

## LE IPOFISITI

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

### Epidemiologia, eziologia e inquadramento anatomo-clinico

L'ipofisite è un'**infiammazione cronica dell'ipofisi**. Si tratta di un evento raro nella pratica clinica, ma che può porre problemi di diagnosi differenziale con lesioni ben più frequenti.

Nella maggior parte dei casi l'**eziologia** non è nota (ipofisite primaria o idiopatica), mentre in rarissimi casi può essere individuata la causa scatenante (ipofisite secondaria), come reazione infiammatoria locale nell'ambito di lesioni circostanti a estrinsecazione sistemica (istiocitosi a cellule di Langerhans, sarcoidosi, tubercolosi, ...) o come effetto di trattamenti farmacologici (impiego di immuno-stimolatori specifici in pazienti con melanoma o altre neoplasie in stadio avanzato).

L'**ipofisite primaria** è un'entità rara, con incidenza annuale di 1:9.000.000 (casi con conferma istologica), che aumenta (2.4/10.000.000) se si considerano anche i casi senza conferma istologica. La prevalenza in casistiche chirurgiche è di 0.2-0.8%.

Numerose evidenze suggeriscono una **patogenesi autoimmune** dell'ipofisite primaria: l'associazione con altre malattie autoimmuni, dati sperimentali, l'associazione con la gravidanza.

Sono state finora identificate cinque **varianti istopatologiche**:

1. ipofisite **linfocitaria**: è la più frequente (55-60% dei casi), caratterizzata da infiltrato di T-linfociti e B-linfociti, che in qualche caso si organizza in follicoli linfoidi. Inizialmente considerata come entità strettamente correlata alla gravidanza, è stata in seguito segnalata anche negli uomini e in donne senza legame con lo stato gravidico;
2. ipofisite **granulomatosa** (15% sul totale dei casi pubblicati): si compone di cellule giganti multinucleate e granulomi con istiociti epitelioidi.

Negli ultimi 25 anni sono state identificate altre 3 varianti:

3. ipofisite **xantomatosa**, caratterizzata da un infiltrato di istiociti schiumosi senza granulomi;
4. ipofisite **necrotizzante**, in cui la necrosi che coinvolge il parenchima ipofisario è circondata da un alone di linfociti, plasmacellule e scarsi eosinofili;
5. ipofisite **IgG4-relata**: si inserisce nell'ampio spettro delle malattie IgG4-relate, in cui numerose plasmacellule infiltrano l'ipofisi e/o il peduncolo. A differenza di tutti gli altri istotipi – che prediligono il genere femminile, con un rapporto femmine:maschi pari a 3:1 - l'ipofisite IgG4-relata non sembra presentare una netta prevalenza di genere. Tende a colpire maggiormente – ma non esclusivamente - la 6°-7° decade, mentre le altre forme d'ipofisite primaria si distribuiscono principalmente nella 3°-5° decade, ma con un ampio ventaglio nell'età di presentazione (16-81 anni).

L'**ipofisite secondaria**, in particolare la forma secondaria **all'impiego di farmaci**, è divenuta oggetto di crescente interesse scientifico negli ultimi 10-15 anni, dopo le prime descrizioni in pazienti con melanoma in terapia con ipilimumab, un anticorpo monoclonale bloccante l'antigene-4 associato ai linfociti T-citotossici (CTLA-4) e, conseguentemente, in grado di stimolare il sistema immunitario a riconoscere e reagire contro le cellule del melanoma. La probabilità di sviluppare l'ipofisite in pazienti con melanoma avanzato trattato con ipilimumab è abbastanza elevata (3-11%). Recentemente, casi simili sono stati riportati anche in pazienti con altri tipi di neoplasie maligne in fase avanzata (carcinoma renale, prostatico, pancreatico, polmonare a piccole cellule, linfoma non-Hodgkin) trattati con ipilimumab o altri anticorpi bloccanti CTLA-4. Anche farmaci anti-neoplastici che inibiscono la proteina-1 legata alla morte cellulare programmata (PD1) o al suo ligando (PD-L1) sono in grado d'indurre ipofisite con un meccanismo analogo. Ipofisite da farmaci è stata segnalata anche in pazienti affetti da malattie autoimmuni e trattati con farmaci immuno-modulatori: interferone alfa (da solo o in associazione con ribavirina), infliximab, rituximab.



L'ipofisite può essere classificata, oltre che per l'eziologia, anche per la **sede anatomica** di maggiore coinvolgimento sulla base delle immagini alla RM:

- adenoipofisite, nel caso sia il lobo anteriore quello maggiormente coinvolto;
- infundibulo-neuroipofisite, nel caso siano interessati il peduncolo e il lobo posteriore;
- panipofisite, quando sono coinvolti tutta la ghiandola e il peduncolo.

### Quadro clinico

La **presentazione** clinica è assai variabile e **dipende da diversi fattori**:

- estensione del processo infiammatorio;
- velocità di espansione del tessuto infiammatorio all'interno della ghiandola e, soprattutto, sulla meninge che riveste il diaframma sellare;
- effetto compressivo sulle strutture adiacenti;
- tipo di danno tissutale indotto dall'infiltrato infiammatorio – essendo maggiormente aggressive le rare forme necrotizzanti e granulomatose.

Complessivamente, in ordine decrescente di frequenza, i **sintomi/segni** con cui il paziente si presenta all'osservazione clinica sono:

1. ipopituitarismo anteriore (65-70%);
2. cefalea (45-55%), spesso subentrante come intensità, talora particolarmente intensa e associata a nausea e vomito, ma quasi mai acuta come nell'apoplessia ipofisaria;
3. diabete insipido (32-50%);
4. disturbi visivi (30-33%).

La **durata della sintomatologia** è anch'essa assai variabile. In generale, nel caso dell'adenoipofisite linfocitaria la sintomatologia si esaurisce più rapidamente nella forma associata alla gravidanza (5-24 mesi) rispetto a quella non associata alla gravidanza (5-36 mesi). Nelle rare forme granulomatose/necrotizzanti, il danno è spesso permanente. Nelle forme secondarie a farmaci, la durata della sintomatologia dipende da quella del trattamento e spesso recede con l'interruzione del farmaco.

### Diagnosi

Nell'ultimo decennio è andato progressivamente riducendosi il ricorso alla chirurgia nel sospetto d'ipofisite. Ne consegue che è divenuta sempre meno frequente anche la precisa diagnosi istopatologica.

Nei casi d'ipofisite senza conferma istopatologica, la diagnosi si basa sul quadro clinico all'esordio e sull'aspetto neuroradiologico alla **RM**:

- coinvolgimento assai frequente del peduncolo ipofisario, che appare molto spesso ispessito;
- incremento dimensionale dell'ipofisi, che assume spesso il caratteristico aspetto "a tenda" in sezione coronale;
- ipointensità centrale dopo gadolinio nelle immagini T1-pesate;
- perdita del normale segnale di iperintensità dell'ipofisi posteriore prima della somministrazione di gadolinio.

La **diagnosi differenziale** con l'apoplessia ipofisaria subacuta può non essere immediata in alcuni casi con sintomatologia intensa (cefalea, disturbi visivi, ...); altri casi, paucisintomatici, devono essere differenziati rispetto ad altre lesioni sellari non-secernenti.

### Terapia

La **decompressione chirurgica** per via trans-sfenoidale della massa sellare è oggi **riservata ai casi intensamente sintomatici** (cefalea intensa, disturbi visivi). Nell'ultimo decennio questo approccio si è ridotto, anche per il contemporaneo incremento delle forme secondarie all'uso di farmaci anti-neoplastici (ipilimumab, ...), che rispondono spesso favorevolmente alla cessazione del farmaco responsabile dell'innescamento del processo infiammatorio a carico dell'ipofisi.

In caso d'ipopituitarismo anteriore e/o diabete insipido, la **terapia ormonale sostitutiva** va introdotta alle dosi convenzionali, finché persiste lo stato d'ipopituitarismo e/o diabete insipido.

L'impiego di **glucocorticoidi** continua a essere il trattamento di prima linea più impiegato nel sospetto d'ipofisite autoimmune linfocitaria, nonostante manchino studi controllati. In letteratura sono stati proposti numerosi schemi (prednisone 20-60 mg/die; metilprednisolone 120 mg/die per 2 settimane, ecc). In generale, la probabilità di migliorare il quadro neuroradiologico e la funzione ipofisaria con l'uso di glucocorticoidi supera abbondantemente il 50%, ma la probabilità di recidiva è molto elevata. Alcuni studi retrospettivi recenti indicano che circa i due terzi dei pazienti con ipofisite autoimmune possono migliorare spontaneamente. Esistono anche alcune evidenze che individuano nel diabete insipido un fattore sfavorevole alla risposta alla terapia con glucocorticoidi nell'ipofisite primaria.

Altri agenti **immuno-soppressivi** oltre ai glucocorticoidi (azatioprina, methotrexate, rituximab) sono stati utilizzati sporadicamente, ma tuttora non è possibile trarre conclusioni sulla loro reale efficacia.

La **radioterapia** non ha trovato largo impiego nell'ipofisite e sono stati riportati solamente alcuni casi sporadici, in cui il trattamento radiante era stato proposto per scarsa/nulla risposta alla terapia con glucocorticoidi e/o alla neurochirurgia.

Nel complesso, queste incertezze hanno indotto alcuni autori a proporre solamente la terapia ormonale di supporto nei casi che non presentano segni compressivi locali evidenti.

#### **Bibliografia**

1. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, et al. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev* [2005, 26: 599-614](#).
2. Guaraldi F, Giordano R, Grottoli S, et al. Pituitary autoimmunity. *Front Horm Res* [2017, 48: 48-68](#).
3. Honneger J, Schlaffer S, Menzel C, et al. Diagnosis of primary hypophysitis in Germany. *J Clin Endocrinol Matab* [2015, 100: 3841-9](#).
4. Iglesias P. Cancer immunotherapy-induced endocrinopathies: clinical behavior and therapeutic approach. *Eur J Intern Med* [2017, DOI: 10.1016/j.ejim2017.08.019](#).
5. Lupi I, Cosottini M, Caturegli P, et al. Diabetes insipidus is an unfavorable prognostic factor for response to glucocorticoids in patients with autoimmune hypophysitis. *Eur J Endocrinol* [2017, 177: 127-35](#).
6. Chiloiro S, Giampietro A, De Marinis L. Ipofisiti. [Endowiki](#).