

Hipofisitis autoinmune

Eduardo A Arias Sánchez,* Omar Gómez Monterrosas,* Linda G Gutiérrez Delgado,* Rafael Vidal-Tamayo*

Resumen

La hipofisitis autoinmune es una enfermedad rara que representa la forma más común de inflamación crónica que afecta a la glándula hipófisis. La primera descripción de esta enfermedad fue en 1962 por Goudie y Pinkerton. En la actualidad se distinguen tres tipos principales de hipofisitis autoinmune: la adenohipofisitis linfocítica (AHL), la infundibuloneurohipofisitis linfocítica (INHL) y la panhipofisitis linfocítica (PHL). La hipofisitis autoinmune muestra una relación con el embarazo muy importante. Las manifestaciones clínicas se dividen en síntomas de compresión selar como cefalea y alteraciones visuales y los síntomas por alteraciones hormonales principalmente secundarios a deficiencias de ACTH, TSH, gonadotropinas y prolactina. La diabetes insípida es la manifestación más común de la INHL. En la actualidad el tratamiento de estos pacientes está limitado al control de la sintomatología, el cual se obtiene mediante la reducción de la masa hipofisaria ya sea por cirugía o con el uso de fármacos linfолíticos.

Palabras clave: Hipofisitis autoinmune, panhipopituitarismo, adenoma hipofisario.

Abstract

Autoimmune hypophysitis is a rare disease, but is the most common form of chronic inflammation that affects the pituitary gland. The first description of this disease was made in 1962 by Goudie and Pinkerton. Nowadays there are 3 morphologic forms of autoimmune hypophysitis: lymphocytic adenohypophysitis (LAH), lymphocytic infundibulohypophysitis (LINH) and lymphocytic panhypophysitis (LPH). This disease shows an important correlation with pregnancy. The clinical manifestations are divided in symptoms that arise from selar compression such as cephalaea or visual alterations and symptoms related to hormonal alterations such as ACTH, TSH, gonadotropines and prolactin deficiencies. Treatment of these patients consists in controlling symptoms by reduction of the pituitary mass by means of surgery or lympholitic drugs.

Key words: Autoimmune hypophysitis, panhipopituitarism, pituitary adenoma.

Introducción

La hipofisitis autoinmune es una enfermedad rara que representa la forma más común de inflamación crónica que afecta a la glándula hipófisis. La primera descripción de esta enfermedad fue hecha en 1962 por Goudie y Pinkerton quienes reportaron el caso de una mujer de 22 años que murió por una crisis de insuficiencia suprarrenal posterior a su segundo parto. Documentaron en la necropsia la presencia de una glándula hipofisaria pequeña con extensa infiltración de la adenohipófisis por linfocitos y células plasmáticas, además de que se encontró la presencia de cambios por tiroiditis de Hashimoto. Por lo anterior se concluyó que la asociación entre ambas lesiones no era fortuita y postularon un probable origen autoinmune.¹

En la actualidad se distinguen tres tipos principales de hipofisitis autoinmune (también llamada hipofisitis linfocítica): 1) la adenohipofisitis linfocítica (AHL) en donde el infiltrado linfocítico se limita a la hipófisis anterior; 2) la infundibuloneurohipofisitis linfocítica (INHL) presenta un infiltrado linfocitario a nivel del tallo infundibular y el lóbulo posterior exclusivamente y; 3) la panhipofisitis linfocítica (PHL) en donde el infiltrado abarca toda la hipófisis. Esta clasificación morfológica resulta difícil de aplicar en todos los casos ya que se necesita tener toda la glándula hipófisis para saber con certeza la localización y extensión del infiltrado inflamatorio.²

Actualmente se desconoce si todas estas entidades representan diferentes aspectos o estadios de una misma enfermedad o si se trata de entidades nosológicas distintas, ya que como veremos más adelante cada una de ellas tiene manifestaciones clínicas diferentes.

Las hipofisitis se dividen desde el punto de vista patológico en formas primarias y secundarias, estas últimas se originan a partir de una lesión vecina o son manifestaciones de una enfermedad sistémica (*Tabla I*).

* Departamento de Medicina Interna.

Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

Tabla I. Tipos de hipofisitis.

Formas primarias	Linfocítica (autoinmune)
	Granulomatosa
	Xantomatosa
Formas secundarias	1. Formas locales
	Germinomas
	Quistes de la bolsa de Rathke
	Craneofaringiomas
	Adenomas hipofisarios
	2. Enfermedades sistémicas
	Sarcoidosis
	Granulomatosis de Wegener
	Histiocitosis
	Sífilis
	Tuberculosis

La hipofisitis granulomatosa es un padecimiento poco común que afecta en igual proporción a hombres y mujeres y se presenta con náusea, vómito, diabetes insípida e hiperprolactinemia.³ La hipófisis muestra colecciones difusas de células gigantes multinucleadas e histiocitos así como linfocitos T circulantes y células plasmáticas. Se diferencia de la hipofisitis autoinmune en que esta última predomina en el género femenino, en especial en las mujeres embarazadas y que se asocia a enfermedades autoinmunes.

La hipofisitis xantomatosa se caracteriza por zonas quísticas infiltradas por histiocitos espumosos ricos en lípidos dentro de la hipófisis; esta variedad de hipofisitis es tan rara que poco se sabe de su fisiopatología e historia natural.⁴

Fisiopatología

La evidencia de un origen autoinmune en la hipofisitis linfocítica es indirecta y se ha demostrado en modelos animales. En la mayoría de ellos se inocula a diferentes especies de animales con variados antígenos, entre los que sobresalen extractos de placenta humana, gonadotropina coriónica humana y extractos de hipófisis animal. En todos estos casos se ha podido inducir la hipofisitis linfocítica con éxito, lo que sugiere el involucro del sistema inmune.⁵ Otro tipo de evidencia es la circunstancial la cual se basa en hechos como la mejoría de la sintomatología al usar tratamiento inmunosupresor; la presencia de anticuerpos hipofisarios e infiltrado linfoplasmocitario en la histología y la asociación que tiene la hipofisitis

Tabla II. Enfermedades autoinmunes asociadas a hipofisitis autoinmune.

Tiroiditis de Hashimoto	7.4%
Síndrome poliglandular autoinmune tipo 2	1.8%
Enfermedad de Graves	1.6%
Lupus eritematoso generalizado	1.3%
Síndrome de Sjögren	0.8%
Diabetes mellitus tipo 1	0.8%

linfocítica con otras enfermedades autoinmunes (*Tabla II*).

Hasta el momento no se ha podido vincular a la fisiopatología de la hipofisitis linfocítica ningún agente ambiental. En algunos estudios se ha demostrado que los pacientes con esta enfermedad tienen anticuerpos en el suero contra una proteína citosólica hipofisaria de 49 kDA conocida como α -enolasa.⁶ La α -enolasa es un autoantígeno que se coexpresa en la placenta lo que puede explicar la asociación del embarazo con la hipofisitis autoinmune. Sin embargo, los anticuerpos que reconocen a la α -enolasa se encuentran también en otras enfermedades como son la endometriosis, el lupus discoide y la granulomatosis de Wegener, por lo que no puede ser utilizado como marcador diagnóstico de hipofisitis autoinmune.

Relación de la hipofisitis autoinmune con el embarazo

La hipofisitis autoinmune muestra una relación temporal con el embarazo muy importante.⁷ Cuando se presenta durante el embarazo, la hipofisitis no tiene efectos teratogénicos ni tiene repercusión en el desarrollo y desenlace del embarazo, llegando generalmente todos los embarazos a término. En la actualidad se desconoce el porqué de esta asociación, pero se cree que el crecimiento que sufre la hipófisis durante el embarazo promueve la liberación de antígenos hipofisarios, además de que durante el embarazo aumenta el flujo sanguíneo hipofisario por efecto de los estrógenos, lo que hace a la hipófisis más susceptible a la respuesta inmune.

Manifestaciones clínicas

Desde un punto de vista práctico desglosaremos las manifestaciones clínicas en orden de frecuencia y mencionaremos a que tipo de hipofisitis se asocian.

- *Síntomas de compresión selar:* Se manifiestan con cefalea y alteraciones visuales.⁸ Por lo general son las primeras manifestaciones clínicas. La cefalea se considera el resultado de la distensión y distorsión de la dura madre y el diafragma selar por efecto de la masa hipofisaria en crecimiento. El tamaño de la hipófisis no se correlaciona con la intensidad, la duración ni la frecuencia de la cefalea. Las alteraciones visuales incluyen hemianopsia bitemporal y trastornos en la agudeza visual que son secundarias a la compresión del quiasma óptico. En algunos casos los pacientes presentan diplopía debido a expansión lateral de la masa al seno cavernoso con compresión del III, IV y/o VI nervios craneales.
- *Síntomas por alteraciones hormonales:* Éstos se deben principalmente a un déficit parcial o total de las hormonas de la hipófisis anterior, afectándose por orden de frecuencia, ACTH, la hormona estimulante de tiroides (TSH), gonadotropinas y prolactina. Esto produce síntomas y signos característicos de hipoadrenalismo, hipotiroidismo e hipogonadismo. El déficit de prolactina se manifiesta como una incapacidad para llevar a cabo la lactancia en el posparto. La diabetes insípida es la manifestación más común de la INHL.⁹ La diabetes insípida puede estar enmascarada por una deficiencia de glucocorticoides subyacente, ya que éstos antagonizan la actividad de la ADH, suprimiendo la síntesis de acuaporinas 2, que son canales de agua ADH dependientes, que se expresan en el túbulo colector renal e inhiben la secreción de ADH de las neuronas de los núcleos paraventriculares. Las manifestaciones menos comunes son aquéllas relacionadas con la hiperprolactinemia, tales como la amenorrea/oligomenorrea y la galactorrea. Las alteraciones visuales, el hipocortisolismo y la incapacidad para la lactancia son más comunes en la AHL, en contraste, la polidipsia y poliuria sugieren INHL.

Patología

La principal manifestación en la hipofisitis autoinmune es el infiltrado de linfocitos en la glándula hipófisis. Por lo general, los linfocitos se encuentran de manera difusa por toda la glándula y alteran su arquitectura normal. Los linfocitos muestran una mezcla policlonal de células T y B, sin predominio de ninguna. También se encuentran otras células que pueden jugar un papel importante en la inmunopatología como son: células plasmáticas, eosinófilos, macrófagos, his-

tiocitos y neutrófilos. La fibrosis es frecuente y habitualmente severa mientras que la necrosis es poco común.

Diagnóstico

En la actualidad hasta el 40% de los casos se diagnostican como adenomas hipofisarios a pesar del uso de estudios sofisticados como la resonancia magnética, por lo que se deben tomar en cuenta 4 criterios para poder llegar al diagnóstico:¹⁰

- *Manifestaciones clínicas:* Se debe de sospechar cuando el grado de hipopituitarismo es desproporcionado al tamaño de la masa demostrada por imagen, cuando se asocia al embarazo o al posparto.
- *Evaluación endocrina:* La deficiencia de ACTH es la alteración funcional más temprana de la hipofisitis autoinmune, seguida de alteraciones en los tirotrópos y gonadotrópos. Por lo general, en estos casos la hormona de crecimiento se encuentra normal, lo que ayuda a diferenciarla de otras causas en donde se encuentra baja, como es la apoplejía hipofisaria, el hipopituitarismo por trauma o iatrogénico.
- *Marcadores inmunológicos:* Hasta el momento el único marcador útil son los anticuerpos antihipófisis que tienen una sensibilidad y especificidad bajas, tanto por inmunofluorescencia como por inmunoblot, con una pobre correlación entre los títulos de anticuerpos y las deficiencias hormonales.
- *Estudios de imagen:* El estudio de elección es la resonancia magnética. Tras la administración de gadolinio la hipófisis normal muestra un realce en ambos lóbulos hipofisarios. Un realce fuerte y homogéneo de la hipófisis acompañado de un crecimiento de la misma sugiere la presencia de un proceso infiltrativo inflamatorio. Cuando el involucro es a nivel de la neurohipófisis se pierde la hiperintensidad observada de manera normal en la secuencia T1 de la resonancia magnética, aunque es conveniente señalar que esta manifestación es también común en pacientes ancianos.

Tratamiento

En la actualidad el tratamiento de estos pacientes está limitado al control de la sintomatología el cual se obtiene mediante la reducción de la masa hipofisaria ya sea por cirugía,¹¹ con el uso de fármacos linfocíticos (glucocorticoides, azatioprina, metotrexate) o con radioterapia. Los esteroides más comúnmente usados son

la prednisona, la hidrocortisona y la metilprednosolona. Todo lo anterior ha mostrado diversos grados de éxito pero hasta el momento ninguna de las intervenciones ha mejorado la sobrevida, aunque hay un muy pequeño porcentaje de pacientes en los que la enfermedad remite de manera espontánea. En los casos de cirugía la reincidencia del tumor es cercana al 20%.¹² La mortalidad general es baja (< 8%) y por lo general se debe a crisis de insuficiencia suprarrenal.

Referencias

1. Goudie RB, Pinkerton PH. Anterior hypophysitis and Hashimoto's disease in a woman. *J Pathol Bacteriol* 1962; 83: 584-585.
2. Jenkins PJ, Chew SL, Lowe DG, Afshar F, Charlesworth M, Besser GM, Wass JA. Lymphocytic hypophysitis: unusual features of a rare disorder. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42: 529-534.
3. Goyal M, Kucharczyk W, Keystone E. Granulomatous hypophysitis due to Wegner's granulomatosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1466-1469.
4. Simmonds M. Ueber das Vorkommen von Riesenzelle in der Hypophyse. *Virchows Arch* 1917; 223: 281-290.
5. Ezzat S, Jossse RG. Autoimmune hypophysitis. *Trends Endocrinol Metab* 1997; 8: 74-80.
6. O'Dwyer DT, Smith AI, Matthew ML, Andronicos NM, Ranson M, Robinson PJ, Crock PA. Identification of the 49-kDa autoantigen associated with lymphocytic hypophysitis as α -enolase. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 752-757.
7. Asa SL, Bilbao JM, Kovacs K, Jossse RG, Kreines K. Lymphocytic hypophysitis of pregnancy resulting in hypopituitarism: a distinct clinicopathologic entity. *Ann Intern Med* 1982; 95: 166-17.
8. Levy MJ, Jager HR, Powell M, Matharu MS, Meeran K, Goadsby PJ. Pituitary volume and headache: size is not everything. *Arch Neurol* 2004; 61: 721-725.
9. Tubridy N, Saunders D, Thom M, Asa SL, Powell M, Plant GT, Howard R. Infundibulohypophysitis in a man presenting with diabetes insipidus and cavernous sinus involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 798-801.
10. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper M, Burger P, Rose N. Autoimmune Hypophysitis. *Endocrine Reviews* 2005; 26: 599-614.
11. Jho HD. Endoscopic trans-sphenoidal surgery. *J Neurooncol* 2001; 54: 187-195.
12. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, Del Basso De Caro M, Esposito F, Cirillo S, Lombardi G, de Divitiis E. Endoscopic endonasal trans-sphenoidal approach: outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Minim Invasive Neurosurg* 2002; 45: 193-200.

Correspondencia:

Eduardo A. Arias Sánchez
Departamento de Enseñanza,
Fundación Clínica Médica Sur
Puente de Piedra Núm. 150, Colonia Toriello
Guerra. Delegación Tlalpan. México D.F.
E-mail: laloarias@gmail.com

