Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Copyright ® 2013 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Vol 50 ● Nº 2

MONOGRAFÍA

Hipofisitis linfocitaria: fisiopatología y utilidad de los anticuerpos antipituitarios para su diagnóstico

Lymphocytic Hypophysitis: Pathophysiology and Utility of Anti-Pituitary Antibodies for Diagnosis

Barbero MR, Saban M, Leal Reyna M, Lutfi RJ

Servicio de Endocrinología. Complejo Médico (PFA) "Churruca-Visca"

RESUMEN

La hipofisitis linfocitaria (HL) es un proceso autoinmune caracterizado por infiltración linfocitaria difusa de la glándula pituitaria con grados variables de destrucción. Los niveles elevados de prolactina y la caída de los estrógenos en el posparto son factores predisponentes para su desarrollo por lo que esta patología se presenta principalmente en mujeres jóvenes durante el embarazo o el puerperio. Se desconoce el antígeno implicado en su patogenia. En los últimos años se ha investigado la existencia de anticuerpos antipituitarios (APA) que permitan realizar un diagnóstico certero, de manera sencilla, con una sensibilidad y especificidad aceptables, que faciliten una adecuada interpretación clínica y un tratamiento acorde. **Rev Argent Endocrinol Metab 50:99-104, 2013**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: hipofisitis linfocitaria, autoinmunidad, anticuerpos antipituitarios

ABSTRACT

Lymphocytic hypophysitis (HL) is an autoimmune condition characterized by diffuse lymphocytic infiltration of the pituitary gland with varying degrees of destruction. It occurs mainly in young women during pregnancy or the postpartum period secondary to elevated levels of prolactin (PRL) associated with a drop in estrogen levels in the postpartum period. The antigen involved in its pathogenesis is still unknown. In recent years, the existence of antipituitary antibodies (APA) has been investigated to allow a simple, accurate diagnosis, with acceptable sensitivity and specificity that enables an adequate clinical interpretation and treatment. **Rev Argent Endocrinol Metab 50:99-104, 2013**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: lymphocytic hypophysitis, autoinmunity, antipituitary antibodies

INTRODUCCIÓN

La hipofisitis linfocitaria (HL) fue descripta por primera vez en 1962 por Goudie y Pinkerton[1]. Se trata de un proceso inflamatorio crónico caracterizado por la infiltración linfocitaria de la glándula pituitaria con grados variables de destrucción. Es un desorden de etiología autoinmune que afecta principalmente a mujeres embarazadas o en el posparto, con una relación mujer: hombre de 8:1[2]. Su verdadera incidencia se desconoce debido a que se trata de una patología frecuentemente subdiagnosticada[3].

Recibido: 14-06-2012 Aceptado: 15-10-2012

Correspondencia: María Rita Barbero - Servicio de Endocrinología, Complejo Médico (PFA) "Churruca-Visca" - Uspallata 3400. 1437 CABA, Argentina - Telefax (54-11)4912-1258
mrbarbero@gmail.com

En la actualidad se distinguen tres tipos principales de hipofisitis autoinmune: 1) la adenohipofisitis linfocítica (AHL) en donde el infiltrado linfocítico se limita a la hipófisis anterior; 2) la infundibuloneurohipofisitis linfocítica (INHL) que afecta el tallo infundibular y el lóbulo posterior exclusivamente y 3) la panhipofisitis linfocítica (PHL) en donde el infiltrado abarca toda la hipófisis[4].

Clínicamente la HL suele presentar síntomas de compresión selar (con cefaleas y trastornos visuales), hipopituitarismo, diabetes insípida (síntoma cardinal de la INHL) e hiperprolactinemia. A diferencia del adenoma pituitario, el compromiso más común es el déficit en la secreción de ACTH[5]. La evolución puede variar desde la recuperación total de la función pituitaria hasta el panhipopituitarismo permanente y silla turca vacía[3]. Se debe considerar la HL como diagnóstico probable en toda masa hipofisaria que curse con hipopituitarismo y efecto de masa, sobre todo cuando surge en una mujer joven 6 meses antes o después del parto. Los principales diagnósticos diferenciales son el adenoma pituitario y el síndrome de Sheehan.

La asociación con otras patologías autoinmunes endocrinas y no endocrinas se observa en el 20-50 % de los casos[6], tanto la Tiroiditis de Hashimoto como la enfermedad de Graves constituyen las más frecuentes[7,8].

El método diagnóstico considerado *"gold standard"* es la biopsia transepto esfenoidal aunque su indicación no es frecuente debido a que se trata de un método invasivo y no cuenta con gran aceptación por parte del paciente. La histopatología evidencia un proceso inflamatorio difuso que afecta la glándula pituitaria con presencia de linfocitos y células plasmáticas[7].

En la resonancia magnética (RMN), la HL presenta agrandamiento hipofisario en forma simétrica con extensión supraselar y el tallo engrosado pero no desviado, mientras que en el adenoma hipofisario suele observarse agrandamiento hipofisario asimétrico con desviación del tallo. Cuando se administra contraste, la captación glandular es homogénea en la HL y en ocasiones puede identificarse una "línea" o "cola" hipercaptante que representa la dura madre, a diferencia de los adenomas hipofisarios que muestran captación pobre y retrasada sin captación por la duramadre[7,8]. Las imágenes por TAC o RMN pueden mostrar a veces una silla turca normal y subdiagnosticar dicha patología.

FISIOPATOLOGÍA

- Generalidades

La autoinmunidad es el resultado de la pérdida de la habilidad para diferenciar entre lo propio y lo ajeno. Los linfocitos T y los autoanticuerpos producidos por los linfocitos B son los determinantes principales de la enfermedad autoinmune. Los autoanticuerpos reaccionan con moléculas intactas e interactúan con determinantes conformacionales del antígeno. En contraste, los linfocitos T reconocen fragmentos peptídicos del antígeno expuestos por las "células presentadoras de antígenos" a través de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Las células T CD4+ (helper) reaccionan particularmente con péptidos derivados desde el fluido extracelular y ligados a moléculas de histocompatibilidad clase II. Las células T CD8+ (citotóxicos), reaccionan con péptidos unidos a moléculas de histocompatibilidad clase I. El reconocimiento del antígeno por los linfocitos T CD8+, conduce a la liberación de químicos citotóxicos que destruyen a la célula. Una vez ocurrida esta primera señal, otras moléculas ayudan a definir la naturaleza de la respuesta inmune (segunda señal) para producir amplificación, modulación o anergia[9].

Las células T colaboradoras o *helpers* (Th) se subdividen en dos grupos: Th1 que participa en la inmunidad celular y Th2 que participa en la inmunidad humoral. Normalmente la respuesta inmunológica comienza con un predominio de células Th1 que luego rota a una respuesta tipo Th2[10]. Las células T CD4+ activan a los linfocitos B para producir la respuesta inmune e inducen la secreción de distintos tipos de inmunoglobulinas. El linfocito T CD4+ y el linfocito B reconocen el mismo antígeno, el cual está inicialmente unido al receptor inmunoglobulina de la superficie celular del linfocito B y posteriormente es internalizado y procesado para su presentación por las moléculas del CMH clase II (reconocimiento vinculado)[9] (Figura 1).

- Patogénesis de la HL

Aún no se conocen los mecanismos que desencadenan y perpetúan la HL pero, se observa relación con el complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DR4 y con menor frecuencia con el HLA-DR5[7].

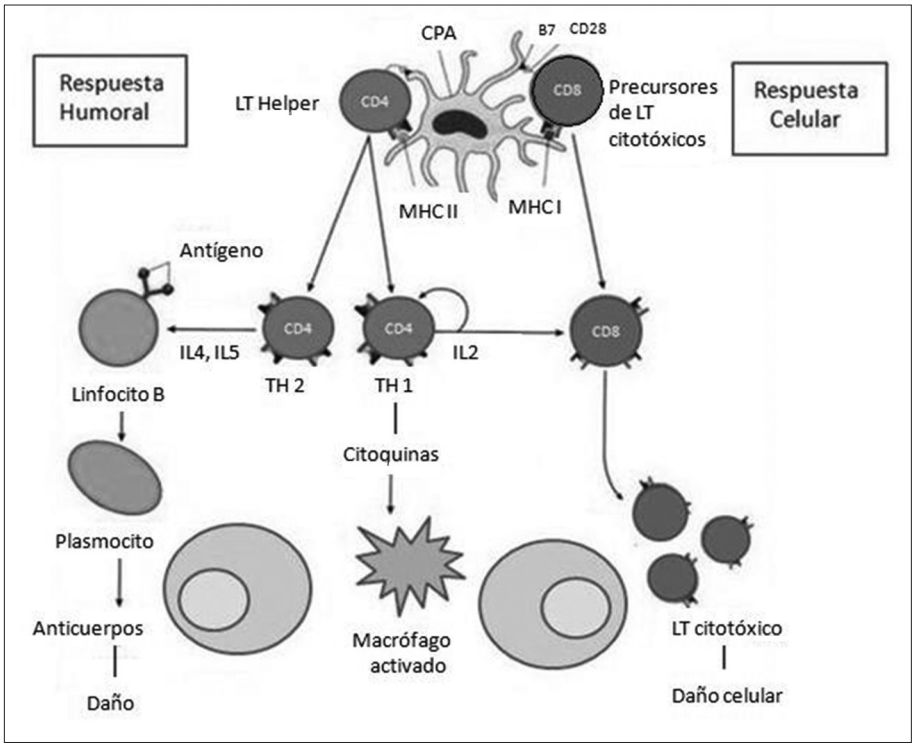

Figura 1. Presentación antigénica por la CPA a los LT CD8 y CD4 a través del CMH tipo 1 y 2 respectivamente. Los linfocitos CD4 a su vez pueden diferenciarse hacia Th1 o 2. Los LB reconocen el antígeno a través de las inmunoglobulinas de superficie, lo internalizan y luego presentan al Th2 que a través de liberación de citoquinas amplificará la respuesta humoral. CPA: célula presentadora de antígeno; LT: linfocitos T; CMH: complejo mayor de histocompatibilidad; Th1: linfocito T helper tipo 1; Th2: linfocito T helper tipo 2; LB: linfocitos B. *Modificado de Bases del Sistema Inmune. Unidad de Anatomía Patológica. Universidad de la Frontera, Chile. 2007*

Se ha demostrado la existencia de dos respuestas linfocitarias diferentes que probablemente respondan a etiologías distintas: 1) Predominancia de respuesta linfocitaria Th17 (subtipo de LT helper que participa en el proceso de autotolerancia) y falta de respuesta de linfocitos T regulatorios, correspondiente a un proceso autoinmune; 2) Infiltración linfocitaria preponderante de células T regulatorias y dispuestas formando centros germinales con presencia de células gigantes sin llegar a formar verdaderos granulomas, concordante con una respuesta inmune frente a antígeno exógeno[11]. Se ha sugerido que la HL y la hipofisitis granulomatosa corresponden a la misma enfermedad autoinmune[12], sin embargo, la hipofisitis granulomatosa no presenta el patrón epidemiológico típico de la HL[4].

- Anticuerpos antiglándula pituitaria (APA)

En los últimos 20 años se ha avanzado en la investigación sobre la etiología de la enfermedad como consecuencia del progreso en las técnicas de clonación de antígenos y en los métodos de detección de anticuerpos[8]. Los métodos bioquímicos más usados son la inmunofluorescencia y el inmunoblotting. El primero resultó ser poco sensible y específico[5] dado que se ha demostrado la positividad de los APA no solo en pacientes con HL o sospecha de HL, sino también en otros con deficiencias hormonales aisladas y con adenomas pituitarios sin enfermedad autoinmune. Ésto podría atribuirse a la utilización de tejidos pituitarios de diferentes especies (bovino, porcino, de rata, fetal humano) por un lado y por otro, a las condiciones en que se realizaron los estudios. Debería utilizarse únicamente tejido pituitario fetal humano para obtener resultados confiables[8].

El inmunoblotting es capaz de reconocer múltiples antígenos en el mismo procedimiento. Se ha utilizado tejido pituitario humano obtenido de autopsias como sustrato, pero es muy difícil estandarizar los resultados. Crock y col., mediante este método ha detectado una proteína de 49 kDa extraída del citoplasma de células pituitarias y ha demostrado que los APA contra esta proteína eran positivos en el 70 % de los pacientes con HL diagnosticada por biopsia pituitaria, en el 55 % de los pacientes con sospecha de HL y en el 20 % de pacientes con tumores pituitarios[13]. Se ha identificado a la proteína de 49 KD como una α-enolasa[14]. Posteriormente, algunos estudios han notado que los anticuerpos anti α-enolasa no eran específicos de HL y podían estar presentes

en otras causas de hipopituitarismo secundario como adenomas hipofisarios[7] y en otras patologías de origen no autoinmune.

Un método alternativo de diagnóstico, el ensayo con radioligando, emplea una proteína recombinante pituitaria específica marcada con 35S. Tanaka y col. lo han utilizado para detectar anticuerpos contra GH y factores específicos de la glándula pituitaria (PGSF) tipo 1 y 2 en pacientes con sospecha de HL por RMN. Éstos resultaron positivos en el 18 % de los pacientes con HL con agrandamiento pituitario, en el 36 % de los individuos con hipopituitarismo sin agrandamiento pituitario y en el 9,7 % de los sujetos con otras enfermedades autoinmunes y fueron negativos en aquellos con adenomas hipofisarios no funcionantes. Debido a ello, se ha sugerido que podrían tener utilidad para orientar el diagnóstico de HL[15].

En pacientes con SPA1 se ha detectado una nueva proteína denominada TDRD 6 (*tudordomain conteining protein 6*). La misma presenta inmunoreactividad en el 49 % de los pacientes con SPA1 y resulta negativa en aquellos con otras enfermedades autoinmunes y en controles sanos[16].

Recientemente Lupi y col. han descubierto dos posibles antígenos de 25-27 kDa: el C14orfl166 (*chromosome 14 open reading frame*) y la somatomamotrofina coriónica. Ambos se han encontrado en títulos más elevados en los pacientes con hipofisitis respecto de los sujetos sanos o con adenoma pituitario. El inmunoblotting presenta mayor sensibilidad y especificidad para su detección que la inmunofluorescencia[17].

En un intento por remedar la hipofisitis linfocitaria en ratas utilizando extractos de adenohipófisis que incluían proteínas citoplasmáticas y de membrana como inductores de respuesta inmune, se ha observado que el principal antígeno responsable de HL se encuentra en el citoplasma de la glándula pituitaria[18].

- Estrógenos y cambios morfológicos pituitarios

La glándula hipofisaria presenta cambios morfológicos durante el embarazo que pueden hacerla más susceptible a los efectos del sistema inmune. Los estrógenos inducen incremento del tamaño glandular por hipertrofia e hiperplasia lactotropa causando mayor liberación antigénica desde la hipófisis y también modifican el patrón de flujo vascular normal provocando una mayor llegada de sangre desde la circulación general[4].

- Interrelación entre el sistema neuroendocrino y el sistema inmune

Tanto el sistema inmune como el neuroendocrino participan en la regulación de la respuesta inmune desencadenada por el estrés. Existe interacción bidireccional entre ambos sistemas. Las señales desde el sitio de inflamación alcanzan el sistema nervioso por medio de la liberación de citoquinas y otros factores mediadores. Éstos inducen en el sistema nervioso central la liberación de neuropéptidos como hormona α melanocito-estimulante (MSH), hormona liberadora de corticotrofina (CRH) y arginina-vasopresina (AVP). AVP y CRH activan el eje hipófiso-adrenal provocando liberación de cortisol. La hipófisis también sintetiza prolactina (PRL) y factor inhibidor de macrófagos (MIF) como agentes proinflamatorios. La MSH y los corticoides tienen acción antiinflamatoria[10].

- La unidad PRL/receptor de PRL y la autoinmunidad

Tanto la PRL de origen pituitario como la del sistema inmune participan en: a) La regulación de IRF1 (*interferon regulatory factor*) y de interferón gamma (IFNγ), b) la respuesta de linfocitos Th1, macrófagos y células dendríticas, c) La diferenciación de células NK (*natural killers*), d) La progresión del ciclo celular y de la apoptosis, e) Aumenta la producción de citoquinas que derivan de Th2.

La actividad predominante, Th1 o Th2, determina el comienzo de un proceso autoinmune específico y su progresión hacia un estadio clínico de enfermedad o no. Cuando PRL activa primariamente a Th1, se exacerba la actividad del proceso autoinmune, mientras que cuando lo hace sobre Th2, el cuadro evoluciona hacia la remisión. Sin embargo, cuando existe un proceso autoinmune mediado por Th2, PRL puede contribuir a la progresión de la enfermedad por sus efectos directos sobre la producción de autoanticuerpos relacionados con este tipo de respuesta. Por otro lado, la relación entre las variantes moleculares de PRL fosforilada/desfosforilada, es estimulante o inmunoreguladora de la respuesta inmune según el estado que prevalezca.

El embarazo se caracteriza por presentar supresión de la inmunidad mediada por células y activación de la inmunidad humoral, compatible con el efecto supresor de los estrógenos sobre la inmunidad mediada por Th1 y células dendríticas y con el efecto

estimulatorio directo a través de PRL sobre Th2 y células B. Esto explicaría la elevada susceptibilidad a enfermedades autoinmunes en la mujer embarazada y en el posparto y, por consiguiente, la mayor prevalencia de HL en estos períodos[7].

IMPLICANCIA DE LOS APA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA HL

Si bien los anticuerpos antipituitarios pueden contribuir al diagnóstico de hipofisitis linfocitaria de origen autoinmune, no existe todavía una recomendación de rutina para su utilización. Los APA no son considerados buenos marcadores de enfermedad debido a las dificultades que presentan los métodos bioquímicos de detección y porque aún no se conoce con certeza los antígenos involucrados. Sin embargo, pueden contribuir como herramienta orientativa y resultan realmente útiles para el diagnóstico en individuos en quienes se sospecha HL. En pacientes con hipopituitarismo selectivo idiopático con RMN normal, títulos elevados de APA generan sospecha de HL activa mientras que, títulos bajos de APA podrían sugerir HL de larga evolución (Figura 2). Del mismo modo, en sujetos con agrandamiento pituitario, la presencia de títulos elevados de anticuerpos sugiere diagnóstico de HL, en tanto que títulos bajos o ausentes son más indicativos de un adenoma pituitario. La ausencia de APA no descarta la patología porque pueden haber estado presentes en el pasado y luego haber descendido y desaparecido al momento del análisis[8].

En aquellos pacientes en los que la RMN no permite definir con exactitud si se trata de una HL o de un adenoma pituitario, los pulsos con altas dosis de metilprednisolona pueden resultar útiles con fines diagnóstico y terapéutico[8].

Betterle y col. sugieren realizar "*screening*" serológico a los pacientes con una enfermedad autoinmune como HL, para descartar la presencia de anticuerpos contra otros órganos[19]. En síndrome poliglandular se ha observado que el riesgo de desarrollar hipopituitarismo en pacientes APA positivos aumenta con una alta concentración plasmática de APA y un patrón de inmunomarcación tipo I (con compromiso de pocas células pituitarias) y por lo tanto será necesario efectuar un seguimiento estricto y a largo plazo en estos pacientes[20].

CONCLUSIÓN

La HL es una enfermedad hipofisaria de origen autoinmune. Afecta generalmente a mujeres embarazadas o en el posparto, aunque también se ha descripto en hombres y en mujeres posmenopáusicas debido probablemente a la mayor sospecha

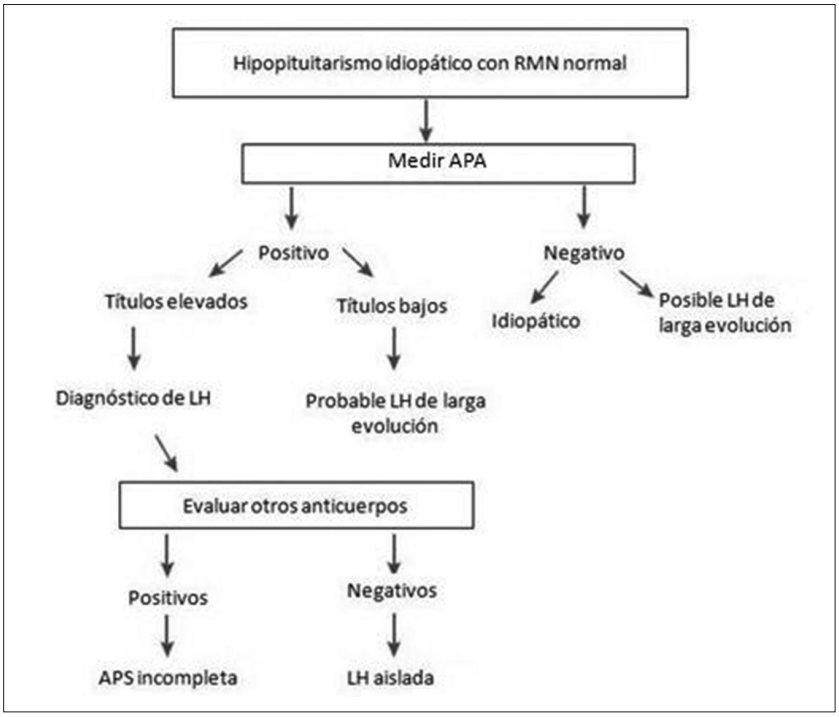

Figura 2. Utilidad de los APA en pacientes con hipopituitarismo idiopático con RMN normal. APA: anticuerpo antiglándula pituitaria; LH: hipofisitis linfocítica; SPA: síndrome poliglandular autoinmune[8].

como consecuencia en el avance de los métodos que sugieren su diagnóstico. Contribuyen al desarrollo de la enfermedad: la predisposición autoinmune y la interacción de diversos factores externos e internos con un medio hormonal adecuado, presencia de diferentes elementos pro y antiinflamatorios y la interrelación de los sistemas nervioso, endocrino e inmune. Así, la presencia de niveles elevados de PRL durante el embarazo y la lactancia, asociado con la PRL de origen leucocitario, favorecen su desarrollo por el efecto estimulatorio que ejercen sobre Th2 y linfocitos B, mientras que el descenso de los niveles de estrógenos en el posparto suprime los niveles de Th1. Por ello, el embarazo y el posparto constituyen estados propensos para la aparición de enfermedades de origen autoinmune.

A pesar de la evidencia real de los APA y los esfuerzos efectuados por encontrar anticuerpos relacionados con la HL con adecuada sensibilidad y especificidad diagnóstica, aún no se ha aclarado su utilidad clínica. Se postula que podrían ser utilizados como marcadores de hipofisitis, aunque no se ha establecido si constituyen la causa de la enfermedad o son simplemente una consecuencia del proceso destructivo hipofisario. En cualquiera de los dos casos, se cree que aportarían un dato clave para su diferenciación con masas hipofisarias de origen no autoinmune.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Beressi N, Beressi JP, Cohen R, Modigliani E.** Lynphocytic Hypophysitis. Annal Medicine Interne 150(3):327-341, 1999
2. **Rumana M, Kirmani A, Khursheed N, Besina S, Khalil M**. Lymphocytic hypophysitis with normal pituitary function mimicking a pituitary adenoma: a case report and review of literature. Clinical Neuropathology 29(1):26-31, 2010
3. **Molitch ME, Gillam MP.** Lymphocytic Hypophysitis. Hormone Research 68(5):145-150, 2007
4. **Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR.** Autoimmune Hypophysitis. Endocrine Review 26:599-614, 2005
5. **Caturegli P.** Autoimmune Hypophysitis: An Underestimated Disease in Search of Its Autoantigen(s). The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 92(6):2038-2040, 2007
6. **Kalra AA, Riel-Romero RMS, Gonzalez-Toledo E.** Lymphocytic Hypophysitis in Children: A Novel Presentation and Literature Review. Journal of Child Neurology 26(1):87-94, 2011
7. **De Bellis A, Ruocco G, Battaglia M, Conte M, Coronella C, Tirelli G** y col. Immunological and Clinical Aspects of Lymphocytic Hypophysitis. Clinical Science 114:413-421, 2008
8. **De Bellis A, Bizzarro A, Bellastella A.** Pituitary Antibodies and Lymphocytic Hypophysitis. Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism 19(1):67-84, 2005
9. **Barker JM, Gottlieb PA, Eisenbarth GS.** The immunoendocrinopathy syndromes. En: Williams Textbook of Endocrinology (11° edición). Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Editorial Saunders Elsevier. Philadelphia, USA. Pag: 1748, 2008
10. **Chikanza IC, Grossman AB.** Reciprocal Interactions Between The Neuroendocrine And Immune Systems During Inflammation. Rheumatic Diseases Clinics of North America 26:693-711, 2000
11. **Mirocha S, Elagin RB, Salamat S, Jaume JC.** T regulatory cells distinguish two types of primary hypophysitis. Clinical and Experimental Immunology 155:403-411, 2008
12. **Jabre A, Rosales R, Reed JE, Spatz EL.** Lymphocytic hypophysitis. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 63:672-673, 1997
13. **Crock P.** Cytosolic Autoantigens in Lymphocytic Hypophysitis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 83:609-618, 1998
14. **O'Dwyer DT, Smith AI, Matthew ML.** Identification Of The 49-Kda Auoantigen Associated With Lymphocytic Hypophysitis As A-Enolase. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 87:752-757, 2002
15. **Tanaka S, Tatsumi K, Kimura M, Takano T, Murakami Y, Takao T, Hashimoto K, Kato Y, Amino N.** Detection Of Autoantibodies Against The Pituitary-Specific Proteins In Patients With Lymphocytic Hypophysitis. European Journal of Endocrinology 147:767-775, 2002
16. **Bensing S, Fetissov SO, Mulder J, Perheentupa J, Gustafsson J, Husebye ES, Oscarson M, Ekwall O, Crock P, Hokfelt T, Hulting A, Kampe O.** Pituitary Autoantibodies In Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 104(3):949-954, 2007
17. **Lupi I, Broman KW, Tzou SC, Gutenberg A, Martino E and Caturegli P.** Novel Autoantigens in Autoimmune Hypophysitis. Clinical Endocrinology 69:269-278, 2008
18. **Tzou SC, Lupi I, Landek M, Gutenberg A, Tzou YM, Kimura H** y col. Autoimmune Hypophysitis of SJL Mice: Clinical Insights from a New Animal Model. Endocrinology 149(7):3461-3469, 2008
19. **Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R.** Autoimmune Adrenal Insufficiency and Autoimmune Polyendocrine Syndromes: Autoantibodies, Autoantigens, and their Applicability in Diagnosis and Disease Prediction. Endocrine Reviews 23:327-364, 2002
20. **Bellastella G, Rotondi M, Pane E, Dello Iacovo A, Pirali B, Dalla Mora L, Falorni A, Sinisi A, Bizzarro A, Colao A, Chiouato L, De Bellis A.** Predictive Role of the Immunostaining Pattern of Immunofluorescence and the Titers of Antipituitary Antibodies at Presentation for the Occurrence of Autoimmune Hypopituitarism in Patients with Autoimmune Polyendocrine Syndromes over a Five-Year Follow-Up. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 95(8):3750-3757, 2010