

CASO CLÍNICO

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE GRANMA

Hospital Pediátrico SMP
Ciudad Habana

Hipofisitis autoinmune. A propósito de un caso.

Autoimmune hypophysitis. About a case.

Esp. Daymara Espino González, Esp. Yanelkis Sariol Corrales, Ms.C. Cecilia Dominga Yanes Morales, Ms.C. Isabel Cristina López Hernández.

Hospital Pediátrico Docente San Miguel del Padrón. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se presentó un paciente negro, masculino, de 15 años de edad, con obesidad desde los 5 años, acantosis nigricans severa en cuello axilas, manos, muslos, estrías anacaradas en brazos y abdomen. Ligera ptosis palpebral bilateral, dificultad visual ligera. Poliuria y polidipsia. Desproporción de la brazada en relación con la talla. Hipogenitalismo, para el diagnóstico de esta afección se aplicó el método clínico, las técnicas de imágenes evidenciaron una gran masa selar que comprometía el hipotálamo y la hipófisis. Se realizaron los estudios hormonales demostrándose un hipopituitarismo total, el diagnóstico definitivo se realizó mediante la biopsia estereotaxica donde se diagnostica hipofisitis linfocitaria.

Palabras clave: hipofisitis autoinmune; hipofisitis autoinmune/diagnóstico.

ABSTRACT

A black male patient, 15 years of age, with obesity from the age of 5 year, severe acanthosis nigricans in neck, armpits, hands, thighs, stretch marks in arms and abdomen.

Slight bilateral palpebral ptosis, slight visual difficulty. Polyuria and polydipsia. Disproportion of the stroke in relation to the size. Hypogonadism, for the diagnosis of this condition. The clinical method was applied, the imaging techniques showed a large sellar mass that compromised the hypothalamus and pituitary gland. The hormonal studies were performed demonstrating a total hypopituitarism, the definitive diagnosis was carried out by stereotactic biopsy where lymphocyte hypophysitis was diagnosed.

Key words: autoimmune hypophysitis; autoimmune hypophysitis /diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Las Hipofisitis constituyen un conjunto de lesiones inflamatorias que afectan a la glándula hipofisaria y al tallo hipofisario. Hay que tenerlas en cuenta en el diagnóstico diferencial de las masas sellares. Se distinguen 3 tipos de hipofisitis primarias: linfocíticas, granulomatosas y xantomatosas.¹

Las hipofisitis linfocíticas son la forma más frecuente de inflamación crónica de la hipófisis y se considera que tienen un origen autoinmunitario. Característicamente, afecta a la mujer en el período periparto, con diversos déficits hipofisarios, especialmente de corticotropina, y con frecuencia concurren otros procesos autoinmunitarios. La hipofisitis linfocítica puede afectar tan sólo a la hipófisis anterior, puede circunscribirse al tallo infundibular y el lóbulo posterior de la hipófisis (infundibuloneurohipofisitis) o puede afectar a toda la hipófisis (panhipofisitis).^{1,2}

Clínicamente puede manifestarse con síntomas compresivos, hipopituitarismo, diabetes insípida o hiperprolactinemia. La resonancia magnética es la técnica de imagen de elección que ayuda a la caracterización de la lesión sellar. El tratamiento incluye la sustitución del déficit funcional hipofisario y el empleo de corticoides, en general a dosis elevadas. El tratamiento quirúrgico se reserva si los síntomas no mejoran con el tratamiento conservador.

Las hipofisitis granulomatosas pueden ser de etiología conocida, tanto infecciosa, actualmente muy rara, como no infecciosa.

Las hipofisitis xantomatosas se caracterizan por un infiltrado histiocitario con una imagen de características quísticas.

Las hipofisitis secundarias ocurren por inflamación de la hipófisis causada por lesiones de vecindad o pueden formar parte de enfermedades sistémicas.^{1,2,3}

CASO CLÍNICO

Paciente de 15 años de edad, raza negra, sexo masculino, con antecedentes prenatales: de madre añosa con ligero retraso mental, embarazo de riesgo por amenaza de aborto y anemia, TG 39 sem, antecedentes perinatales: parto normal, PN 7,2lb, LDS 51cm, CC 35 cm, antecedentes postnatales: no lactancia materna exclusiva, DPM adecuado, obesidad desde los 5 años de edad, dificultad del aprendizaje a partir de la secundaria. El motivo de consulta fue aumento exagerado de peso y visión borrosa.

Examen físico endocrino

Evaluación nutricional: obesidad, normotalla. Aumento de la longitud de la brazada en relación con la talla/ 8cm.

Mucosas: normocoloreadas y húmedas.

Piel: acantosis nigricans severa en cuello axilas, manos, muslos. Estrías anacaradas
Ligera ptosis palpebral bilateral.

Hipófisis: Desproporción de la brazada en relación con la talla/8cm

Tiroides: bocio: grado 0.

Paratiroides: Chvostek negativo.

Adrenales: vello axilar ausente.

Vello pubiano: Tanner I.

Gónadas: masculinas Tanner I, no sensibilidad testicular.

Complementarios en sala

Hb 126g/l

Eritro: 30 mm/h

Glicemia: 3,9 mmol/l

Tg: 2,5 mmol/l

Colesterol: 2,4 mmol/l

Urea: 2,3 mmol/L

Ácido Úrico: 638 $\mu\text{mol/L}$

Proteínas totales: 84g/l

Albúmina: 53g/l

GGT: 55UI

Fondo de ojo: normal. ptosis palpebral bilateral ligera.

Estudios imagenológicos

USG abdominal: hepatomegalia global con aumento de la ecogenicidad, resto del HAS dentro de parámetros normales.

Rx de silla turca: con pérdida de la estructura anatómica de la misma. Figura 1.

TAC de cráneo simple: A corte de 3 y 5mm se aprecia en proyección a la hipófisis una masa compleja, predominantemente sólida en su interior tiene calcificaciones. Con una densidad entre 38 _110UH. Se observa destrucción de ambas clinoides.

IRM de hipófisis: Se realizan cortes coronales y sagitales en T1, así como sagitales en T2 corroborándose que la masa crece desde la región hipofisaria hacia arriba (línea media) con áreas quísticas y sólidas, la cual se muestra isointensa e hipointensa en T2 y T1.

ID: Masa selar

Estudios hormonales

Síndrome poliúrico polidipsico de baja. Con respuesta a la vasopresina. Densidad urinaria 1000.

FSH: 3,5 mU/L disminuido.

LH: 2,4mU/L disminuido.

Prolactina: 1420 ng/ml aumentado.

TSH: 60,7 mU/l aumentado.

T4 133 nmol/l normal.

Testosterona 2,8 nmol/l disminuido.

Cortisol basal 1:54 nmol/l disminuido.

Cortisol basal 2: 43 nmol/ l disminuido.

Se diagnostica: hipopituitarismo total adquirido.

Diabete insípida central.

Hipotiroidismo secundario.

Insuficiencia adrenal secundaria.

Hipogonadismo secundario.

Hiperprolactinemia.

Se sustituyen todos los ejes afectados con evolución clínica favorable.

Valoración del servicio de Neurocirugía

Gran masa tumoral que compromete a región Hipotálamo –Hipófisis sin posibilidades quirúrgicas se da turno para biopsia estereotaxica para conducta a seguir.

IRM de cráneo evolutiva 3 meses después. No se observa masa tumoral.

Biopsia estereotaxica: Contenido de la muestra con células linfocitarias.

Se diagnostica: **hipofisitis autoinmune.**

DISCUSIÓN

La principal causa de un tumor en la hipófisis son los adenomas, sin embargo, otros tumores benignos o metástasis, aneurismas, procesos granulomatosos, inflamatorios o infiltrativos deben ser tomados en cuenta en el diagnóstico diferencial. La hipofisitis autoinmune se define como la inflamación de la glándula hipófisis debido a autoinmunidad.

Los síntomas dependen de la parte de la glándula afectada. Puede ser asintomática o manifestarse con una o varias deficiencias hormonales, tales como insuficiencia suprarrenal secundaria (por afectación de las células que producen hormona adrenocorticotropa ACTH), hipotiroidismo central (afectación de las células que producen hormona estimulante de la tiroides TSH) o hipogonadismo hipogonadotrófico (en caso de daño a las células que producen hormona luteinizante LH) y/u hormona foliculoestimulante FSH). Si se interrumpe el flujo de dopamina desde el hipotálamo hacia la hipófisis puede haber elevación de prolactina. La afectación de la neurohipófisis se manifiesta como diabetes insípida. Además, la hipofisitis autoinmune puede acompañarse de síntomas asociados con el aumento de volumen de la hipófisis, como cefalea o alteraciones visuales (más frecuentemente hemianopsia bitemporal). La hipofisitis autoinmune tiene un curso clínico incierto, se ha

descrito resolución espontánea, recuperación de la función hipofisaria y regresión del crecimiento hipofisario algunos casos.⁴

En los últimos años, con el advenimiento de nuevas técnicas de neuroimagen, se ha logrado una mejor caracterización de las lesiones hipofisarias; por ello, la hipofisitis autoinmune se considera más frecuentemente en el diagnóstico diferencial.

La hipofisitis autoinmune es una enfermedad inflamatoria que descrita por Goudiey Pinkerton en 1962 y fue considerada una entidad rara hasta hace algunos pocos años. En los primeros 20 años después de su descripción (1962-1981) solo se publicaron 16 casos; en los siguientes 20 años, (1982-2001) hubo 290 reportes, y entre 2002-2004 se han publicado 73 nuevos casos.^{5,6}

La presentación clínica es variable. Se han clasificado los síntomas en categorías: a) compresivos (que se presentan en 50-70%); b) hipopituitarismo (66-97%); c) diabetes insípida (27%), y d) hiperprolactinemia (poco frecuente). La hipofisitis puede afectar solamente a la hipófisis anterior, circunscribirse al tallo infundibular y al lóbulo posterior de la hipófisis (infundíbulo-neurohipofisitis) puede afectar a toda la hipófisis (panhipofisitis).⁷

En la bibliografía estudiada no existen casos reportados en edad pediátrica, siendo la mayor frecuencia de casos en adultos y del sexo femenino.

La IRM de hipófisis es la técnica de imagen de elección para la caracterización de las lesionesselares.^{7,8}

La presencia de anticuerpos antihipofisarios (contra α -enolasa o enolasa neuronal específica) puede apoyar el diagnóstico, sin embargo, su sensibilidad no supera el 36%. La especificidad también es baja y se detectan en otros procesos como enfermedad de Cushing, otros adenomas hipofisarios, silla turca vacía, síndrome de Sheehan y enfermedades autoinmunes como diabetes *mellitus* tipo 1, tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves. En la literatura se describe la presencia de enfermedades autoinmunes asociadas en los 20-50% de los casos de hipofisitis autoinmune, tales como enfermedad tiroidea autoinmune (15-25%), principalmente tiroiditis de Hashimoto, seguida de enfermedad de Graves.⁸

La confirmación del diagnóstico de hipofisitis se realiza con estudio histopatológico. La biopsia muestra un infiltrado linfoplasmocitario y permite descartar otras enfermedades que pueden tener una presentación clínica similar, tales como tuberculosis, sarcoidosis.

El tratamiento de la hipofisitis autoinmune consiste en la sustitución de las deficiencias hormonales y el empleo de corticosteroides. Las dosis superiores al equivalente a 10 mg/día de prednisona son efectivas para reducir el crecimiento hipofisario en el 62.5% de los casos. De acuerdo con algunos estudios, el tratamiento médico es más eficaz cuando la evolución de la enfermedad es inferior a 6 meses.

El pronóstico de la hipofisitis es variable y depende fundamentalmente del grado de infiltración inflamatoria, la duración, fibrosis residual y respuesta al tratamiento. En algunos casos puede haber persistencia de algún déficit hipofisario. El tiempo de seguimiento es variable en función de la recuperación. Si la recuperación es parcial, se debe complementar y confirmar el estudio de la alteración funcional. Adicionalmente, se debe vigilar mediante IRM y exámenes oftalmológicos, la evolución de la alteración morfológica. En caso de que coexista otra enfermedad autoinmune, es necesario el seguimiento y tratamiento simultáneo de la misma.^{9,10,11}

CONCLUSIONES

La hipofisitis autoinmune es una enfermedad inflamatoria que afecta a la glándula pituitaria que puede asociarse con manifestaciones neurológicas, oftalmológicas y endocrinológicas.^{11,12} El diagnóstico se confirma mediante el estudio histopatológico. La hipofisitis autoinmune es una entidad que se debe considerar en toda pérdida súbita de la función de algún eje hormonal hipofisario con la presencia de una lesión compatible.^{12,13} Es indispensable un abordaje sistemático que incluya la realización de IRM al inicio y al seguimiento, la búsqueda de otras enfermedades autoinmune y descartar la presencia de otras enfermedades infiltrativas menos frecuentes compatibles con el cuadro clínico.¹⁴ Es importante la vigilancia estrecha en los primeros 6 meses para definir el tratamiento y seguimiento en estos casos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goudie RB, Pinkerton PH. Anteriorhypophysitis and Hashimoto's disease in a woman. JPatholBacteriol [Internet]. 1962 [citado 25 Nov 2017];83:584-585. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13900798>
2. Jenkins PJ, Chew SL, Lowe DG, Afshart F, Charlesworth M, Besser GM, Wass JA. Lymphocytic hypophysitis: unusual features of a rare disorder. ClinEndocrinol (Oxf) [Internet]. 1995 [citado 25 Nov 2017]; 42:529-534. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7621573>
3. Goyal M, Kucharczyk W, Keystone E. Granulomatous hypophysitis due to Wegner's granulomatosis. AmJNeuroradiol [Internet]. 2010 [citado 25 Nov 2017];21(8):1466-1469. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11003280>
4. Rudolf Muller E. Hypophyse. Net Doktor [Internet]. 2017 [citado 25 Nov 2017]. Disponible en: <https://www.netdoktor.de/anatomie/gehirn/hypophyse/>
5. Dumbrava EI, Subbiah V. autoimmune hypophysitis. The Lancet [Internet]. 2018 [citado 25 Nov 2017]; 19(2). Disponible en: <http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045%2817%2930577-6/fulltext>
6. Falorni A, Miranelli V, Bartolini E, Alunno A, Gerli R. Diagnosis and classifications of autoimmune hypophysitis. Autoimmunity Reviews [Internet]. 2014 [citado 25 Nov 2017]; 13(4-5): 412-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997214000330>
7. León Blasco A, Galindo Portuondo E, Rivacoba Martínez A. Adenoma de hipófisis como forma infrecuente de insuficiencia suprarrenal secundaria. Presentación de un caso. Medisur [Internet]. 2014 Feb [citado 2018 Abr 03]; 12(1): 118-124. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2014000100015&lng=es.

-
8. 4-Lupi I, CosottiniM, CaturegliP, Manetti L, Urbani C, Cappellani D et al. Diabetes insipidus is an unfavorable prognostic factor for response to glucocorticoids in patients with autoimmune hypophysitis. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2017Ago [citado 2018 Abr 04]; 177: 127-135. Disponible en: <http://www.eje-online.org/content/17>
9. Gabriela Alejandra Sosa. Hipofisitislinfoplasmocitaria con expresión de IgG4. *Rev Argent EndocrinolMetab* [Internet]. 2017 [citado 2018 Abr 04]; 54:76-82 Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-endocrinologia-metabolismo-185-articulo-hipofisitis-linfoplasmocitaria-con-expresion-igg4-S0326461016300808>
10. Angelousi A, Chatzellis E, Kaltsas G. New Molecular Biological and Immunological Agents Inducing Hypophysitis. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2018 [citado 2018 Abr 04]; 106: 89-100. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/480086>
11. Carroll P. Advances in the understanding of Hypophysitis Takahashi. *Hand ClinNeurol* [Internet]. 2014 [citado 2018 Abr 04]; 124: 417-22. Disponible en: www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470...6/fulltext
12. Youssef A, Ali R, Marouf M, Schumacher U. Granulomatous hypophysitis in a postpartum patient: A case report. *Cogent Medicine* [Internet]. 2018 [citado 2018 Abr 04]; 5:1. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2331205X.2018.1428034>
13. ChiloiroS, Capoluongo ED, Tartaglione T, Bianchi A, Giampietro A, Angelini F. Human leucocyte antigens coeliac haplotypes and primary autoimmune hypophysitis in caucasian patients [Internet]. 2018 [citado 2018 Abr 04]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cen.13566>
- 14- Alexandraki KI, Kaltsatou M, Chatzellis E, Goules AV, Boutzios G. A Hypophysitis in IgG4-Related Disease Associated with p-ANCA Vasculitis. *American Journal of Medicine* [Internet]. 2016 Jun [citado 2018 Abr 04]; 129(6): 25-27. Disponible en: [http://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(15\)30020-6/abstract](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(15)30020-6/abstract)

15- Ramos Leví AM, Gargallo M, Serrano Somavilla A, SampedroNúñez MA, Fraga J, Marazuela M. Hypophysitis following treatment with Ustekinumab: Radiological and pathological Findings. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2018 Mar [citado 2018 Abr 04]; 9(83). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5854641/pdf/fendo-09-00083.pdf>

16-Nanda A, Savardekar AR, Patra DP. Diagnosis and management of lymphocytic hypophysitis: A synopsis on current perspective. *Neurol India* [Internet] 2018 [citado 2018 Abr 4]; 66: 405-6. Disponible en:
from: <http://www.neurologyindia.com/text.asp?2018/66/2/405/227282>

17-Eatrides J, Weber J, Egan K, Acierno M, Schell M, LillienfeldH, Creela B. Abstract B23: Autoimmune hypophysitis is a marker of favorable outcome during treatment of melanoma with ipilimumab. *Cancer Res* [Internet] 2015 [citado 2018 Abr 4]; 75(14 Suppl). Disponible en: http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/14_Supplement/B23

Recibido: 10 de diciembre de 2017.

Aprobado: 17 de enero de 2018.

Daymara Espino González. Hospital Pediátrico Docente San Miguel del Padrón. La Habana, Cuba. Email: daesgo@infomed.sld.cu