

CASO CLÍNICO

ACTA MÉDICA PORTUGUESA 2003; 16: 459-464

HIPOFISITE AUTO-IMUNE ou LINFOCÍTICA

ISABEL PAIVA, LEONOR GOMES, CRISTINA RIBEIRO, MANUELA CARVALHEIRO, M.M.A. RUAS
Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo. Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO/SUMMARY

Entidade descrita pela primeira vez em 1962, resulta da infiltração linfoplasmocítica da hipófise. O diagnóstico é histológico, sendo suspeitado clinicamente quando há hipopituitarismo de rápida instalação (particularmente insuficiência suprarrenal), sobretudo em caso de mulher em peri-parto ou doente com patologia auto-imune. Em 80% dos casos a imagiologia hipofisária mostra uma massa selar. O envolvimento neuro-hipofisário é de reconhecimento mais recente. A ausência de teste diagnóstico serológico torna desconhecida a prevalência. Os défices funcionais mantêm-se frequentemente após a resolução do fenómeno inflamatório, não sendo a situação endócrina final alterada por fármacos (bromocriptina ou corticosteroides) ou cirurgia. Esta só é indicada para descompressão das estruturas vizinhas, após ineficácia da corticoterapia. Os casos de mortalidade resultaram de insuficiência suprarrenal não compensada. Descreve-se um caso de provável hipofisite linfocítica, numa puérpera associando depressão, doença de Graves, hiperprolactinemia e defice de ACTH, com hipófise imagiológicamente normal. Foi tratada medicamente tendo havido recuperação do quadro psiquiátrico, melhoria do hipertiroidismo, normalização da prolactinemia, mas persistência do défice de ACTH.

Palavras-Chave: Hipofisite linfocítica; Endocrinopatias autoimunes; Insuficiência hipofisária; Diabetes insípida

**AUTOIMMUNE HYPOPHYSITIS or
LYMPHOCYTIC HYPOPHYSITIS**

This entity, due to the pituitary lymphoplasmacytic infiltrate, was described for the first time in 1962. The clinical suspicion relies on a rapidly progressing hypopituitarism, particularly with adrenal involvement, affecting women in the peripartum period or patients with previously recognized autoimmune disease. Diabetes insipidus is also often reported. A selar mass is found in 80% of cases. The diagnosis is confirmed by histology, due to the absence of a specific serological test. The endocrine deficiencies are frequently definitive. Corticotherapy is usually effective in reducing neurological symptoms due to pituitary enlargement, and frequently allows to avoid surgery. The disease-related deaths were due to acute adrenal insufficiency or ineffectively treated hypopituitarism. We are reporting a clinical case of probable lymphocytic hypophysitis in the early post partum of a woman with depression and Graves disease. She has hyperprolactinemia and ACTH deficiency, without pituitary changes in the magnetic resonance imaging. She was treated and her depression and hyperthyroidism were relieved. Hyperprolactinemia recovered spontaneously but she still needs glucocorticoid substitution.

Key-words: Lymphocytic hypophysitis; Pituitary insufficiency; Autoimmune endocrinopathies; Diabetes insipidus

INTRODUÇÃO

A primeira descrição do envolvimento da hipófise num processo auto-imune foi feita em 1962 por Goudie e Pinkerton¹, numa mulher de 22 anos falecida em insuficiência supra-renal seis meses após o parto, e que tinha simultaneamente uma tiroidite de Hashimoto. Desde essa data e até 1998 foram publicados cerca de 145 casos², sendo nalguns (cerca de 24) o diagnóstico baseado em critérios clínicos sem confirmação histológica. Os avanços da tecnologia laboratorial têm motivado a procura de anticorpos séricos com especificidade e sensibilidade suficientes para apoiar o diagnóstico, ultrapassando a necessidade de efectuar biopsias para a sua confirmação. No entanto, os testes baseados na fixação do complemento³ ou em imunofluorescência⁴ não permitiram sensibilidade e especificidade aceitáveis. A referência recente à utilização de técnicas de *immunoblotting*, tentando identificar as proteínas alvo do fenómeno auto-imune^{5,6}, parecem ser mais promissoras.

A imagiologia actual, através da ressonância magnética (RM), tem condições de resolução suficientes para visualizar alterações morfológicas da hipófise bem como a sua evolução. A maior parte das situações de hipofisite descritas surgem como lesões hipofisárias ocupando espaço (cerca de 80% dos casos) de aspecto regular e simétrico, empurrando frequentemente o quiasma (em 64% dos casos). São caracterizadas por um sinal iso-intenso com a substância cinzenta, e com um reforço anormal da duramater⁷, sendo frequentemente colocado o diagnóstico de adenoma hipofisário. No entanto, a coexistência de insuficiência ante-hipofisária (pouco habitual neste tipo de patologias) e a sua evolução rápida, assim como a associação a gravidez ou a doenças auto-imunes, sugere a hipótese diagnóstica de HL. A existência de diabetes insípida (associada a perda do brilho característico da neuro-hipófise na RM e espessamento da haste pituitária) referida em 15 a 20% dos casos, é considerada como sendo devida ao envolvimento directo da neuro-hipófise no processo inflamatório^{8,9}. Pode inclusivamente, ser a única expressão clínica da entidade¹⁰.

O reconhecimento do carácter frequentemente auto-resolutivo da hipertrofia hipofisária (eventualmente evoluindo para atrofia por fibrose) assim como a discussão quanto ao benefício decorrente da utilização de fármacos (bromocriptina e corticosteroides) na resolução definitiva do quadro clínico, tem levado a maior parte dos autores a recomendarem sobretudo atitudes de vigilância e substituição terapêutica dos sectores ante-hipofisários insuficientes.

O êxito da utilização de corticosteroides na redução

dos fenómenos compressivos e na recuperação funcional ante-hipofisária (pese embora a re-instalação da situação após a suspensão da terapêutica num caso descrito por Beressi²) reforça a noção prévia de que a abordagem cirúrgica só se justifica como manobra de descompressão em situações de risco neurológico¹¹.

A ausência de marcadores serológicos fiáveis, e a descrição de doentes com expressão clínica diferente da inicialmente padronizada, leva a que a prevalência efectiva desta entidade se mantenha desconhecida.

Expressão Clínica, Laboratorial e Imagiológica:

Sob o ponto de vista clínico, a casuística descrita tem a particularidade de apontar para o sexo feminino em cerca de 90% dos casos. A idade média é de cerca de 30 anos, e diz respeito sobretudo a situações relacionadas com a gravidez e o pós-parto (2/3 dos casos estão nos dois últimos trimestres da gravidez, ou nos primeiros 6 meses pós-parto). Nos 10% de casos descritos em homens, a idade média ronda os 40 anos.

A sintomatologia apresentada é em 60% dos casos devida ao *efeito de massa* de uma hipófise subitamente aumentada de volume: cefaleias ou alterações campimétricas. O rebato endócrino ante-hipofisário, diz respeito a valores de prolactina elevados em 40% dos casos e a défices hormonais (eventualmente isolados de ACTH e TSH) em 65% dos casos.

Nos casos de hiperprolactinemia caracteriza-se por apresentar valores moderados (geralmente inferiores a 100 ng/ml) e uma resposta diminuída à terapêutica médica com bromocriptina. É difícil a interpretação deste dado em mulher grávida ou no pós-parto. A sua origem é controversa, sendo sugeridos como mecanismo etiopatogénico: a compressão da haste pituitária, alterações dos receptores dopami-nérgicos pelo processo inflamatório, a existência de anticorpos estimulantes da sua secreção, ou a sua libertação secundária à destruição das células lactótrofas. Quando há valores baixos de PRL verifica-se incapacidade de aleitamento das puérperas⁵, podendo pôr-se o diagnóstico diferencial com síndrome de Sheehan.

Já a falência ante-hipofisária, envolvendo em geral a ACTH (que pode ser mesmo a única hormona deficitária) justifica o eventual diagnóstico diferencial com adenoma. No entanto, nos casos de adenomas, a falência da ACTH é geralmente tardia em relação às restantes linhas, e a evolução do quadro mais lenta, podendo estes factos reforçar a hipótese diagnóstica de hipofisite. A lesão preferencial dos corticotrofos é dificilmente explicada por fenómenos compressivos devidos ao volume da massa hipofisária, podendo mais logicamente ser atribuída à destruição se-

lectiva por processo auto-imune dirigido a antígenos próprios destas células¹².

O envolvimento da hipófise posterior também tem sido referido, embora numa percentagem menor de doentes: cerca de 20%. O aparecimento de diabetes insípida pode ser associado às alterações hormonais já descritas, mas também pode surgir isoladamente^{8,13}.

A existência simultânea de doença auto-imune (endócrina ou não)¹⁴⁻¹⁸ é descrita em 25% dos casos, contribuindo para a suspeita do diagnóstico. Para vários autores, a HL faz parte da síndrome poliglandular auto-imune tipo 1¹⁹.

Sob o ponto de vista imagiológico, poderá ser evidente uma expansão hipofisária supra-selar significativa (nos doentes com sintomatologia sugestiva) geralmente simétrica, mas eventualmente com invasão das estruturas latero-selares⁷; porém, hipófises com volume normal ou só ligeiramente aumentado são compatíveis com o diagnóstico, havendo até referência a um caso⁸ de aracnoidocelo intrasselar, consequência da instituição de fibrose após a resolução do processo inflamatório.

O envolvimento da neuro-hipófise pelo processo inflamatório traduz-se por compressão desta estrutura, podendo atingir unicamente a haste. Caracteriza-se imagiológicamente pelo seu espessamento, com perda do brilho característico em RM. Recentemente Beressi² discute a possibilidade de processos auto-ímmunes distintos, envolvendo respectivamente a adeno- e a neuro-hipófise, sendo aventada a existência duma segunda entidade: a infundíbulo-neuro-hipofisite.

Características Histológicas e Critérios de Diagnóstico:

A dificuldade técnica do doseamento dos anticorpos circulantes ante-hipofisários, e o facto da correlação entre estes valores e a expressividade clínica da entidade não ser constante, fazem com que a sua utilidade para o diagnóstico definitivo seja reduzida, continuando este a basear-se no estudo histológico hipofisário. Ainda assim, 102 dos 145 casos descritos na literatura foram-no depois de 1990, sugerindo um progressivo reconhecimento desta entidade. A hipótese de utilização de técnicas de *immunoblotting*, com boa correlação clínica, leva-nos a ter a esperança de vir a dispor brevemente de melhores métodos de diagnóstico.

As alterações histológicas típicas são bem conhecidas: infiltrado linfocitário extenso, com folículos linfoides e centros germinativos envolvendo a adeno-hipófise. A existência de populações linfocitárias policlonais afasta a possibilidade de se tratar de situação linfomatososa, assim

como a inexistência de granulomas exclui o diagnóstico de hipofisite granulomatosa. No entanto, o envolvimento pode não ser uniforme em toda a glândula, podendo existir áreas íntegras, com estrutura reticular conservada e células imuno-histoquimicamente positivas para as hormonas normalmente produzidas. As áreas envolvidas são caracterizadas por graus variáveis de destruição das células e da estrutura reticulínica.

Abordagem Terapêutica e Prognóstico:

Os cerca de 20 casos fatais referenciados na literatura, resultaram de situações de insuficiência supra-renal secundária não compensadas, quase sempre em mulheres grávidas ou no puerpério imediato^{9, 20}. Nos casos de sobrevida, a evolução caracterizou-se pela auto-resolução da situação inflamatória, com redução de volume das estruturas envolvidas. O diagnóstico e correcção atempados das insuficiências hipofisárias, permitiram o reconhecimento de alguns casos caracterizados por défices transitórios.

Dado que a evolução natural desta situação se faz no sentido da redução de volume da massa hipofisária, a abordagem clínica deverá ser de substituição das hormonas envolvidas e vigilância do envolvimento neurológico.

Nos casos de expansão supra-selar acentuada, com fenómenos compressivos significativos, a utilização de bromocriptina e corticosteroides é explicada pela tentativa de redução do volume dos lactótrofos normais (*shrinkage*) pela bromocriptina, ou do processo inflamatório pelos corticosteroides.

A escassa eficácia da bromocriptina na redução dos valores de PRL é um dos sinais que nos pode alertar para esta hipótese de diagnóstico. Também a sua importância na redução de volume hipofisária é questionada, embora sejam referidos alguns casos de melhoria das condições oftalmológicas (campos e acuidade visual) após a sua utilização^{9, 11}. Ainda assim, o carácter definitivo da sua influência na evolução clínica, nomeadamente na persistência dos défices hormonais, é muito questionado.

Já os corticosteróides parecem ser mais úteis^{2, 21, 22}, mesmo que a sua eficácia no que refere à situação endócrina final continue controversa: o efeito positivo na recuperação funcional da adenohipófise deixou em alguns casos de se verificar pouco depois da sua suspensão. No que refere aos sintomas neurológicos motivados por compressão ou invasão neurológica já esta incerteza se não verifica, tendo permitido em vários casos evitar a cirurgia de descompressão hipofisária. Esta abordagem fica assim como última hipótese nos doentes em que não houve resposta à corticoterapia, permitindo também a confirmação

do diagnóstico. No entanto, esta abordagem também não é isenta de riscos, uma vez que nalguns casos em que foi tentada a remoção total da massa, se verificou um agravamento da situação oftalmológica e da insuficiência antehipofisária²⁰, por aderência do tecido hipofisário fibroso às estruturas envolventes.

Assim, tendo em conta a possibilidade de auto-resolução, esta abordagem deve ser excepcional.

CASO CLÍNICO

Em 8 de Abril de 1998 é transferida de Psiquiatria para o nosso Serviço, a doente E.M.R.S. de 30 anos de idade, com o diagnóstico de depressão pós-parto e hipertiroidismo por Doença de Graves.

A sintomatologia ter-se-ia iniciado em Outubro de 1997, após parto normal, com quadro de astenia, anorexia, perda de peso, apatia, palpitações, queda de cabelo e obstipação. Amamentou durante dois meses, não tendo havido recuperação dos ciclos menstruais. Sem queixas de cefaleias ou alterações visuais.

O diagnóstico de hipertiroidismo foi efectuado em Fevereiro de 98. Referia antecedentes pessoais de bronquite asmática e eczema desidrótico; sem história de outras doenças auto-imunes. O primeiro parto tinha ocorrido oito anos antes, sem perturbações. Estava medicada com clorpromazina e associação de perfenazina e amitriptilina. Na primeira observação, além do hipertiroidismo verificou-se existência de hipotensão arterial e galactorreia à expressão bilateralmente. Foram feitos doseamentos de hormonas tiroideias e anticorpos anti-tiroideos, e das hormonas antehipofisárias.

Verificou-se T3 livre de 997 pg% (N= 220-550), T4 livre de 13 ng% (N= 0,6-1,8), anticorpos anti-tireoglobulina e anti-peroxidase indoseáveis e TRab elevados (219 U/l - significativo se >14); ACTH de 5,1 pg/ml (N= 9-52) com cortisol < 1,0 µg/dl (N= 5-25); PRL 120 ng/ml (N < 20); estradiol indoseável, com FSH de 9,7 mUI/ml (N < 9,6) e LH de 2,3 mUI/ml (N < 12); hormona de crescimento com valores normais.

Foi iniciada terapêutica com anti-tiroideos de síntese, β-bloqueantes e hidrocortisona; foi mantida a terapêutica anti-depressiva. O estudo imagiológico (RM) efectuado em Junho de 98 não evidenciou alterações morfológicas da hipófise nem da haste pituitária, antes ou após o contraste paramagnético.

A doente iniciou recuperação do quadro clínico, tendo sido possível suspender a terapêutica anti-depressiva em Agosto de 98. Também nessa altura se verificava (sob terapêutica) a quase normalização dos valores das hormonas tiroideias (T3L - 588 pg%; T4L - 0,8 ng%) man-

tendo a TSH frenada (0,03 mUI/ml - normal de 0,3-3) e níveis de TRab elevados (31 U/l). A prolactina mantinha valores ligeiramente acima do normal (30 ng/ml) e o sector gonadal mostrava recuperação, com menstruações regulares a partir de Novembro 98. O sector cortico-supra-renal manteve-se insuficiente, necessitando terapêutica substitutiva. Não se verificavam outras alterações metabólicas ou auto-imunes.

Actualmente a doente mantém terapêutica para a doença de Graves e faz substituição do sector cortico-suprarrenal. Recuperou o peso, menstrua regularmente e não tem queixas do foro psiquiátrico.

CONCLUSÃO

O caso clínico descrito mostra bem a importância da suspeita diagnóstica da HL na compreensão de um quadro clínico aparentemente dominado pela patologia psiquiátrica, assim como a sua influência na terapêutica e no bom prognóstico da situação.

O diagnóstico de certeza mantém-se exclusivamente histológico. Já os diagnósticos de probabilidade são feitos pela clínica, apoiada na co-existência de doença auto-imune, na associação a gravidez, na evolução rápida de insuficiência antehipofisária (com grande dominância do sector supra-renal, mas excluindo geralmente a prolactina) e eventualmente apresentando diabetes insípida. Acompanha-se frequentemente de aumento de volume homogéneo da antehipófise e de espessamento (com perda de brilho) da haste pituitária, visíveis em RM.

A confirmação é feita pela evolução: melhoria do quadro clínico com a substituição das hormonas insuficientes e resposta aos corticosteroides no que refere aos sintomas decorrentes do aumento de volume hipofisário. Há tendência para a auto-resolução da massa hipofisária, mas com persistência da maior parte das insuficiências hormonais, particularmente de ACTH e de hormona anti-diurética.

O diagnóstico diferencial inclui os adenomas antehipofisários (particularmente os não secretores e os prolactinomas), o síndrome de Sheehan, as hipofisites granulomatosas e os abscessos pituitários. A história clínica e os exames complementares permitem geralmente excluir estas patologias.

A possibilidade de que formas frustes ou iniciais de envolvimento auto-imune da hipófise não sejam diagnosticadas é muito provável. Vários autores têm sugerido que situações de aracnoidocelo intra-selar²³, hiperplasia hipofisária^{24, 25} e diabetes insípida *idiopática*¹⁰ poderão ser de etiologia auto-imune não diagnosticada. Do mesmo modo, é desconhecido o eventual envolvimento

hipofisário nos síndromas poliglandulares auto-ímmunes.

O aparecimento de testes serológicos fiáveis irá provavelmente contribuir para se fazer o diagnóstico em fase mais precoce, e aumentar a incidência de casos com esta patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. GOUDIE RB, PINKERTON PH: Anterior hypophysitis and Hashimoto's disease in a young woman. *J Pathol Bacteriol* 1962; 83: 584-5
2. BERESSI N, BERESSI JP, COHEN R, MODIGLIANI E: Lymphocytic hypophysitis. A review of 145 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1999; 150: 327-41
3. ENGELBERTH O, JEZCOVA Z: Autoantibodies in Sheehan's syndrome. 1965; *Lancet* 1: 1075
4. BOTTAZZO GF, POUPLARD A, FLORIN-CHRISTENSEN A, DONIACH D: Autoantibodies to prolactin-secreting cells of human pituitary. *Lancet* 1975; 2: 97-101
5. CROCK PA: Cytosolic autoantigens in lymphocytic hypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 609-18
6. STRÖMBERG S, CROCK P, LERNMARK A, HULTING AL: Pituitary autoantibodies in patients with hypopituitarism and their relatives. *J Endocrinol* 1998; 157: 475-80
7. AHMADI J, MEYERS GS, SEGALL HD, SHARMA OMP, HINTON DR: Lymphocytic adenohypophysitis: contrast-enhanced MR imaging in five cases. *Radiology* 1995; 195: 30-34
8. OBER KP, ELSTER A: Spontaneously resolving lymphocytic hypophysitis as a cause of postpartum diabetes insipidus. *The Endocrinologist* 1994; 4: 107-11
9. THOUDOU E, ASA SL, KONTOGEORGOS G, KOVACS K, HORVATH E, EZZAT S: Lymphocytic hypophysitis: clinicopathological findings. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2302
10. IMURA H, NAKAO K, SHIMATSU A, et al.: Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1993; 329: 683-9
11. EZZAT S, JOSSE RG: Autoimmune hypophysitis. In: Volpe R. ed. *Contemporary Endocrinology: Autoimmune Endocrinopathies*. New Jersey: Humana Press Inc. 1999: 337-48
12. SAUTER NP, TONI R, McLAUGHLIN CD, DYESS EM, KRITZMANM J, LECHAN RM: Isolated adrenocorticotropin deficiency associated with an autoantibody to corticotroph antigen that is not adrenocorticotropin or other proopiomelanocortin-derived peptides. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1391-97
13. LUDMERER KM, KISSANE JM: Headaches, diabetes insipidus, and hyperprolactinemia in a woman with an enlarged pituitary gland. *Am J Med* 1993; 95: 332-9
14. KATANO H, UMEMURA A, KAMIYA K, KANAI H, YAMADA K: Visual disturbance by lymphocytic hypophysitis in a non-pregnant woman with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998; 7: 554-6
15. JOUSSEN AM, SOMMER C, FLECHTENMACHER C, VOELCKER HE: Lymphocytic hypophysitis associated with dacryoadenitis: an autoimmunologically mediated syndrome. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 959-62
16. NISHIKI M, MURAKAMI Y, KOSHIMURA K et al.: A case of autoimmune hypophysitis associated with asymptomatic primary biliary cirrhosis. *Endocr J* 1998; 45: 697-700
17. OZAWA Y, SHISHIBA Y: Recovery from lymphocytic hypophysitis associated with painless thyroiditis: clinical implications of circulating antipituitary antibodies. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128: 493-8
18. BARKAN AL, KELCH RP, MARSHALL JC: Isolated gonadotrope failure in the polyglandular autoimmune syndrome. *N Engl J Med* 1985; 312: 1535-40
19. MUIR A, MACLAREN NK: Auto-immune diseases of the adrenal glands, parathyroid glands, gonads, and hypothalamic-pituitary axis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 619-44
20. ESTELL RG, BEST JD, ALFORD FP: Lymphocytic hypophysitis. The clinical spectrum of the disorder and evidence for an autoimmune pathogenesis. *Clin. Endocrinol (Oxf)* 1990; 33: 457-66
21. EZZAT S, JOSSE RG: Autoimmune hypophysitis. *TEM* 1997; 8: 74-80
22. KRISTOF RA, VAN ROOST D, KLINGMÜLLER D, SPRINGER W, SCHRAMM J: Lymphocytic hypophysitis: non-invasive diagnosis and treatment by high dose methylprednisolone pulse therapy?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 76: 398-402
23. KOMATSU M, KONDO T, YAMAUCHI K et al: Antipituitary antibodies in patients with the primary empty sella syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 633-8
24. TSUNODA A, OKUDA O, SATO : MR height of the pituitary gland as a function of age and sex: especially physiological hypertrophy in adolescence and in climacterium. *Am J Neuroradiol* 1997; 18: 551-4
25. GARCÍA-ASENSIO S, BARRENA R, GUEL BENZU S, LÓPEZ del VAL J, ACHA J: Hiperplasia hipofisaria idiopática: diagnóstico por ressonância magnética. *Rev Neurol* 1998; 26 (152): 621-4

