

## Un caso atipico di ipofisite tubercolare

### INTRODUZIONE

La tubercolosi è una rara causa di ipofisite secondaria. I tubercolomi intra-cranici rappresentano, infatti, lo 0.15-5% delle lesioni intra-craniche occupanti spazio e di queste solo l'1% interessa la regione ipotalamo-ipofisaria (1). Il caso clinico qui presentato è peculiare, sia in relazione alla rarità della patologia sospettata, sia in relazione alla presentazione clinica e ai dati laboratoristici e strumentali riscontrati durante l'iter diagnostico.

### PRESENTAZIONE DEL CASO

Un uomo di 69 anni accede in PS per episodio sincopale caratterizzato da capogiri, offuscamento visivo, astenia generalizzata e perdita di coscienza, con pronta ripresa con il decubito supino. In tale occasione riferisce frequenti episodi negli ultimi due mesi caratterizzati da brividi scuotenti.

In anamnesi fibrillazione atriale e familiarità per carcinoma del colon, con regolare *follow-up*.

Vengono eseguiti esami ematochimici, TC cerebrale senza MdC e Rx del torace: eccetto il rialzo degli indici di flogosi (PCR 3.8 mg/dL, VES 24 mm/h), gli esami risultano nei limiti di norma. In seguito a nuovo episodio sincopale, si decide il ricovero in ambiente internistico per approfondimento diagnostico.

### INDAGINI DIAGNOSTICHE

Durante il ricovero per la comparsa di ipertensione in assenza di richiami d'organo viene eseguito *screening* infettivologico, con riscontro di positività al test di Mantoux. La successiva dimostrazione alla TC del torace di conglomerato linfonodale calcifico di 33 mm all'ilo polmonare destro e di Quantiferon positivo suggeriscono la diagnosi di tubercolosi attiva, da confermare con metodica molecolare (PCR) o esame colturale sul liquido di lavaggio bronco-alveolare (BAL).

A distanza di circa tre settimane dall'accesso in PS, il paziente lamenta insorgenza di disturbi del *visus*. Si reperta ptosi completa in OS e incostante diplopia dello sguardo verso l'alto, verso il basso e verso destra, compatibili con *deficit* del III nervo cranico di sinistra.

Viene eseguita una RM encefalo con Gd, che documenta la presenza di una lesione, vivacemente potenziata dopo somministrazione del MdC, che occupa l'*aditus* sellare e si estende cranialmente lungo il peduncolo, sino a costituire una nodularità che impegna il recesso infundibolare del III ventricolo. Inoltre, a livello della sostanza bianca peri-ventricolare in sede retro-lenticolare sinistra viene evidenziata una nodularità < 1 cm, associata a modesto edema peri-focale (fig 1). Nonostante il quadro appaia di difficile interpretazione, si propende, in prima ipotesi, per lesioni di tipo flogistico-granulomatoso (sarcoidosi vs tubercolosi).

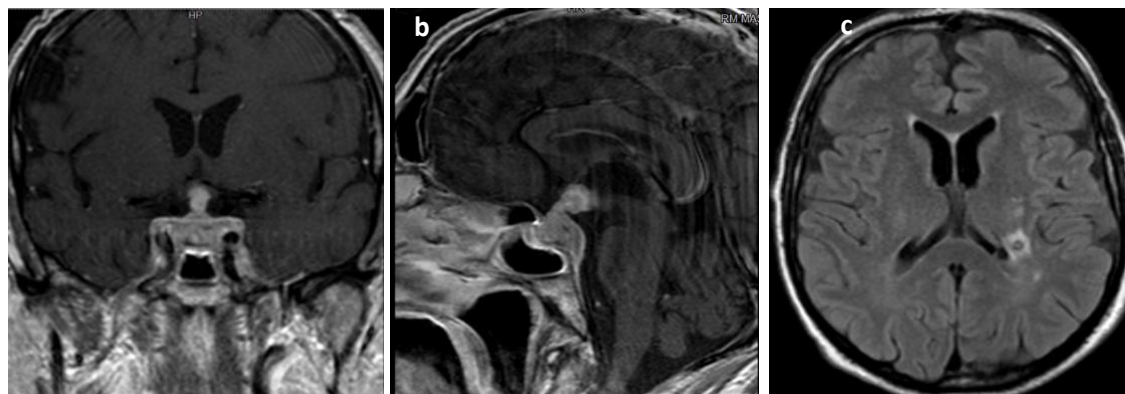


Figura 1. RM encefalo con mdc alla diagnosi: sezione coronale (a) e sagittale (b) in T1, sezione assiale FLAIR (c).



La successiva valutazione endocrinologica evidenzia un quadro di panipopituitarismo (cortisolo < 0.8 µg/dL, ACTH 2.5 pg/mL, TSH 0.19 mUI/L, fT4 6.39 pmol/L, LH 0.02 UI/L, testosterone 0.34 nmol/L, PRL < 12.6 mUI/L), confermato clinicamente dal paziente, che riferisce importante astenia negli ultimi mesi e disfunzione erettile da circa due anni.

Dal punto di vista infettivologico, risulta negativa la ricerca del *Mycobacterium Tuberculosis* (BK), sia con colorazione specifica (Ziehl-Neelsen) che con metodica molecolare su campioni di BAL e liquor. La PET con <sup>18</sup>F-FDG mostra, invece, significativa ipercaptazione del radio-farmaco, compatibile con focolai flogistici attivi, a livello dei linfonodi dell'ilo polmonare di destra, anteriormente ai somi di D4, D5, D6, D8 e D9 e in corrispondenza della nota lesione ipotalamo-ipofisaria.

A completamento diagnostico viene eseguita biopsia per via trans-sfenoidale della lesione sellare. L'esame istologico mostra flogosi cronica linfo-plasmocellulare, con sporadici focolai necrotici e alcuni elementi giganto-cellulari, ma non si evidenziano microrganismi; pertanto, si conclude per ipofisite cronica non altrimenti specificata.

Il caso viene discusso in sede multi-disciplinare e, nonostante la negatività della ricerca del BK sui campioni analizzati, per il complesso dei dati clinici, laboratoristici e strumentali si conclude per una diagnosi di tubercolosi attiva con secondarismi a livello osseo e ipotalamo-ipofisario e vengono definite le strategie terapeutiche.

## TRATTAMENTO

Viene iniziata terapia sostitutiva specifica per i deficit ipofisari riscontrati e terapia anti-tubercolare secondo il protocollo per le forme con localizzazione a livello cerebrale: induzione per 2 mesi con isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etambutolo; mantenimento per i successivi 10 mesi con isoniazide e rifampicina.

## ESITO E FOLLOW-UP

Il paziente riferisce risoluzione della diplopia in seguito all'esecuzione della biopsia e miglioramento della sintomatologia soggettiva in seguito all'inizio della terapia ormonale sostitutiva.

A distanza di due mesi dall'esecuzione della biopsia e dall'avvio della terapia anti-tubercolare viene eseguita RM encefalo di controllo, con netta riduzione dell'arricchimento contrastografico delle note lesioni a livello della regione ipotalamo-ipofisaria e riduzione dimensionale della lesione a livello della sostanza bianca periventricolare sinistra (fig 2).

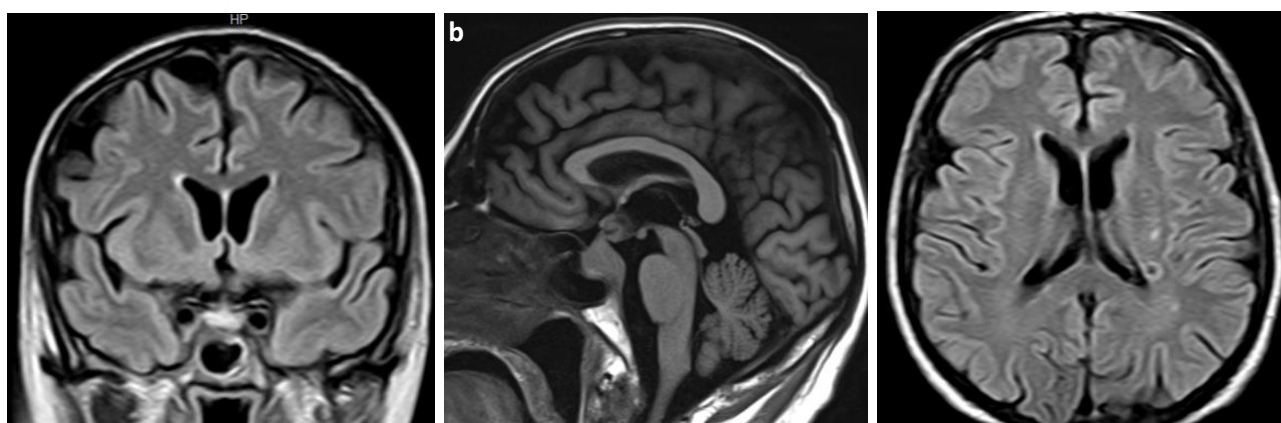


Figura 2. RM encefalo con MdC a 2 mesi: sezioni coronale FLAIR (a), sagittale T1 (b) e assiale FLAIR (c)

A distanza di un anno viene eseguita una nuova PET con <sup>18</sup>F-FDG, che mostra significativa riduzione della captazione del radio-farmaco a livello delle note lesioni polmonari, ossee e ipotalamo-ipofisarie. In considerazione della sostanziale stabilità del quadro clinico e radiologico, la patologia infettiva viene considerata in remissione e viene sospesa la terapia anti-tubercolare. Il paziente prosegue la terapia ormonale sostitutiva con regolari controlli endocrinologici.

## DISCUSSIONE

In letteratura sono riportati circa 80 casi di ipofisite tubercolare. Dall'analisi di tali casi emerge come il sintomo più frequente sia la cefalea, seguita dai disturbi visivi (nella maggior parte dei casi per compressione del chiasma ottico), mentre risulta esiguo il numero di casi con coinvolgimento dei nervi cranici del seno cavernoso. Le disfunzioni endocrine più frequentemente riscontrate sono ipogonadismo e iposurrenalismo, mentre più rara risulta la condizione di panipopituitarismo (1).

La diagnosi può essere facilitata in presenza di segni e sintomi da coinvolgimento polmonare o sistemico, ma **solo il 30% dei casi di ipofisite tubercolare ha una storia progressiva o concomitante di tubercolosi extra-sellare** (2).

Nel caso clinico presentato l'ipofisite tubercolare ha portato il paziente alla nostra attenzione solo quando l'estensione del processo patologico ha coinvolto il III nervo cranico e l'intera ipofisi, manifestandosi con diplopia e panipopituitarismo, ma verosimilmente si trattava di un processo di lunga data, come evidenziato dalla presenza di sintomi compatibili con ipogonadismo già da due anni.

I dati laboratoristici e le caratteristiche radiologiche hanno guidato il sospetto diagnostico. L'ispessimento, la nodularità e la presa di contrasto del peduncolo ipofisario riscontrati alla RM sono considerati, infatti, suggestivi di ipofisite e descritti in quasi tutti i casi di ipofisite tubercolare. Altri reperti, invece, quali l'iso/ipointensità in T1 e l'iperintensità in T2 e l'estensione sovra/parasellare sono considerati caratteristici ma non specifici, in quanto riscontrabili in altre condizioni, quali gli adenomi ipofisari o altre lesioni granulomatose (3).

L'approccio trans-sfenoidale può essere risolutivo, sia dal punto di vista terapeutico, se presenti sintomi da compressione, sia dal punto di vista diagnostico, consentendo l'analisi isto-patologica. A tal proposito, è importante sottolineare come **la ricerca del BK a livello ipofisario mediante colorazioni specifiche e/o PCR risulti spesso negativa** (3), come nel caso analizzato.

In questo caso i sintomi aspecifici all'esordio, il quadro dissimile dalla maggior parte dei casi presentati in letteratura e la negatività della ricerca del BK sui campioni analizzati hanno contribuito al ritardo diagnostico. Tuttavia, la diagnosi di ipofisite è spesso di esclusione e l'identificazione della specifica causa sottostante può risultare difficile. Nel caso analizzato solo la risposta alla terapia anti-tubercolare, con netta riduzione delle lesioni sia a livello ipofisario sia a livello sistemico, ha definitivamente confermato la diagnosi.

## TAKE HOME MESSAGE

Nonostante sia un'entità rara, è importante considerare l'ipofisite tubercolare nella diagnosi differenziale dei pazienti con lesioni ipofisarie, in quanto il tempestivo riconoscimento e l'inizio precoce della terapia antimicobatterica possono evitare disfunzioni endocrine permanenti (4).

**CONFLITTO DI INTERESSI:** gli autori non hanno conflitti di interessi.

**CONSENSO INFORMATO:** è stato ottenuto dal paziente il consenso informato scritto per la pubblicazione di questo articolo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Furtado SV, Venkatesh PK, Ghosal N, Hegde AS. Isolated sellar tuberculoma presenting with panhypopituitarism: clinical, diagnostic considerations and literature review. *Neurol Sci* [2011, 32: 301-4](#).
2. Sunil K, Menon R, Goel N, et al. Pituitary tuberculosis. *J Assoc Physicians India* [2007, 55: 453-6](#).
3. Prabha BB, Rangachari V, Subramaniam V, et al. Pituitary tuberculoma masquerading as a pituitary adenoma: interesting case report and review of literature. *Asian J Neurosurg* [2021, 16: 141-3](#).
4. Tanimoto K, Imbe A, Shishikura K, et al. Reversible hypopituitarism with pituitary tuberculoma. *Intern Med* [2015, 54: 1247-51](#).