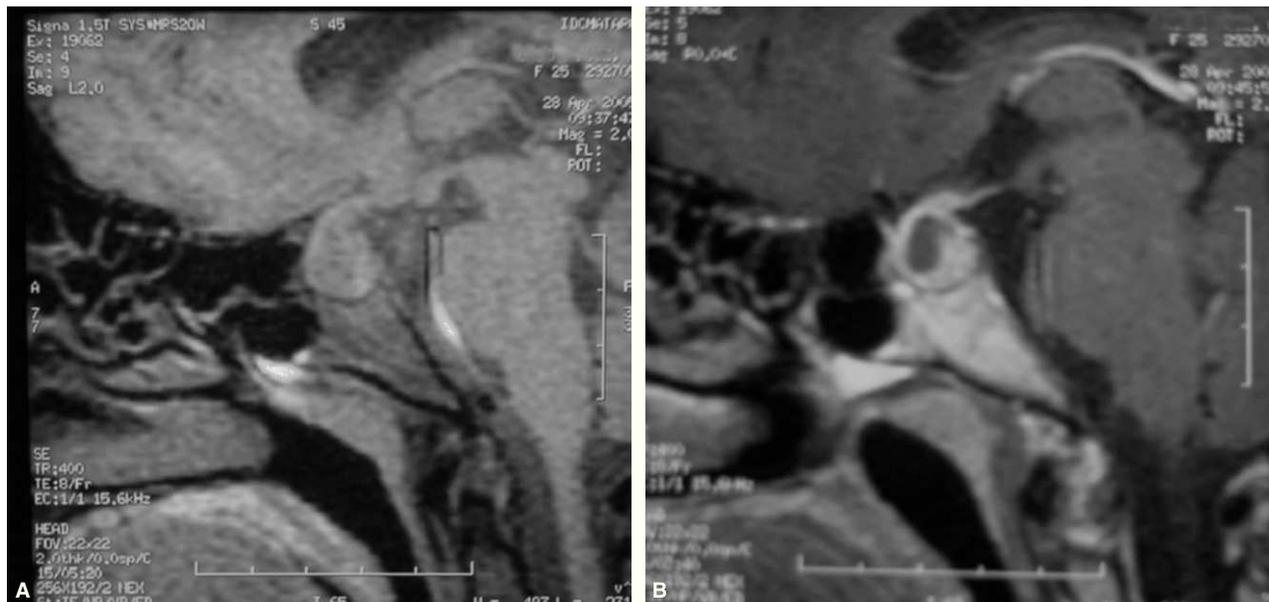


Fig. 2. A: imagen de resonancia magnética (RM) centrada en la región hipofisaria, sin contraste, de una mujer de 28 años con hipofisitis linfocítica. La clínica inicial fue de cefalea y diabetes insípida. La histología confirmó el diagnóstico (fig. 1). Tras la cirugía desapareció la cefalea, persistió la diabetes insípida sin más alteraciones hipofisarias. Se observa un engrosamiento del tallo y de la hipofisis. B: imagen de RM centrada en la región hipofisaria, tras gadolinio, de la misma paciente. Se observa una hiperintensidad característica de la duramadre (dural tail) con una imagen central quística.

TABLA 2. Características clínicas en el seguimiento posquirúrgico de pacientes con hipofisitis primaria (24 meses)¹

Linfocítica	Granulomatosa	Xantomatosa
Mayor mejoría en los campos visuales Empeoramiento de los ejes hipofisarios Mayor beneficio con corticoterapia	Mayor mejoría de cefalea Sin mejoría del eje adrenal	Mayor mejoría del eje gonadal

En los 3 subtipos hubo una normalización de la prolactina y una persistencia de la diabetes insípida.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

El tratamiento de la hipofisitis primaria es sintomático: reducción del tamaño de la masa hipofisaria y/o la sustitución de los déficit de la función endocrina. La reducción del tamaño de la masa puede realizarse mediante cirugía, inmunosupresores (corticoides, azatioprina, metotrexato) o radioterapia⁴.

La cirugía, normalmente por vía transesfenoidal, proporciona el diagnóstico etiológico, ya que en la práctica no siempre queda claro el diagnóstico preoperatorio de una masa hipofisaria. La descompresión de la masa selar mejora los síntomas, como la cefalea y los déficit visuales. Sin embargo, raramente mejora los defectos endocrinos preexistentes (tabla 2).

Los glucocorticoides pueden ser efectivos en el tratamiento, tanto como agentes antiinflamatorios, para reducir el tamaño de la masa hipofisaria o del tallo, como para tratamiento sustitutivo en el déficit de la función adrenal. Los más utilizados son la prednisona (20-60 mg/día), la hidrocortisona y la metilprednisolona (120 mg/día durante 2 semanas). Únicamente hay un estudio prospectivo de 9 pacientes, realizado por Kristof et al⁹, en el que se objetiva mejoría en la función hipofisaria en 4 pacientes, y en la imagen por RM, en 7. Considerando la ausencia de grupo control y de aleatorización y la posibilidad de remisión espontánea, es difícil saber el verdadero papel que desempeñan los glucocorticoides en el tratamiento de la hipofisitis linfocitaria. Sin embargo, su uso prequirúrgico como primera línea de tratamiento podría ser útil tanto para reducir la masa y facilitar la cirugía como para confirmar el diagnóstico en los casos previos al estadio de fibrosis, en los cuales no se objetivaría respuesta^{10,11}. Se desconoce la duración y las dosis óptimas del tratamiento corticoideo y cabe la posibilidad de reexpansión tras reducir o suprimir la dosis, esto, junto con la inducción de hipercorticismismo exógeno, obliga a sopesar las ventajas e inconvenientes de dicho tratamiento. En los casos con escasa respuesta al tratamiento corticoideo puede ensayarse el tratamiento con inmunosupresores como la azatioprina o el metotrexato.

La radioterapia hipofisaria se ha utilizado en algunos casos sin respuesta a la cirugía o los corticoides, aunque existe controversia sobre su uso, dado el hipofitui-

tarismo subsiguiente en la mayoría de los casos y las posibles remisiones espontáneas del cuadro clínico.

En cuanto a la evolución y el seguimiento, la mayoría de los pacientes requieren sustitución a largo plazo de una o más hormonas hipofisarias. Se ha descrito mortalidad en un 8% y un 3% de remisiones espontáneas sin necesidad de tratamiento. Esto último indica la posibilidad de casos asintomáticos que subestimaría la prevalencia real de hipofisitis linfocitaria⁷.

BIBLIOGRAFÍA

- Gutenberg A, Hans V, Puchner M, Kreutzer J, Brück W, Caturegli P, et al. Primary hypophysitis: clinical-pathological correlations. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:101-7.
- Gutenberg A, Buslei R, Fahbusch R, Buchfelder M, Brück W. Immunopathology of primary hypophysitis. Implications for pathogenesis. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:329-38.
- Rivera J. Lymphocytic hypophysitis: disease spectrum and approach to diagnosis and therapy. *Pituitary.* 2006;9:35-45.
- Caturegli P. Autoimmune hypophysitis: an underestimated disease in search of its autoantigen(s). *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2038-40.
- Manetti L, Lupi I, Morselli L, Albertini S, Cosottini M, Grasso L, et al. Prevalence and functional significance of antipituitary antibodies in patients with autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2176-81.
- Bellastella A, Coronella C, Conte M, Bellastella G, Ruocco G, Stile LA, et al. The spectrum of hypophysitis. En: Webb SM, Chanson P, editores. *A decade of Hypoccs. Hypoccs series volume 10.* Bristol: Bioscientifica; 2007 [en prensa].
- Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper M, Burger P, Rose N. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev.* 2005;26:599-614.
- Chico A, Puig-Domingo M, Martul P, De Juan M, Prats JM, Mauricio D, et al. Reversible endocrine dysfunction and pituitary stalk enlargement. *J Endocrinol Invest.* 1998;21:122-7.
- Kristof R, Van Roost D, Klingmuller D, et al. Lymphocytic hypophysitis: non invasive diagnosis and treatment by high dose methylprednisolone pulse therapy? *J Neurol Neurosurg Psych.* 1999;67:398-402.
- Miyake I, Takeuchi Y, Kuramoto T, Kaku H, Nakayama H, Takata K, et al. Autoimmune hypophysitis treated with intravenous glucocorticoid therapy. *Intern Med.* 2006;45:1249-52.
- Yamagami K, Yoshioka K, Sakai H, Fukumoto M, Yamakita T, Hosoi M, et al. Treatment of lymphocytic hypophysitis by high-dose methylprednisolone pulse therapy. *Intern Med.* 2003; 42:168-73.