

## **Anti-pituitary antibodies against corticotrophs in IgG4-related hypophysitis**

*Iwata N, Iwama S, Sugimura Y, Yasuda Y, Nakashima K, Takeuchi S, Hagiwara D, Ito Y, Suga H, Goto M, Banno R, Caturegli P, Koike T, Oshida Y, Arima H.*

*Pituitary. 2017;20:301-310.*

### **ABSTRACT**

**Purpose:** IgG4-related disease is a systemic inflammatory disease characterized by infiltration of IgG4-positive plasma cells into multiple organs, including the pituitary gland. Autoimmunity is thought to be involved in the pathogenesis of IgG4-related disease. The diagnosis of IgG4-related hypophysitis (IgG4-RH) is difficult because its clinical features, such as pituitary swelling and hypopituitarism, are similar to those of other pituitary diseases, including lymphocytic hypophysitis and sellar/suprasellar tumors. The presence and significance of anti-pituitary antibodies (APA) in IgG4-RH is unclear.

**Methods:** In this case-control study, we used single indirect immunofluorescence on human pituitary substrates to assess the prevalence of serum APA in 17 patients with IgG4-RH, 8 control patients with other pituitary diseases (lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis, 3; craniopharyngioma, 2; germinoma, 3), and 9 healthy subjects. We further analyzed the endocrine cells targeted by the antibodies using double indirect immunofluorescence.

**Results:** APA were found in 5 of 17 patients with IgG4-RH (29%), and in none of the pituitary controls or healthy subjects. The endocrine cells targeted by the antibodies in the 5 IgG4-RH cases were exclusively corticotrophs. Antibodies were of the IgG1 subclass, rather than IgG4, in all 5 cases, suggesting that IgG4 is not directly involved in the pathogenesis. Finally, antibodies recognized pro-opiomelanocortin in 2 of the cases.

**Conclusions:** Our study suggests that autoimmunity is involved in the pathogenesis of IgG4-RH and that corticotrophs are the main antigenic target, highlighting a possible new diagnostic marker for this condition.

### **COMMENTO**

In questo studio è stata valutata la prevalenza di APA nel sangue di 17 pazienti con IgG4-RH, di 8 pazienti controllo con altre patologie ipofisarie (infundibulo-neuroipofisite, craniofaringioma, germinoma) e di 9 controlli. Con tecnica di IF indiretta e per la caratterizzazione con tecnica di doppia immunofluorescenza, gli APA sono stati trovati in 5/17 pazienti con IgG4-RH (29%) e in nessuno dei controlli ipofisi e dei soggetti sani. Le cellule ipofisarie target degli APA nei 5 casi di IgG4-RH erano esclusivamente corticotrope. Gli anticorpi erano nella sottoclasse IgG1, anziché IgG4, in tutti e cinque i casi, suggerendo che IgG4 non è direttamente coinvolto nella patogenesi. Infine, gli anticorpi hanno riconosciuto pro-opiomelanocortina in 2 dei casi. Questo studio suggerisce che l'autoimmunità è coinvolta nella patogenesi dell'IgG4-RH e che le cellule corticotrope sono il principale obiettivo antigenico, evidenziando un possibile nuovo marker diagnostico per questa condizione.

Per quanto riguarda l'ipofisite IgG4-correlata, uno studio precedente di Shimatsu et al. (1) ha riportato il concetto di malattie IgG4 correlate non solo nelle malattie sistemiche in Giappone, ma anche in più di 20 casi associati all'infundibulo-ipofisite dal 2000. Inoltre, questi autori concludono che quest'ultima non è una variante di ipofisite autoimmune primaria ma una forma secondaria di infundibulo-ipofisite, associata a una malattia sistematica IgG4-correlata. Inoltre, tutti i tipi di ipofisite, inclusa l'ipofisite IgG4-correlata, sono spesso caratterizzati da un allargamento della ghiandola, cefalea, alterazione del campo visivo e può essere seguita da un deficit ormonale

ipofisario. La carenza di ACTH è considerata la prima alterazione funzionale ed è la più frequente carenza "isolata" di ormoni ipofisari. Questo porta alla necessità di evidenziare in tempo non solo le forme clinicamente manifeste, ma soprattutto quelle subcliniche allo scopo di instaurare una tempestiva terapia sostitutiva.

1. Shimatsu, A., et al., Pituitary and stalk lesions (infundibulo-hypophysitis) associated with immunoglobulin G4-related systemic disease: an emerging clinical entity. Endocr J, 2009. 56(9): p. 1033-41.

*Annamaria De Bellis,*

*Divisione di Endocrinologia e Metabolismo,*

*Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche  
e dell'Invecchiamento*

*Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli*

*Piazza Miraglia 1*

*80138 Napoli*