

## HIPOFISITIS PRIMARIA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. ESTUDIO MULTICÉNTRICO

JULIETA TKATCH<sup>1</sup>, GABRIELA SZUMAN<sup>1</sup>, MÓNICA AGÜERO<sup>2</sup>, ANALÍA ALFIERI<sup>3</sup>, MARÍA CAROLINA BALLARINO<sup>4</sup>, ELIZABETH BAMBERGER<sup>5</sup>, MARÍA FLORENCIA BATTISTONE<sup>1</sup>, LAURA BOERO<sup>6</sup>, KARINA DANILOWICZ<sup>6</sup>, MARINA DONOSO<sup>3</sup>, PATRICIA FAINSTEIN-DAY<sup>7</sup>, ALEJANDRA FURIOSO<sup>8</sup>, MARIELA GLERAN<sup>7</sup>, MARIANA GONZALEZ PERNAS<sup>9</sup>, MIRTHA GUITELMAN<sup>1</sup>, DÉBORA KATZ<sup>9</sup>, MÓNICA LOTO<sup>10</sup>, ANALÍA PIGNATTA<sup>11</sup>, PATRICIA SLAVINSKY<sup>9</sup>, SOLEDAD SOSA<sup>6</sup>, MARÍA SUSANA MALLEA-GIL<sup>4</sup>, AMELIA ROGOZINSKI<sup>8</sup>

<sup>1</sup>División de Endocrinología, Hospital Durand, Buenos Aires, <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Tornú, Buenos Aires, <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Posadas, Buenos Aires, <sup>4</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Militar Central, Buenos Aires, <sup>5</sup>Centro Privado de Endocrinología, Mendoza, <sup>6</sup>División de Endocrinología, Hospital de Clínicas, Buenos Aires, <sup>7</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano, Buenos Aires, <sup>8</sup>División Endocrinología, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, <sup>9</sup>Sección Neuroendocrinología, FLENI, Buenos Aires, <sup>10</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Británico, Buenos Aires, <sup>11</sup>Servicio Endocrinología, Hospital Interzonal San Juan Bautista, Catamarca, Argentina

**Dirección postal:** Amelia Rogozinski, División Endocrinología, Hospital Ramos Mejía, Urquiza 609, 1221 Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** ameliasu2000@yahoo.com.ar

**Recibido:** 23-I-2023

**Aceptado:** 6-VI-2023

### Resumen

**Introducción:** La hipofisitis es una enfermedad infrecuente que plantea un desafío en el diagnóstico y tratamiento. El objetivo de este estudio multicéntrico y retrospectivo fue describir: a) características de pacientes con hipofisitis primaria (HP), b) métodos diagnósticos, y c) tratamientos realizados. Además, evaluar: a) presentación clínica, b) bioquímica, c) radiológica, d) oftalmológica al diagnóstico y evolución según el tratamiento recibido.

**Métodos:** Estudio retrospectivo donde se estudiaron 28 pacientes (23 mujeres/5 varones) con HP, edad promedio de 38±11.1 años.

**Resultados. Los síntomas fueron:** cefalea: 68%, poliuria-polidipsia: 50% y alteraciones visuales: 48%. El examen de laboratorio inicial informó disfunción adenohipofisaria en 71% de los pacientes, siendo el eje gonadal el más afectado. Los hallazgos radiológicos más frecuentes fueron: lesión simétrica: 78.5%, aumento homogéneo post contraste: 78.5% y engrosamiento de tallo: 70%. En 4/23 mujeres (17%) se relacionó con embarazos o puerperio. La conducta inicial fue expectante (CE) en 14 pacientes, cirugía de resección/descompresión en 8 y tratamiento con inmunosupresores en 6. Quince

pacientes tuvieron confirmación histológica, 9 resultaron hipofisitis linfocitaria, 5 hipofisitis por IgG4 y una xantomatosa. Trece fueron diagnosticados por criterios clínicos establecidos. El tamaño de la lesión disminuyó en 43% de pacientes con CE, 62.5% con cirugía y 50% con inmunosupresores. Los síntomas compresivos mejoraron en los 3 grupos, con escaso efecto sobre la función adenohipofisaria, sin resolución de la diabetes insípida.

**Discusión:** En pacientes sin síntomas compresivos adoptamos CE. En aquellos pacientes sin certeza diagnóstica o con síntomas compresivos graves, se optó por cirugía transesfenoidal.

**Palabras clave:** hipofisitis, disfunción adenohipofisaria, diabetes insípida

### Abstract

**Primary hypophysitis: diagnosis and treatment multicenter study**

**Introduction:** Primary hypophysitis (PH) is a rare disease that represents a challenge among differential

diagnosis and management. Our aim was to describe clinical characteristics, diagnostic criteria and different treatment outcomes in patients with PH. Multicentric, retrospective study. Clinical presentation, endocrine function, magnetic resonance imaging findings, visual field defects at diagnosis and treatment outcomes were recorded.

**Methods:** Twenty-eight patients (23 women), with PH were included. Median age: 37.

**Results:** The most frequent symptoms: headache: 68%, polyuria-polydipsia: 50% and visual disturbances: 48%. At diagnosis, anterior pituitary deficiency was present in 71%, being hypogonadotropic hypogonadism the most frequent manifestation. The radiological findings: symmetric lesion: 78.5%, homogeneous enhancement: 78.5% and pituitary stalk thickening: 70%. Association with pregnancy or puerperium was found in 4/23 women (17%). Fourteen patients did not receive any treatment ("wait and see" group), 8 underwent surgery for mass reduction or resection and 6 were treated with immunosuppression therapy. Among 15 patients with histopathological diagnosis, 9 were lymphocytic hypophysitis, 5 IgG4 related hypophysitis and 1 xanthomatous hypophysitis. Thirteen were diagnosed by established clinical criteria. Mass reduction was observed in 43% of "wait and see group" patients, 62.5% of operated patients and 50% with immunosuppression therapy. Compressive symptoms showed improvement in the 3 groups, with modest effect on anterior pituitary function, diabetes insipidus did not resolve in any patients.

**Discussion:** In patients without severe compressive symptoms, we adopted a "wait and see" approach. In patients with uncertain diagnosis of PH or severe compressive symptoms, transsphenoidal surgery was the best option.

**Key words:** hypophysitis, anterior pituitary deficiency, diabetes insipidus

## PUNTOS CLAVE

- La hipofisitis, inflamación de la glándula hipofisaria y/o de su tallo, se manifiesta con síntomas compresivos y/o disfunción hipofisaria. Se clasifica en Primaria o Secundaria. La hipofisitis primaria linfocitaria es la más frecuente, prevalente en mujeres en la cuarta década de la vida.
- En nuestro estudio multicéntrico, retrospectivo de hipofisitis primaria, en pacientes

sin síntomas compresivos severos se optó conducta expectante y/ o tratamiento inmunosupresor, en el resto se realizó cirugía transesfenoidal. Los síntomas compresivos mejoraron en todos los pacientes, con escaso efecto sobre la función adenohipofisaria ni resolución de diabetes insípida

La hipofisitis es una enfermedad poco frecuente caracterizada por una inflamación de la glándula hipofisaria y/o de su tallo<sup>1</sup>.

Clínicamente se manifiesta con síntomas compresivos (cefalea y alteraciones visuales) y/o disfunción hipofisaria. Según la etiología se clasifica en Primaria (HP) o Secundaria (HS). Si bien en la HP no existe un agente etiológico identificable, la autoinmunidad estaría implicada en su desarrollo. La HS puede ser de etiología infecciosa, relacionada a una enfermedad sistémica o a tumores en la silla turca<sup>1-3</sup>. Otra causa de HS es farmacológica, especialmente los efectos adversos inmunológicos relacionados a la inmunoterapia (*immuno-checkpoints*), actualmente utilizada en Oncología para diferentes tipos de cánceres.

La HP tiene una prevalencia de 0.4-0.8% en series de pacientes operados por lesiones sellares<sup>1, 4-8</sup>. Se puede clasificar según su histopatología en hipofisitis linfocitaria (HL), granulomatosa (HG), xantomatosa (HX), necrotizante (NH) y por IgG4 (HIgG4), y según su localización en adenohipofisitis, infundíbulo-neurohipofisitis o panhipofisitis<sup>1, 3, 9, 10</sup>. La forma más frecuente de HP es la HL, siendo más prevalente en mujeres en la cuarta década de la vida y relacionada con el embarazo en el 40% de los casos<sup>3, 11</sup>.

La enfermedad relacionada con IgG4 fue descrita en el año 2001, se caracteriza por un infiltrado linfoplasmocitario rico en células secretoras de IgG4 con afección multisistémica. La hipófisis raramente está involucrada en esta enfermedad, pero se postula que muchas HP previamente diagnosticadas según la histopatología clásica o aquellas sin diagnóstico anatómopatológico, podrían ser HIgG4<sup>12, 13</sup>.

Si bien el diagnóstico de certeza es el estudio histopatológico, en los últimos años varios autores propusieron distintos criterios clínicos, bioquímicos y radiológicos para el diagnóstico de

HP, sin necesidad de intervención quirúrgica<sup>10,14</sup>. El tratamiento de la HP incluye la sustitución hormonal en los casos de hipofunción hipofisaria y diferentes tratamientos para la mejoría de los síntomas compresivos<sup>9</sup>.

El objetivo de este trabajo es aportar nuestra experiencia a los trabajos publicados en la literatura sobre esta enfermedad. Describimos en forma retrospectiva las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de un grupo de pacientes con HP, y comparamos la evolución según los distintos tratamientos utilizados.

## Materiales y métodos

Estudio retrospectivo, multicéntrico, en el cual se incluyeron 28 pacientes (23 mujeres/5 varones) con una edad promedio de  $38 \pm 11.1$  años con diagnóstico de HP atendidos en 11 centros de salud de Argentina, entre 2007 y 2021. Se analizaron parámetros clínicos, bioquímicos, radiológicos y oftalmológicos de cada paciente, antes y después de cada tratamiento recibido.

El diagnóstico de HP se realizó por criterios clínicos (déficits hormonales y/o síntomas por efecto de masa) y radiológicos, luego de descartar adenomas hipofisarios funcionantes o HS. El diagnóstico fue confirmado histopatológicamente en los pacientes en los que se indicó cirugía ya sea para obtención de biopsia o como tratamiento descompresivo.

Los datos clínicos evaluados fueron: edad al momento del diagnóstico, cefalea y/o alteraciones visuales, déficits hormonales, tiempo de evolución de síntomas en el momento de la primera consulta, antecedentes de enfermedades autoinmunes y de embarazo un año previo al inicio de los síntomas. Desde el punto de vista bioquímico se evaluaron ejes tiroideos, corticotropo, gonadal, lactotro y la presencia de diabetes insípida (DI). En todos los pacientes con hiperprolactinemia se descartó macroprolactinemia. El eje somatotropo no se incluyó en el análisis ya que, en la mayoría de los pacientes, el mismo no había sido evaluado.

Los hallazgos radiológicos por resonancia magnética (RM) de región selar permitieron clasificar las lesiones, según su localización: selar, selar-supraselar y supraselar; y según sus características morfológicas y de tinción se utilizaron los criterios radiológicos propuestos por Gutenberg y col. en el año 2009 (lesión simétrica, tinción temprana y homogénea post contraste endovenoso, pérdida de la señal brillante de la neurohipófisis y engrosamiento del tallo)<sup>15</sup>.

A los pacientes con alteraciones visuales o con lesiones supraselares se les solicitó campo visual computarizado.

Los pacientes se dividieron en 3 grupos según el tratamiento inicial recibido: conducta expectante (CE), inmunosupresor y quirúrgico. El tiempo de seguimiento fue de  $71 \pm 55$  meses (media  $\pm$  DS).

## Análisis estadístico

Los datos se expresan como media  $\pm$  DS o mediana Q1-Q3 según presentaran una distribución paramétrica o no paramétrica respectivamente.

Todos los autores son integrantes del Departamento de Neuroendocrinología de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM).

Todos los profesionales tuvieron la aprobación de los respectivos Comité de Ética de cada institución hospitalaria y cada paciente dio su consentimiento informado.

## Resultados

Se incluyeron 28 pacientes con una edad promedio de  $38 \pm 11.1$  años (23 mujeres/5 varones: 82%/18%) que cumplían con los criterios para HP.

Síntomas presentes al momento de la consulta fueron cefalea ( $n = 19$ , 68%), poliuria-polidipsia ( $n = 14$ , 50%), alteraciones visuales ( $n = 13$ , 48%) y síntomas de insuficiencia adenohipofisaria ( $n = 12$ , 44%). El tiempo de evolución del cuadro clínico previo al diagnóstico fue 4 (3.0-11) meses. Ningún paciente presentó síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda.

En el laboratorio basal, 11 pacientes (41%) presentaban hipofunción hipofisaria, (déficit de las hormonas adenohiposarias: LH, FSH, ACTH, TSH y de la hormona neurohipofisaria: ADH). No se evaluó eje somatotropo. Ocho pacientes (30%) presentaron únicamente afección adenohipofisaria y 4 (14.5%) diabetes insípida (DI) con función adenohipofisaria normal. En 4 pacientes (14.5%) no se constató hipofunción de los ejes evaluados. Once (41%) tenían hiperprolactinemia, 62.5 (48-80) ng/ml. El eje gonadal fue el más frecuentemente afectado seguido por los ejes corticotropo y tirotrópo en igual proporción. Al momento de la primera consulta, la localización más frecuente por RM fue selar-supraselar en 20 pacientes (71%), supraselar en 6 (22%) y en 2 (7%) solo afectaba región selar. Las características morfológicas fueron lesión simétrica ( $n = 22$ , 78.5%), tinción temprana y homogénea

post contraste EV (n = 22, 78.5%), engrosamiento del tallo (n = 19, 70%) y desaparición de la neurohipófisis (n = 8, 30%) (Tabla 1). De los 15 pacientes con DI, 7 tenían infundibuloneurohipofisitis, 6 panhipofisitis y 2 compromiso adenohipofisario únicamente en la RM (Figs. 1 y 2).

En 15/28 de los casos (53%), el diagnóstico fue histopatológico (8 cirugías para descompresión/resección y 7 para biopsia). Los 13 restantes fueron diagnosticados por criterios clínicos y radiológicos ya mencionados. En 4/23 (17%) mujeres, la HP se relacionó con el embarazo, 3 fueron diagnosticadas durante la gestación (1 en segundo trimestre, 2 en tercer

trimestre) y una paciente durante el puerperio. Diez pacientes (37%) tenían antecedente de otras enfermedades autoinmunes, siendo la más frecuente la tiroiditis de Hashimoto, en un 70%.

Los 15 pacientes intervenidos quirúrgicamente como tratamiento o para obtener biopsia, en 9 de ellos (60%) la anatomía patológica resultó HL, 5 (33%) HlgG4 y 1 HX.

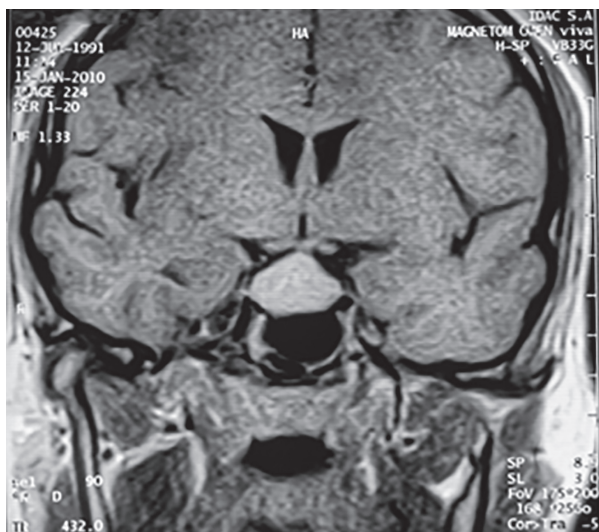
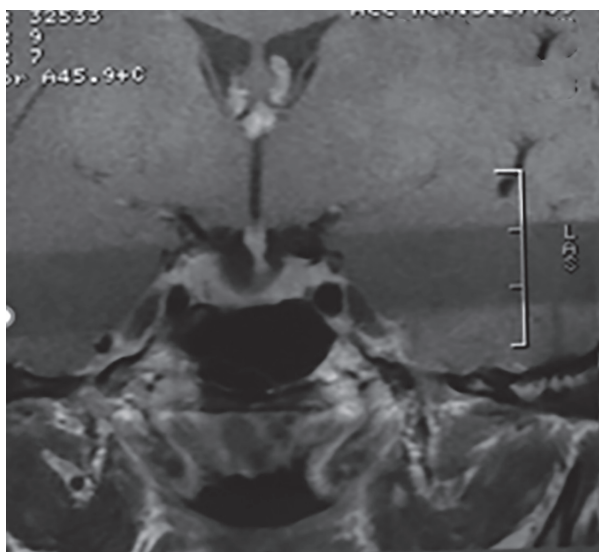
Tres de las 4 pacientes con HP asociada a embarazo fueron intervenidas quirúrgicamente post- parto y todas tuvieron HL.

En todos los pacientes con deficiencias hormonales se realizó tratamiento sustitutivo.

**Tabla 1** | Características clínicas, bioquímicas, radiológicas e histológicas de 28 casos de hipofisitis

Pacientes, n	28
Sexo F/M, n (%)	23/5 (82/18)
Edad (años)	38 ±11.1
Síntomas al momento de la consulta, n (%)	
Cefalea	19 (68)
Poliuria/polidipsia	14 (50)
Alteraciones visuales	13 (48)
Síntomas de insuficiencia adenohipofisaria	12 (44)
Presentación clínica/bioquímica, n (%)	
Cefalea	19 (68)
Alteraciones visuales	14 (50)
Disfunción adenohipofisaria	20 (71)
- Disfunción eje gonadal	17 (60)
- Disfunción eje adrenal	16 (57)
- Disfunción eje tiroideo	16 (57)
Diabetes insípida	15 (55)
Hiperprolactinemia	11 (41)
Relación con embarazo /puerperio, n (%)	4/23 (17)
Enfermedades autoinmunes, n (%)	10 (37)
RM región selar basal, n (%)	
Lesión selar/supraselar	20 (71)
Lesión supraselar exclusivamente	6 (22)
Lesión selar exclusivamente	2 (8)
Lesión simétrica	22 (78.5)
Tinción temprana y homogénea con contraste EV	22 (78.5)
Engrosamiento del tallo hipofisario	19 (70)
Desaparición señal brillante de NH en T1	8 (30)
Diagnóstico anatomopatológico, n (%)	15
Hipofisitis linfocitaria	9 (60)
Hipofisitis por IgG4	5 (33)
o Hipofisitis Xantomatosa	1 (7)

EV: endovenoso; NH: neurohipófisis, promedio ± DS

**Figura 1** | RM hipofisaria corte coronal al diagnóstico**Figura 2** | RM hipofisaria: corte coronal a 5 años del diagnóstico (conducta expectante)

El tratamiento inicial fue CE en 14 pacientes (50%). En 6 se redujo la lesión, (2 de ellos presentaron aracnoidocele selar a los 2 y 5 años de seguimiento) y en 7 se mantuvo estable. En una paciente con imagen de engrosamiento del tallo, hubo crecimiento de la lesión durante la evolución, sin presentar síntomas compresivos; realizándose cirugía para biopsia con histología compatible con HL.

La cirugía de resección/descompresión se realizó en 8 pacientes (28.5%). El abordaje qui-

rúrgico fue transesfenoidal en 6 y transcraneal en 2. Con dicho tratamiento la lesión disminuyó de tamaño en 5, mientras que se mantuvo estable en 2 y aumentó de tamaño en 1 paciente.

Los fármacos inmunosupresores se utilizaron en 6 pacientes (21%), en 4 con diagnóstico anatomopatológico (2 HL, 2 HlgG4). Los más utilizados fueron los glucocorticoides vía oral (prednisona/meprednisona), durante 12 semanas aproximadamente y una dosis promedio de 20 mg/día. Dos recibieron pulsos de metilprednisolona endovenoso (1 seguido de glucocorticoides vía oral) y metotrexato en un paciente con antecedente de artritis reumatoidea. Con el tratamiento inmunosupresor 3 pacientes presentaron disminución de la lesión y en los otros 3 se mantuvo estable. Los pacientes con mayor reducción de la lesión tuvieron un tiempo de tratamiento más prolongado.

En los 3 grupos de tratamiento, los pacientes tuvieron mejoría de los síntomas compresivos. Ninguno tuvo resolución de la DI. El grupo tratado con inmunosupresores, no presentó mejoría en la función adenohipofisaria, mientras que 2/14 pacientes del grupo CE y 1/8 pacientes en el postquirúrgico tuvieron mejoría en la función adenohipofisaria con normalización de 1 eje (2 recuperaron eje adrenal y 1 eje gonadal). Se constató nueva disfunción adenohipofisaria en 3/13 con CE y en 2/7 operados y DI en 1 paciente después del tratamiento quirúrgico (Tabla 2).

De los 11 pacientes con hiperprolactinemia, 3 normalizaron valores de prolactina en la evolución (1 post cirugía, 1 con inmunosupresores y 1 con CE)

Tres tuvieron recidiva de la enfermedad, los 3 con cefalea y 2 también con alteraciones visuales. Dos de ellos habían sido tratados con GC, el tercer paciente había sido operado.

Ocho de 28 pacientes realizaron segundo tratamiento; cinco de ellos fue por recurrencia de los síntomas compresivos y 3 por el resultado histopatológico (2 HlgG4, 1 HX). Seis recibieron glucocorticoides vía oral, 1 recibió azatioprina y metotrexato (secuenciales) y en 1 se realizó cirugía transesfenoidal descompresiva. Con el segundo tratamiento 5 pacientes presentaron reducción de la imagen hipofisaria y todos mejoraron los síntomas. Ninguno recuperó ni agregó déficits hormonales.

**Tabla 2** | Características clínicas, evolución bioquímica y radiológica según tratamiento

Tratamiento	Quirúrgico	Inmunosupresor	Conducta expectante
Pacientes, n 28	8 (28.5)	6 (21)	14(50)
Pre tratamiento, n (%)			
Alteraciones visuales	6/8 (72)	4/6 (67)	4/14 (28.5)
Cefalea	7/8 (86)	6/6 (83)	6/14 (43)
Déficit AH	7/8 (86)	3/6 (50)	10/14 (71)
DI	3/8 (43)	3/6 (50)	9/14 (64)
Respuesta postratamiento, n (%)			
Déficit AH			
Recuperación parcial	1/7 (16)	0	2/10 (20)
Recuperación total	0	0	0
Resolución DI	0	0	0
Agregó déficit	2/7 <sup>1</sup> (28)	0	3/13 <sup>1</sup> (23)
Resolución cefalea	6/7 (86)	6/6 (100)	6/6 (100)
Resolución alteración visual	5/6 (83)	4/4 (100)	4/4 (100)
RM, n (%)			
Sin cambios	2/8 (25)	3/6 (50)	7/14 (50)
Reducción de imagen	5/8 (62.5)	3/6 (50)	6/14 (43)
Aumento tamaño lesión	1/8 (12.5)	0	1/14 <sup>2</sup> (7)

AH: adenohipofisarios; DI: diabetes insípida. RM: Resonancia magnética

<sup>1</sup>Paciente con panhipopituitarismo pre-tratamiento

<sup>2</sup>Paciente del grupo CE, aumentó la lesión y se operó

## Discusión

La hipofisitis es un término ampliamente usado para describir condiciones que llevan a la inflamación de la glándula hipófisis y su tallo.

El curso de la HP es variable, algunos presentan remisión, mientras que otros evolucionan a la fibrosis y atrofia hipofisaria, viéndose reflejadas en deficiencias hormonales persistentes y en silla turca vacía en la RM.

La HL es la forma más común de HP. Fue descrita en 1962 por Goudie y Pinkerton quienes reportaron el caso de una mujer de 22 años que falleció por una crisis adrenal aguda postparto. En la necropsia se documentó la presencia de una glándula hipofisaria pequeña con extensa infiltración de linfocitos y células plasmáticas en la adenohipófisis y tiroiditis de Hashimoto. Concluyeron que la asociación entre ambas lesiones no era fortuita y que tendría un probable origen autoinmune<sup>16</sup>. Esta teoría está avalada por el infiltrado linfoplasmocitario, la asociación con otras enfermedades autoinmunes, una mayor incidencia en mujeres premenopáusicas, la

respuesta al tratamiento inmunosupresor y la evolución con remisión y recurrencias<sup>9, 10</sup>.

En el presente trabajo, el 37% de los casos estaba asociado a otras enfermedades autoinmunes. No hay acuerdo sobre la utilidad del dosaje de anticuerpos antipituitarios para el diagnóstico de HL y no están disponibles en Argentina<sup>1, 10, 11, 14</sup>.

Si bien clásicamente se postulaba que la HL era una enfermedad asociada al embarazo, cuya frecuencia alcanza hasta un 50%<sup>1, 14</sup>, en nuestra serie solo el 17% de las mujeres tuvieron HP durante el embarazo o puerperio, en concordancia con Wang et al. que encontraron un 24% de asociación con el embarazo<sup>18</sup>.

En nuestro trabajo la relación mujer/hombre fue 4:1 con una edad promedio de 38 años, en concordancia con otras series<sup>1, 3, 10, 11, 20, 21</sup>.

La HP suele presentarse con síntomas compresivos en el 50-70% de los casos, hiposecreción de hormonas adenohipofisarias en el 57-97%, DI 45-81% e hiperprolactinemia 14-43%<sup>11, 17-19, 22</sup>. En nuestra serie, los síntomas compresivos y la DI se

presentaron en más de la mitad de los pacientes. Con respecto a la disfunción adenohipofisaria, observamos que el eje gonadal fue el más comprometido, seguido por los ejes adrenal y tiroideo. Se describía al eje corticotropo como el más tempranamente afectado en pacientes con HP, sin embargo, en series más actuales se reporta al eje gonadal como el más comprometido, seguido del adrenal y/o tiroideo<sup>1, 11, 18, 19</sup>. Once de los 28 pacientes estudiados tenían hiperprolactinemia. La causa más aceptada para la hiperprolactinemia en la HP es la compresión del tallo hipofisario<sup>1,23</sup>. Otras hipótesis se basan en que la inflamación hipofisaria podría destruir células lactotropas produciendo: liberación de PRL a la circulación general, alteración de la producción de dopamina en hipotálamo o la expresión de receptores dopaminérgicos en la hipófisis<sup>1, 23</sup>. En nuestra serie una paciente presentó una prolactina sérica de 430 ng/ml, con una imagen sugestiva de hipofisitis en la RM, panhipopituitarismo y DI. Por falta de respuesta al tratamiento con cabergolina y presentando síntomas compresivos, fue operada y se obtuvo diagnóstico histopatológico de HL.

En similitud con otros trabajos, el diagnóstico de HP se realizó en base a criterios clínicos, bioquímicos y radiológicos en casi 50% de los casos<sup>11, 18, 19, 22</sup>.

La HL fue el hallazgo más frecuente en los pacientes operados, seguido de HIgG4. A diferencia de la mayoría de las series publicadas de HP, incluimos pacientes con diagnóstico de HIgG4. Bernreuther y col. sugieren descartar dicha entidad en todos los pacientes con diagnóstico de HP no granulomatosa ya que encontraron que el 41% de 29 previamente diagnosticados como HL según el estudio histopatológico, cumplían criterios de HIgG4<sup>13</sup>. Dado que la HIgG4 es una entidad nueva, en la mayoría de nuestros pacientes la misma no fue descartada en base a inmunohistoquímica para IgG4 ni en base a criterios de Leporatti y col.<sup>24</sup>. Los 5 pacientes con HIgG4 de nuestra serie, fueron diagnosticados en base a hallazgos histológicos compatibles como infiltración hipofisaria por plasmocitos con IgG4 y variables grados de fibrosis estoriforme, y respuesta a los glucocorticoides. Los 5 pacientes tenían panhipopituitarismo. Cabe destacar que 3 de estos no tuvieron lesiones en otros órganos;

en dos de ellos la imagen selar realizada no era sugestiva de hipofisitis, y uno se presentó con escotoma perimacular<sup>25, 26</sup>.

Al tratarse de un estudio retrospectivo multicéntrico los criterios que llevaron a la decisión del tratamiento no fueron uniformes. En esta serie el tratamiento inicial más utilizado fue CE (50%), seguido por cirugía (29%) y tratamiento inmunosupresor (21%).

Como está descrito en la literatura, los síntomas neuro- oftalmológicos tuvieron excelente respuesta tanto al tratamiento quirúrgico como al tratamiento con fármacos inmunosupresores, independientemente del tiempo de tratamiento con estos últimos<sup>13</sup>. Sin embargo, para lograr disminución del tamaño de la lesión y evitar recidivas, fueron necesarios tratamientos más largos (mayor a 12 semanas). Wang y col. hallaron que pacientes tratados con GC por un período menor a 6 meses tenían una incidencia significativamente mayor de recurrencia respecto a aquellos con más de 6 meses de tratamiento<sup>18</sup>. Todos nuestros pacientes con CE también resolvieron los síntomas compresivos. En nuestra serie, el déficit adenohipofisario no tuvo respuesta al tratamiento inmunosupresor y mejoró parcialmente con cirugía (16%) y con CE (20%). Otros autores informaron mejoría de la función adenohipofisaria con glucocorticoides en 40-75%, con cirugía 0-20% y con CE hasta 20%<sup>11,13,22</sup>. El hecho de no haber evaluado el eje somatotropo en nuestros pacientes podría influir en los resultados.

La DI tuvo muy poca o ninguna respuesta al tratamiento en trabajos publicados<sup>18,20,21,22,27</sup> y ninguna en el nuestro.

Por último, se debe realizar diagnóstico diferencial con otras entidades. El síndrome de Sheehan se presenta en el post-parto y puede desarrollar aracnoidocele selar con múltiples déficits hormonales durante la evolución, pero el antecedente de hemorragia post-parto y agalactia orientan a su diagnóstico. En el caso de los adenomas hipofisarios, las imágenes de la RM y el patrón hormonal que clásicamente comienza con déficit de GH, seguido por LH/FSH, y subsecuentemente TSH y ACTH sugieren su presencia. En la HP la insuficiencia adrenal puede ser de aparición más temprana. Actualmente, con el desarrollo y aplicación de inmunoterapia (dro-

gas *immuno-checkpoints*) para cada vez en mayor número de tipos de cánceres, un efecto adverso es la HS, que puede aparecer en forma aguda y el diagnóstico temprano es muy importante para evitar las complicaciones endócrinas<sup>23</sup>.

El pronóstico de la HP depende de variables clínicas, histopatológicas y la respuesta al tratamiento. El manejo de la HP exige trabajo en equipo multidisciplinario, con seguimiento frecuente, monitoreando función e imagen hipofisaria.

A pesar que los actuales biomarcadores no son específicos para hipofisitis, se espera que los marcadores serológicos como HLA-DQ8/HLA-DR53 y nuevos anticuerpos antipituitarios puedan emerger como herramientas diagnósticas no invasivas facilitando además el pronóstico y la respuesta a glucocorticoides y otros tratamientos<sup>28</sup>.

Si bien la biopsia de la lesión hipofisaria es el *gold standard* para el diagnóstico, una mayor investigación y optimización de los nuevos biomarcadores a utilizarse son requeridos con el objetivo de elaborar algoritmos de diagnóstico y tratamiento.

Entre las limitaciones de este estudio puede mencionarse la falta de confirmación histológica de 13 pacientes; sin embargo, la suma de los datos clínicos e imagenológicos alejan la posibilidad de un diagnóstico erróneo. Otros limitantes son la naturaleza retrospectiva del estudio lo

que no ha permitido en muchos casos un mayor tiempo para evaluar evolución, y el número relativamente escaso de pacientes que limitó la significancia estadística. Finalmente, la elevada frecuencia de diabetes insípida y de hipopituitarismo, podrían considerarse un sesgo dado que todos los pacientes fueron diagnosticados y seguidos en centros endocrinológicos, pero, por otro lado, ha sido favorable que todos los pacientes fueran evaluados clínica y bioquímicamente por neuro-endocrinólogos.

El presente trabajo es el estudio multicéntrico sobre HP con más pacientes realizado hasta el momento en Argentina. La HP, aunque infrecuente, debe sospecharse ante una masa selar asociada a diabetes insípida e hipopituitarismo y/o disfunción visual. La evaluación temprana de la función hipofisaria permitiría el tratamiento hormonal sustitutivo colaborando así a mejorar rápidamente el cuadro clínico de los pacientes. Los pacientes con diagnóstico de HP sin síntomas compresivos severos pueden ser controlados periódicamente sin requerir tratamiento quirúrgico ni inmunosupresor. En pacientes en los cuales no hay certeza diagnóstica o tienen síntomas compresivos graves que no responden a inmunosupresores, la cirugía transfenoidal es de elección.

---

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Buerger OC, Rose NR. Autoimmune Hypophysitis. *Endocr Rev* 2005; 26:599-614.
2. O'Dwyer DT, Clifton V, Hall A, Smith R, Robinson PJ, Crock PA. Pituitary autoantibodies in lymphocytic hypophysitis target both enolase - a link with pregnancy? *Arch Physiol Biochem* 2002; 110: 94-9.
3. Bellastella G, Maiorino MI, Bizzarro A, et al. Revisitation of autoimmune hypophysitis: knowledge and uncertainties on pathophysiological and clinical aspects. *Pituitary* 2016; 625-42.
4. Buxton R, Robertson I. Lymphocytic and granulocytic hypophysitis: a single center experience. *Br J Neurosurg* 2001; 15: 242-5.
5. Leung GK, Lopes MB, Thorner MO, Vance ML, Laws Jr ER. Primary hypophysitis: a single-center experience in 16 cases. *J Neurosurg* 2004; 101:262-71.
6. Fehn M, Somemr C, Ludecke DK, Plockinger U, Saeger W. Lymphocytic Hypophysitis: light and electron microscopic findings and correlation to clinical appearance. *Endocr Pathol* 1998; 9: 71-8.
7. Honegger J, Fahlbusch R, Bornemann A, et al. Lymphocytic and granulomatous hypophysitis: experience with nine cases. *Neurosurgery* 1997; 40: 713-22.
8. Sautner D, Saeger W, Ludecke DK, Jansen V, Puchner MJ. Hypophysitis in surgical and autoptical specimens. *Acta Neuropathol (Berl)* 1995; 90: 637-44.
9. Bauset MC, Gilsanz Peral A, Girbés Borràs J, et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de las hipofisitis. *Endocrinol Nutr* 2008; 55: 44-53.



10. Caturegli P, Lupi I, Landek-Salgado M, Kimura H, Rose NR. Pituitary autoimmunity: 30 years later. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 631-7
11. Angelousi A, Cohen C, Sosa S, et al. Clinical, Endocrine and Imaging Characteristics of Patients with Primary Hypophysitis. *Horm. Metab. Res* 2018; 50: 296-302.
12. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-38.
13. Bernreuther C, Illies C, Flitsch J, et al. IgG4-related hypophysitis is highly prevalent among cases of histologically confirmed hypophysitis. *Brain Pathol.* 2017; 27: 839-45.
14. Crock PA. Cytosolic autoantigens in lymphocytic hypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 609-18.
15. Gutenberg A, Larsen J, Lupi I, Rohde V & Caturegli P. A radiologic score to distinguish autoimmune hypophysitis from non-secreting pituitary adenoma preoperatively. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 1766-72.
16. Goudie RB, Pinkerton PH. Anterior hypophysitis and Hashimoto's disease in a woman. *J Pathol Bacteriol* 1962; 83: 584-5.
17. Chiloiro S, Tartaglione T, Angelini F, et al. An overview of diagnosis of primary autoimmune hypophysitis in a prospective single-center experience. *Neuroendocrinology* 2017;104: 280-90.
18. Wang S, Wang L, Yao Y, et al. Primary lymphocytic hypophysitis: clinical characteristics and treatment of 50 cases in a single centre in China. *Clin Endocrinol* 2017; 87: 177-84.
19. Honegger J, Schlaffer S, Menzel C, et al. Diagnosis of primary hypophysitis in Germany. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100: 3841-9.
20. Khare S, Jagtap VS, Budyal SR, et al. Primary (auto-immune) hypophysitis: a single centre experience. *Pituitary* 2015; 18: 16-
21. Imber BS, Lee HS, Kunwar S, Blevins LS, Aghi MK. Hypophysitis: a single center case series *Pituitary* 2015; 18: 630-41.
22. Park SM, Bae JC, Joung JY, et al. Clinical characteristics, management and outcome of 22 cases of primary hypophysitis. *Endocrinol Metab* 2014; 29: 470-8.
23. Kluczyński L, Gilis-Januszczyńska A, Rogoziński D, Pantofliński J, Hubalewska-Dydejczyk A. Hypophysitis-new insights into diagnosis and treatment. *Endokrynol Pol* 2019; 70: 260-9.
24. Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, Chiovato L, Caturegli P. IgG4-Related Hypophysitis: A New Addition to the Hypophysitis Spectrum. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1971-80.
25. Sosa GA, Bell S, Christiansen SB, et al. Histologically confirmed isolated IgG4-related hypophysitis: two case reports in young women. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2014; 2014: 140062.
26. Sosa GA, Fainstein-Day P, Christiansen S, Ajler P, Yampolsky C. Panhipopituitarismo y escotoma perimacular como presentación de enfermedad relacionada a IgG4. *Medicina (B Aires)* 2018; 78: 194-6.
27. Lupi I, Cosottini M, Caturegli P, et al. Diabetes insipidus is an unfavorable prognostic factor for response to glucocorticoids in patients with autoimmune hypophysitis. *Europ J of Endocrinology* 2017; 177: 127-35.
28. Angelousi A, Alexandraki K, Tsoli M, Kaltsas G, Kassi, E. Hypophysitis (Including IgG4 and Immunotherapy). *Neuroendocrinology* 2020; 110: 822-35.