

Variations in clinical and imaging findings by time of diagnosis in women with hypopituitarism attributed to lymphocytic hypophysitis

*Tirosh A, Hirsch D, Robenshtok E, Masri-Iraqi H, Yoel U, Toledano Y, Twito O, Tsvetov G, Shimon I.
Endocr Pract. 2015 Nov 23.*

RIASSUNTO

Objective. To describe the various patterns of presentation, including assisting analyses, associated with the timing of diagnosis, among women with hypopituitarism and suspected clinical diagnosis of lymphocytic hypophysitis.

Methods. A retrospective study of nine consecutive women with pituitary dysfunction developed during or after pregnancy. All women were treated in our clinics between 2008-2014. Data were collected on clinical characteristics, pituitary hormone levels, and imaging findings.

Results. The study group included 9 patients of mean age 33.7 ± 7.8 years at delivery. The probable cause of disease was lymphocytic hypophysitis. Headache or specific symptoms/signs of hypopituitarism appeared within one year of delivery. Five patients had headache and 8 had difficulty breastfeeding or amenorrhea. Laboratory findings included central hypocortisolism (8/9 patients), hypogonadotropic hypogonadism (8/9), and central hypothyroidism (6/7). IGF-1 levels were low in 8/8 patients. Prolactin levels were low in 3/9 patients, and one patient had diabetes insipidus. Seven patients were diagnosed less than one year from symptom onset; 4 of them (57%) complained of headaches, and 5 (71%) had panhypopituitarism. Two patients were diagnosed later. Both had difficulty breastfeeding and amenorrhea, and one also had headaches. Both had panhypopituitarism and reduced pituitary volume. None of the patients fully recovered pituitary function. Normalization of the thyrotroph axis occurred in 3 patients; the gonadotroph function in 3; the corticotroph axis, in 2, and IGF-1 normalized in one woman.

Conclusion. Hypopituitarism attributed to lymphocytic hypophysitis may present during pregnancy or early postpartum period with a clear clinical picture, or later, with indolent and nonspecific symptoms and signs.

COMMENTO

In questo studio retrospettivo condotto su 9 consecutive pazienti di età media $33,7 \pm 7,8$ anni al momento del parto con vari gradi di disfunzione ipofisaria gli autori suggeriscono che la probabile causa della malattia sia l'ipofisite linfocitaria. In particolare, entro un anno dal parto 5 pazienti hanno lamentato cefalea 8 hanno presentato difficoltà di allattamento al seno o amenorrea. In 8 è stato riscontrato: ipocortisolismo centrale, ipogonadismo ipogonadotropo e bassi livelli di IGF-1, in 6 ipotiroidismo centrale. I livelli di prolattina erano bassi in 3/9 pazienti, e un paziente aveva diabete insipido. Sette pazienti sono stati diagnosticati meno di un anno dalla comparsa dei sintomi e 2 pazienti sono stati diagnosticati successivamente. Inoltre la diagnostica di imaging evidenziava un ridotto volume dell'ipofisi. Nel tempo nessuna delle pazienti recuperava completamente la funzione ipofisaria. Essi concludono che l'ipopituitarismo potrebbe essere attribuito a ipofisite linfocitaria durante la gravidanza o nel periodo del post-partum con un quadro clinico inizialmente chiaro e successivamente più sfumato.

L'ipofisite linfocitaria (LYH) è una malattia autoimmune della ghiandola ipofisaria, che può presentarsi con diversi gradi di insufficienza ormonale ipofisaria e/o con sintomi correlati all'allargamento dell'ipofisi. Anticorpi organo-specifici sono buoni indicatori di molte malattie endocrine autoimmuni; nel caso specifico gli anticorpi anti-ipofisi (APA) positivi ad alto titolo si sono rivelati buoni marker di LYH in pazienti con altre malattie autoimmuni e in pazienti con ipopituitarismo apparentemente idiopatico.

Per quanto riguarda la relazione tra malattie autoimmuni e gravidanza, è ben noto che alcune malattie autoimmuni, come artrite reumatoide, sclerosi multipla e tiroidite autoimmune possono migliorare, mentre altre, come il lupus eritematoso sistemico, possono peggiorare in gravidanza. La LYH presenta una stretta relazione temporale con la gravidanza; in particolare, la LYH può essere presente in giovani donne in gravidanza nel secondo o terzo piuttosto che nel primo trimestre. Inoltre, una frequente successiva remissione spontanea dei sintomi/massa pituitaria e hypopituitarismo può verificarsi con la scomparsa di APA, anche se in alcuni casi è stata descritta la recidiva della LYH in un periodo più o meno lungo dopo il parto. Attualmente, le cause di questo particolare rapporto tra la LYH e la gravidanza non sono ben noti. Tuttavia, è ben noto che in gravidanza si riscontra ipertrofia e iperplasia delle cellule ipofisarie e inoltre l'iperestrogenismo aumenta il flusso di sangue circolante a livello ipofisario. In tale contesto è possibile che antigeni criptici ipofisari, diventando molto più accessibili al sistema immunitario, possano innescare un processo autoimmune in gravidanza. Un'altra possibile causa della stretta associazione tra LYH e gravidanza potrebbe essere la presenza di livelli elevati di prolattina in questa condizione. Per quanto riguarda la PRL, molti studi hanno evidenziato il suo ruolo immunostimolante. In realtà, l'iperprolattinemia è un risultato usuale in pazienti con LYH. Una eziologia multifattoriale relativa al processo infiammatorio diffuso è stata evocata per l'iperprolattinemia, vale a dire la perdita dell'effetto inibitorio della dopamina e l'alterazione dei recettori della dopamina, iperplasia delle cellule lattotrope o la dismissione di prolattina in circolo secondaria alla massiva distruzione cellulare. Solo i casi isolati di donne con LYH descritti presentano ipoprolattinemia e mancata lattazione nel post-partum. In particolare, in un nostro precedente studio abbiamo valutato la presenza di APA in pazienti con sindrome di Sheehan per verificare se un processo autoimmune pituitario avrebbe potuto contribuire al loro ipopituitarismo. È interessante il riscontro di APA in queste pazienti che ha suggerito non solo la presenza di un processo autoimmune che coinvolge la ghiandola ipofisaria ma anche una riclassificazione di alcune i pazienti con una precedente diagnosi di sindrome di Sheehan che potrebbero essere effettivamente essere considerata affetti da LYH.

Annamaria De Bellis,

Divisione di Endocrinologiae Metabolismo,

Dipartimento di Scienze Cardiotoraciche e Respiratorie

Piazza Miraglia 1

80138 Napoli

e-mail: annamaria.debellis@unina2.it

