

IPOFISITE AUTOIMMUNE

IPOFISITE AUTOIMMUNE

Definizione

❖ L'Ipofisite autoimmune (AH) rappresenta una condizione rara (1% dei soggetti operati per problemi ipofisari), caratterizzata da flogosi, di parte o dell'intera ghiandola pituitaria, con infiltrato linfocitario, sottesa da una disregolazione del sistema immunitario

❖ In base alla localizzazione del processo infiammatorio si distinguono in:

- **Adenoipofisite (LAH)**
- **Infundibolo-neuroipofisite (LINH)**
- **Panipofisite (LPH)**

IPOFISITE AUTOIMMUNE

Epidemiologia

- L'**Adenoipofisite** (LAH) si manifesta in epoca adulta (35 ± 15 aa) con un rapporto donne/uomini di circa 6/1. Tale condizione si presenta in un significativo numero di casi in associazione con la gravidanza e l'immediato post-partuum
- La **Infundibolo-neuroipofisite** (LINH) e la **Panipofisite** (LPH) insorgono entrambe in epoca più tardiva (42 ± 17 aa), ma con diversa distribuzione fra i due sessi: LINH (F=M), LPH (F>M). In ambedue queste forme non vi è associazione col periodo gestazionale.

IPOFISITE AUTOIMMUNE

Eziopatogenesi

- La base genetica della AH non è stata del tutto chiarita; non è stata infatti stabilita alcuna associazione tra aplotipi in grado di scatenare reazioni autoimmuni e AH
- Non esisterebbero allo stato fattori ambientali legati all'AH ad eccezione di pochi ceppi virali causanti meningite
- Gli anticorpi anti-ipofisi avrebbero come target l'enzima α -enolasi espresso anche in sede placentare; tali anticorpi non avrebbero la capacità di trasmettere la malattia da madre a neonato

IPOFISITE AUTOIMMUNE

Eziopatogenesi

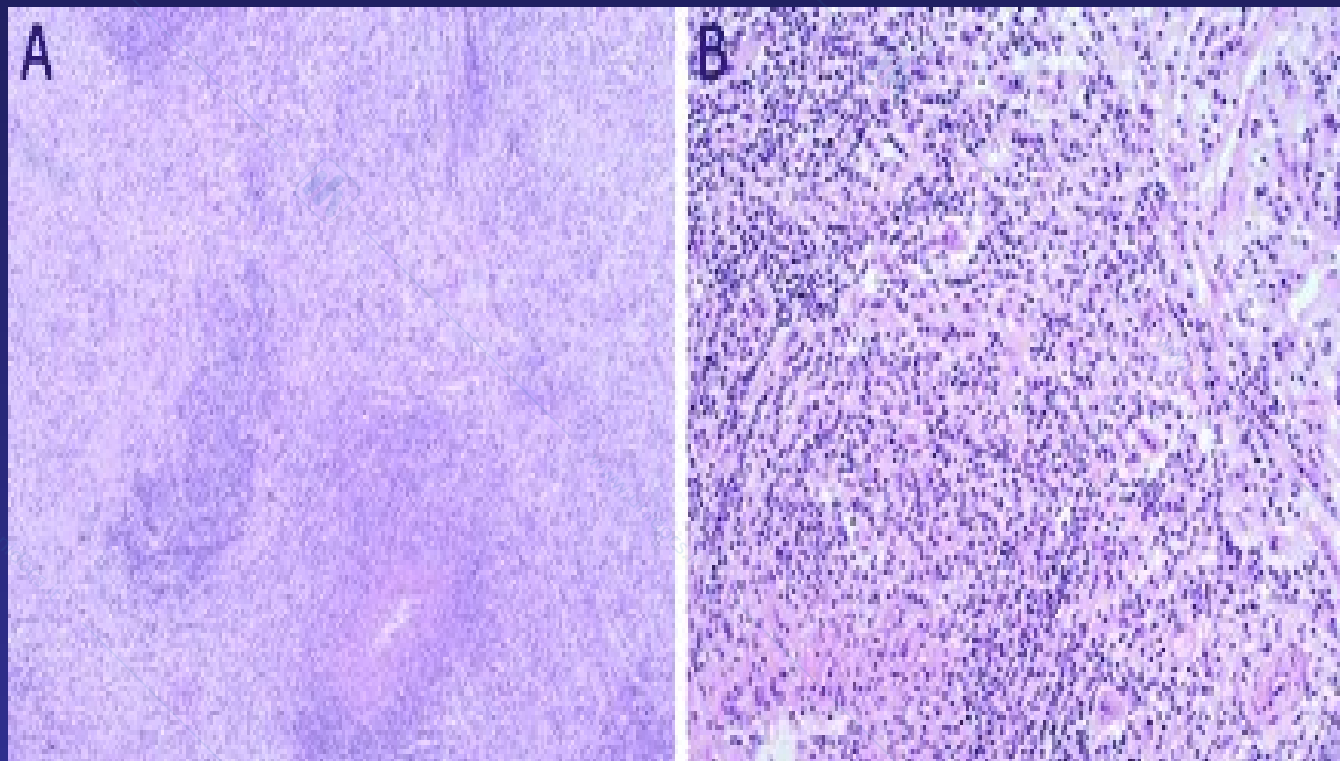
- All'immunoistochimica è stata individuata una commistione policlonale di linfociti T e B in assenza di una preponderante prevalenza dell'uno o dell'altro subset
- L'infiltrato comprende inoltre plasmacellule, macrofagi, neutrofili, mastcellule e cellule follicolo stellate
- Il deficit delle varie tropine ipofisarie è il risultato dell'attacco autoimmunitario contro le cellule acinose ipofisarie.

IPOFISITE AUTOIMMUNE

Istologia

A: Alterazione dell'architettura

B: Infiltrati linfocitari



Condizioni associate all' ipofisite autoimmune

Condizioni associate	% totale di pazienti con AH
Tiroidite di Hashimoto	7.4
SPA tipo 2	1.8
Morbo di Graves	1.6
LES	1.3
Sindrome di Sjögren	0.8
Diabete tipo 1	0.8
Neurite ottica	0.8
Gastrite autoimmune	0.5
Malattia di Addison	0.5
Sarcoidosi	0.5
Cirrosi biliare primitiva	0.3
Artrite reumatoide	0.3

IPOFISITE AUTOIMMUNE

Presentazione clinica

Si distinguono 4 categorie di sintomi :

- Compressione sellare
- Ipopituitarismo
- Diabete Insipido
- Iperprolattinemia

IPOFISITE AUTOIMMUNE

Compressione sellare

- La cefalea è il risultato di una distensione e distorsione della dura madre e del diaframma sellare secondaria all'espansione dell'edema flogistico
- I disturbi visivi includono deficit del campo visivo e ridotta acuità secondari a compressione del chiasma ottico; più raramente si riscontra diplopia da compressione del III, IV e VI nervo cranico

IPOFISITE AUTOIMMUNE

Ipopituitarismo

- Molto comuni sono i sintomi legati a parziale o completo deficit dell'ipofisi anteriore ed in particolare della componente corticotropa, seguita dalla tireotropa e più raramente da quella gonadotropa e lattotropa.

NB: nei pazienti con macroadenoma l'ipopituitarismo in genere inizia con ridotti livelli di Gonadotropine e GH

- Il GH è frequentemente normale nei pazienti con LAH e LINH e ciò potrebbe essere fondamentale per distinguere l'ipofitite autoimmune dalle altre cause di ipopituitarismo non legato a macroadenomi, come l'apoplessia ipofisaria, l'ipopituitarismo indotto dalla terapia radiante o da trauma cranico; infatti in queste condizioni il deficit di GH è la manifestazione più comune

IPOFISITE AUTOIMMUNE

Diabete insipido

- L'insorgenza di Diabete insipido può essere attribuita sia alla distruzione immunomediata sia alla compressione del lobo posteriore e dell'infundibolo
- E' il reperto cardinale nella LINH legato all'infiltrato linfocitario, ma si riscontra anche in caso di LAH in seguito all'espansione della pars tuberalis adenoipofisaria anche in assenza di infiltrato
- Può essere mascherato dall'ipocortisolismo; infatti i glucocorticoidi riducono la sintesi di ADH e sopprimono l'espressione renale dell'acquaporina 2

IPOFISITE AUTOIMMUNE

Iperprolattinemia

- E' legata in parte alla compressione delle fibre dopaminergiche in sede peduncolare
- Può essere anche il risultato della distruzione immuno-mediata delle cellule lattotrope con dismissione passiva di prolattina in circolo
- Infine può derivare dall'azione di autoanticorpi ad attività prolattino-stimolante (come si verifica in alcuni pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico)

IPOFISITE AUTOIMMUNE

Segni e sintomi

Sintomi	LAH (%)	LINH (%)	LPH (%)
Cefalea	53	13	41
Disturbi visivi	43	3	18
Ipocortisolismo	42	8	19
Ipotiroidismo	18	0	17
Ipogonadismo	12	3	14
Assenza di lattazione	11	0	5
Poliuria/Polidipsia	1	98	83
Iperprolattinemia	23	5	17

Assetto ormonale ipofisario all'esordio in pazienti con LAH, LINH, o LPH (percentuale in parentesi) 1

	LAH (% di 245 casi)	LINH (% di 38 casi)	LPH (% di 95 casi)
Asse ACTH-Surrene			
Deficit a livello ipofisario	56	0	46
Deficit a livello surrenalico	3	0	0
Normale	23	84	36
Non indagato	18	16	18
Asse TSH-Tiroide			
Deficit a livello ipofisario	44	0	39
deficit a livello tiroideo	11	0	9
Normale	25	87	37
Aumentato	2	0	0
Non indagato	18	13	16
Asse FSH-LH- Gonadi			
Deficit a livello ipofisario	42	8	47
Deficit a livello gonadico	1	0	0
Normale	29	77	35
Non indagato	27	15	18

Assetto ormonale ipofisario all'esordio in pazienti con LAH, LINH, o LPH (percentuale in parentesi) 2

	LAH (% di 245 casi)	LINH (% di 38 casi)	LPH (% di 95 casi)
GH			
Ridotto	26	0	51
Normale	32	79	26
Aumentato	1	21	0
Non indagato	41	0	24
PRL			
Ridotta	25	0	16
Normale	31	72	30
Aumentata	23	13	40
Non indagato	21	15	14
ADH			
Ridotto	0	98	95
Normale	19.2	0	5
Aumentato	0.4	0	0
Non indagato	80.4	2	0

IPOFISITE AUTOIMMUNE

Storia naturale

All'esordio la ghiandola è infiammata, infiltrata da linfociti, edematosa ed aumentata di volume determinando sintomi da effetto massa ed ipopituitarismo subclinico



L'infiammazione può risolversi spontaneamente o con l'ausilio dei glucocorticoidi



Remissione

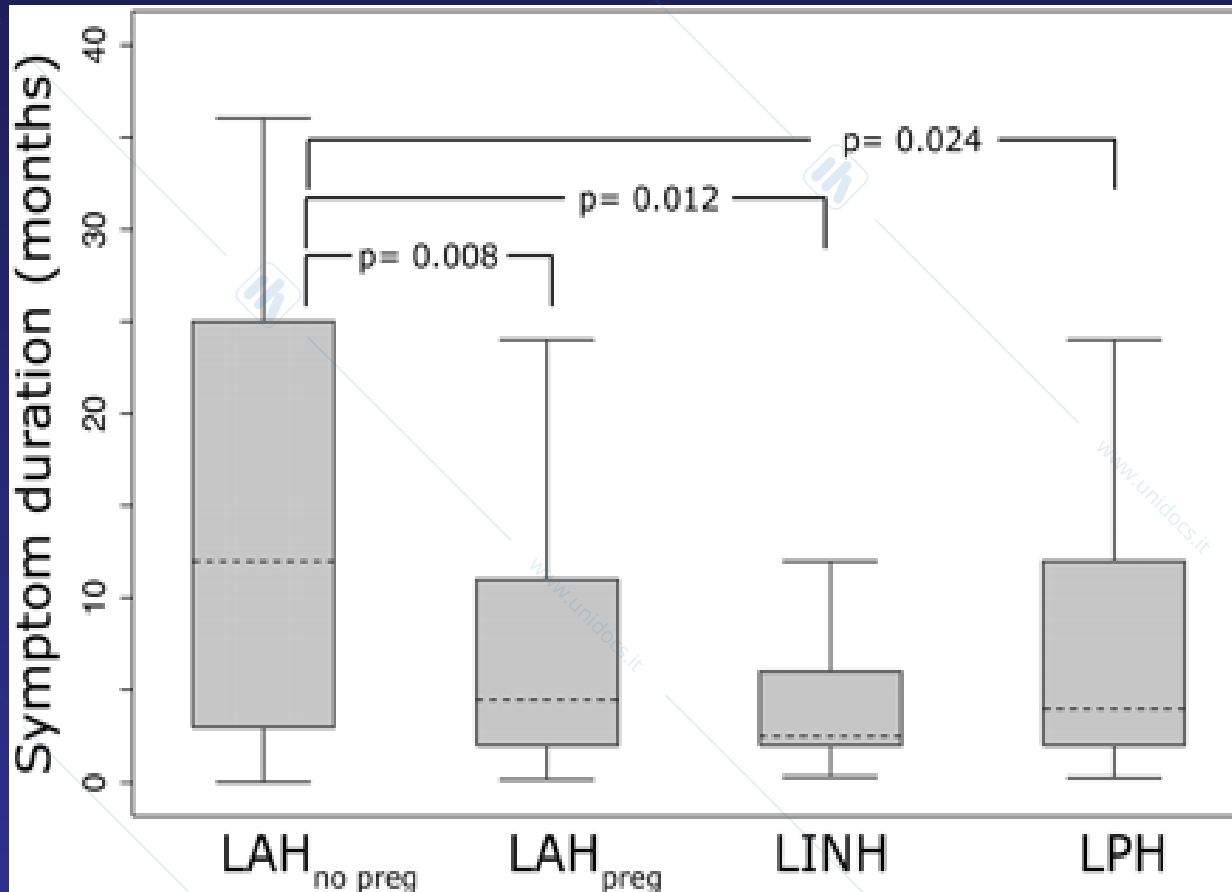
L'infiammazione può perpetuare determinando in ultimo stadio fibrosi ghiandolare



Atrofia ed Insufficienza

IPOFISITE AUTOIMMUNE

Durata dei sintomi



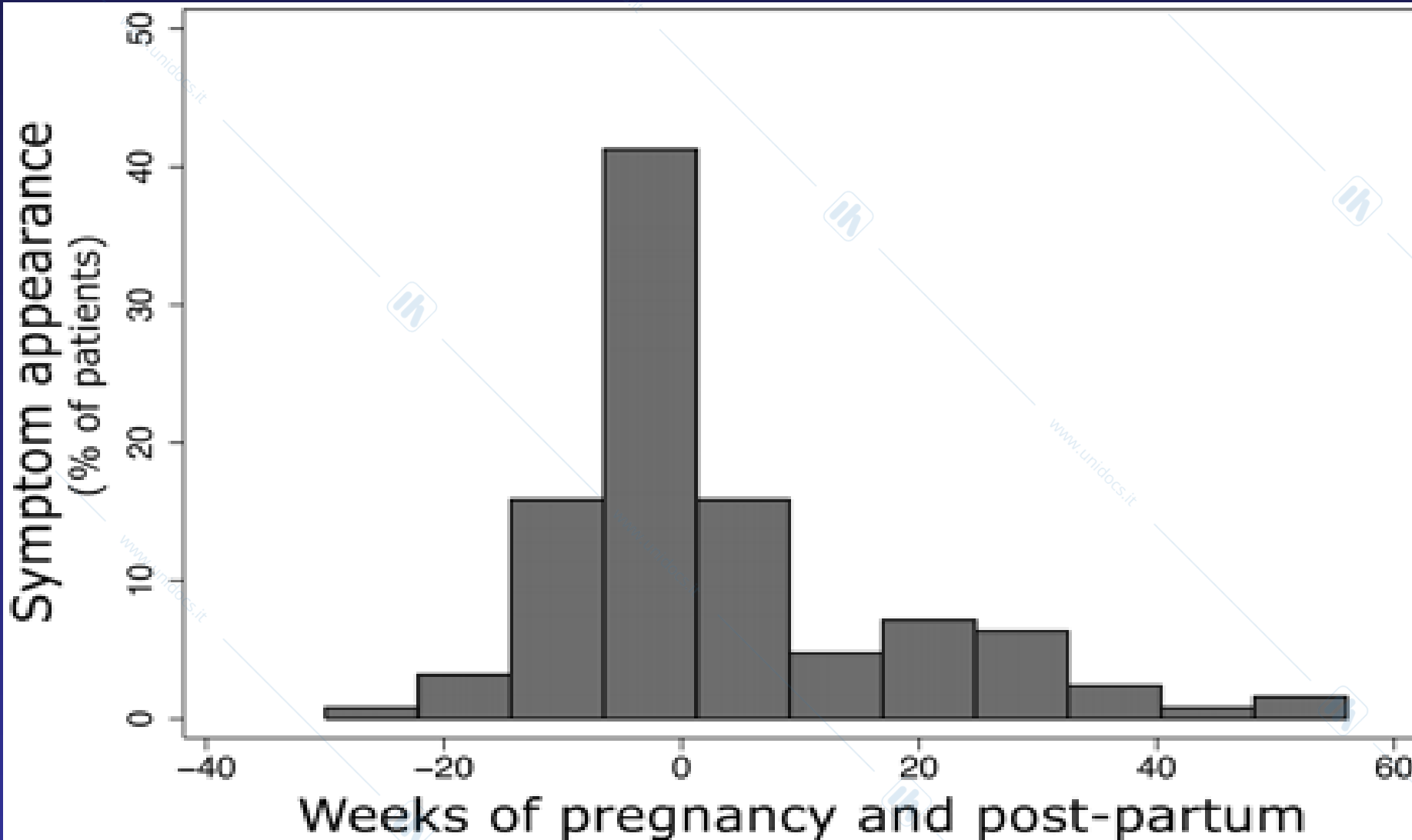
IPOFISITE AUTOIMMUNE

Decorso in gravidanza

- La gravidanza come noto influenza in maniera differente il decorso di patologie autoimmuni
- La AH in gravidanza non causa complicazioni di rilievo né alla madre né al feto
- L'Iperestrogenismo determina ipertrofia ed iperplasia pituitaria soprattutto della componente lattotropa; modifica inoltre il flusso sanguigno afferente all'ipofisi rendendola più accessibile al sistema immunitario

IPOFISITE AUTOIMMUNE

Decorso in gravidanza



IPOFISITE AUTOIMMUNE

Diagnosi

- Valutazione del pattern ormonale
- Valutazione di eventuali marcatori autoimmunitari
- Indagini strumentali (Risonanza magnetica della regione ipotalamo-ipofisaria con m.d.c paramagnetico)

Assetto anticorpale in pazienti con LAH, LINH, o LPH

	LAH (n = 245)	LINH (n = 39)	LPH (n = 95)
Non misurato	190	32	70
Misurato con immunofluorescenza	39	4	19
Negativo	25	5	17
Positivo	14 (36%)	0	2 (10%)
Misurato con immunoblotting	16	3	5
Negativo	5	2	1
Positivo	11 (68%)	1 (33%)	4 (80%)
Misurato con ELISA	0	0	1
Negativo			1
Positivo			0

Diagnosi differenziale tra LAH and macroadenoma ipofisario alla RMN

	LAH	Macroadenoma
Espansione asimmetrica	–	+
Segnale omogeneo pre-contrasto	+	–
Pavimento sellare intatto	+	–
Estensione soprasellare	+	+
Ispessimento del peduncolo	+	–
Deviazione del peduncolo	–	+
Impregnazione omogenea	+	–
Perdita dell'iperintensità neuroipofisaria	+	–

+, più comune; **–**, meno comune.

¹ Quando c'è coinvolgimento infundibuloneuroipofisario.

IPOFISITE AUTOIMMUNE

Terapia

- Farmacologica
- Chirurgica
- Radiante

IPOFISITE AUTOIMMUNE

Farmaci

- I glucocorticoidi hanno la duplice funzione di ridurre le dimensioni dell'edema flogistico, ridurre lo spessore del peduncolo e la massa ipofisaria da un lato e dall'altro migliorano la funzionalità dell'asse cortico-surrenalico
- Il prednisone (20-60mg/die), l'idrocortisone (120mg/die per 2 settimane) sono i più adoperati
- Recentemente sono state proposte terapie immunosoppressive a base di azatioprina e metotrexato

IPOFISITE AUTOIMMUNE

Chirurgia

- E' indicata in caso di seria e progressivi compromissione dell'acuità visiva e dei movimenti oculari
- Viene praticata per via transfenoidale endonasale con minima resezione della mucosa; attualmente è a disposizione la tecnica endoscopica mininvasiva
- La chirurgia agisce sui sintomi di compressione, ma ha scarso effetto sui deficit funzionali

IPOFISITE AUTOIMMUNE

Follow-up

	LAH (n = 245)	LINH (n = 39)	LPH (n = 95)	Num pazienti non controllati nel tempo (n = 320)
Terapia sostitutiva a lungo termine	137	27	69	233 (73%)
Miglioramento dopo riduzione della massa senza necessità di dover praticare terapia sostitutiva	38	3	10	51 (16%)
Morte	21	2	2	25 (8%)
Remissione spontanea	11	0	0	11 (3%)
Follow-up non disponibile	38	7	14	