

IPOFISITE PRIMARIA: TRATTARE O NON TRATTARE?

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

L'ipofisite primaria è un processo infiammatorio, prevalentemente linfocitario, che interessa esclusivamente la ghiandola ipofisaria. Nelle forme secondarie, invece, l'ipofisite rappresenta una delle manifestazioni di una malattia generalizzata (come tubercolosi, sarcoidosi, istiocitosi, granulomatosi).

Data l'estrema variabilità della storia naturale della patologia, tuttora la terapia dell'ipofisite primaria rimane oggetto di dibattito e non esistono studi randomizzati controllati che permettano di confrontare le varie strategie terapeutiche in termini di esiti (clinici, di laboratorio e radiologici) e di rischio di recidiva di malattia a breve e lungo termine.

Su questo argomento il *Pituitary Working Group of the German Society of Endocrinology* ha condotto nel 2013 uno **studio retrospettivo trasversale di coorte** su scala nazionale, utilizzando un questionario standardizzato. Alla *survey* hanno partecipato 9 centri (tra cui 3 Dipartimenti di Neurochirurgia) per una selezione finale di **76 pazienti con diagnosi di ipofisite primaria con durata media di follow-up di 3.8 anni**.

La prima opzione scelta è stata:

- osservazione senza alcuna terapia (40% dei pazienti);
- terapia steroidea (30%);
- chirurgia (25%);
- chirurgia + terapia steroidea (4%);
- terapia immuno-soppressiva (1%).

In 22/76 pazienti (**29%**) si è verificata **progressione o recidiva di malattia** e il trattamento di seconda linea è stato quello chirurgico in 13 di questi casi (59%); in una minoranza sono stati necessari trattamenti addizionali (ulteriore ciclo di terapia steroidea, re-intervento chirurgico, terapia immuno-soppressiva, radioterapia).

Nel gruppo di pazienti in sola osservazione si è documentata nel *follow-up* regressione radiologica della lesione nel 46% dei casi, stabilità nel 27% e progressione nel 27%. La funzione ipofisaria è migliorata nel 27% dei pazienti, rimasta invariata nel 55% e peggiorata nel 18%. Tutti i pazienti con deterioramento della funzione ipofisaria avevano anche progressione della lesione alla RM.

Nei pazienti sottoposti a terapia glucocorticoide (21 in prima linea, 8 in seconda linea) l'effetto iniziale era molto favorevole, con regressione radiologica della lesione nel 65% dei pazienti, stabilità nel 31% e progressione solo nel 4%, ma con riscontro di uno o più effetti collaterali in 12 casi (sindrome di Cushing, incremento ponderale, sintomi psichiatrici, edema, diabete mellito, glaucoma) ed elevato tasso di recidiva di malattia (38% dei casi da 0.2 a 1.4 anni dopo l'inizio del trattamento). Il rischio di recidiva non correlava né con la dose iniziale né con la durata del trattamento (dose iniziale media di 65 mg/die di prednisolone equivalenti, *range* 20-500 mg/die, per una durata media del trattamento di 2 mesi, *range* 4 giorni-1 anno). La funzione ipofisaria è migliorata solo nel 15% dei casi, è rimasta invariata nel 70% e peggiorata nel 15%.

Nei pazienti sottoposti a chirurgia (33, di cui 19 in prima linea, 11 dopo terapia steroidea, 2 dopo osservazione, 1 in terza linea dopo osservazione e terapia steroidea) le dimensioni della lesione ipofisaria alla prima RM dopo intervento risultavano ridotte nel 68% dei casi, invariate nel 21% e aumentate nell'11%. Dopo un *follow-up* medio di 3 anni si è osservato insuccesso complessivo della chirurgia (progressione/recidiva) nel 25% dei pazienti, senza correlazione con l'estensione della resezione chirurgica. Il *follow-up* endocrinologico ha documentato un miglioramento solo nell'8% dei casi e anche la sindrome chiasmatica è migliorata solo in 3/7 casi.



Sulla base dei dati riportati, **gli autori dello studio propongono il seguente approccio terapeutico** per i pazienti affetti da ipofisite primaria:

- **osservazione con attento *follow-up* nei pazienti senza sintomi e/o segni severi da effetto massa.** La frequenza di recidiva del gruppo in osservazione è, infatti, paragonabile a quella del gruppo sottoposto a chirurgia e molto più bassa di quella del gruppo in terapia steroidea. Il recupero dei deficit ipofisari è molto più frequente nel gruppo in osservazione che in quello in trattamento steroideo, mentre il deterioramento della funzione ipofisaria è più frequente nel gruppo sottoposto a chirurgia;
- **terapia medica o chirurgica di prima linea in presenza di sindrome chiasmatica o paresi oculare;**
- **terapia medica o chirurgica di seconda linea in caso di progressione/peggioramento radiologico, clinico, endocrinologico o neurologico, durante l'osservazione;**
- **chirurgia quando la diagnosi differenziale con altre lesioni ipofisarie non è chiara, per masse voluminose e quando i sintomi neurologici sono severi o rapidamente progressivi.**

Poiché i dati riguardanti la terapia immuno-soppressiva (azatioprina, methotrexate) e la radioterapia sono al momento limitati, queste terapie dovrebbero essere prese in considerazione solo in caso di insuccesso dei trattamenti *standard*.

Commento

Il limite di questo studio è il disegno retrospettivo, che ha comportato dati spesso incompleti e non analizzati separatamente per pazienti in terapia di prima o seconda linea. Inoltre, posologia e durata del trattamento con steroidi sono stati estremamente variabili.

Bibliografia

1. Honegger J, et al. Pituitary Working Group of the German Society of Endocrinology. Treatment of primary hypophysitis in Germany. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 3460-9](#).
2. De Marinis L. Ipofisiti. [Endowiki](#).