

## IPOFISITI: LO SPETTRO CRESCENTE DI UNA PATOLOGIA RARA

**Coordinatori**

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

**Editor**

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

L'ipofisite è una malattia infiammatoria dell'ipofisi, dovuta a processi patogenetici autoimmuni, infiltrativi, infettivi, neoplastici o talvolta sconosciuti.

È una patologia rara, con una **prevalenza** complessiva stimata che varia dallo 0.2% allo 0.88%, mentre l'incidenza annuale è di 1 caso ogni 9 milioni di individui (1). In realtà, una recente mini-revisione sottolinea come tali dati sotto-stimino l'attuale reale incidenza, in quanto la maggior parte dei dati epidemiologici presenti in letteratura è relativa alle forme a patogenesi autoimmune. Nell'ultimo decennio, invece, la maggiore conoscenza e caratterizzazione delle ipofisiti, i sostanziali progressi diagnostici raggiunti nell'*imaging* ipofisario e il crescente numero di campioni istologici analizzati dopo chirurgia ipofisaria hanno permesso il riconoscimento di nuove cause di ipofisite, quali quella da IgG-4 e quelle indotte da immuno-terapia o autoimmunità para-neoplastica (2). Le ipofisiti si **classificano** eziologicamente in primarie, con coinvolgimento isolato della ghiandola, e secondarie a patologie sistemiche, farmaci o processi locali, come la rottura della cisti della tasca di Rathke.

Dal punto di vista istologico, invece, si distinguono forme linfocitiche, granulomatose, xantomatose, da IgG-4, necrotizzanti e a patogenesi mista (linfo-granulomatosa, xanto-granulomatosa). L'ipofisite linfocitica è la più frequente, con maggiore incidenza nelle donne nel *peri-partum* (3).

La **diagnosi** delle ipofisiti è spesso di esclusione, dopo attenta valutazione clinica, studio neuroradiologico, esami ematochimici specifici in base all'eziologia sospettata ed eventualmente analisi isto-patologica (2).

Le ipofisiti possono presentarsi con **segni e sintomi** da disfunzioni ormonali e/o da effetto massa. In circa la metà dei pazienti si riscontra cefalea, mentre disturbi visivi legati alla compressione del chiasma ottico o al coinvolgimento dei nervi cranici del seno cavernoso sono riportati nel 10-30% dei casi (3).

La clinica può avere un ruolo nella **diagnosi differenziale** delle diverse forme di ipofisite. Le disfunzioni endocrine, infatti, dipendono dall'eziologia e dall'entità del danno. Ad esempio, le cellule corticotrope sono le prime colpite nell'ipofisite linfocitica e in quella da immuno-terapia (seguite dalle gonadotrope e dalle tireotrope), a differenza di quanto si osserva negli adenomi ipofisari, dove le cellule corticotrope sono solitamente interessate per ultime (2).

Dal punto di vista **neuroradiologico**, i segni più caratteristici sono l'ispessimento del peduncolo e l'intenso *enhancement* dopo somministrazione di mezzo di contrasto. L'ispessimento peduncolare può essere isolato, in circa un terzo dei pazienti, o associato a ingrandimento simmetrico dell'intera ghiandola, rendendo difficoltosa la diagnosi differenziale con i macroadenomi ipofisari. A tal proposito, occorre ricordare che questi ultimi possono erodere il pavimento sellare, che invece risulta generalmente conservato nelle ipofisiti, e manifestarsi più frequentemente con infiltrazione dei seni cavernosi. Altri reperti riscontrabili sono la perdita della spontanea iperintensità della neuroipofisi in T1 e la "coda durale", simile a quella osservata nei meningiomi, legata all'infiammazione della dura adiacente (4).

La **biopsia** consente l'analisi isto-patologica, che conduce nella maggior parte dei casi alla diagnosi definitiva, ma non sono stati stabiliti criteri sul *timing* di esecuzione negli adulti. Nella popolazione pediatrica, invece, un recente *consensus* ha proposto l'approfondimento istologico in presenza di indagini laboratoristiche, radiologiche e cliniche discordanti o in presenza di ispessimento del peduncolo  $\geq 6.5$  mm o in presenza di progressivo peggioramento del quadro clinico, in termini di disturbi del *visus* e disfunzioni endocrine (5).

Il **trattamento** deve essere orientato all'eziologia e alla gravità della malattia sottostante. I **glucocorticoidi** (GC) sono considerati il cardine del trattamento, ma fino al 46% delle ipofisiti primarie può andare incontro a risoluzione spontanea (6). Non ci sono dati in letteratura su una migliore efficacia della terapia con GC rispetto alla semplice osservazione nel recupero della funzione ipofisaria e sono ancora oggetto di discussione sia le indicazioni per l'avvio della terapia con GC, sia il dosaggio e la durata di tale terapia. Sono stati proposti due schemi di somministrazione: cicli di metil-prednisolone ad alte dosi (120-1000 mg) per via endovenosa (7) o, in alternativa, 1 mg/kg/die per *os*, con successiva riduzione graduale (8), ma mancano studi di confronto fra i due regimi di trattamento.



**Maria Francesca Birtolo** ([mariafrancesca.birtolo@humanitas.it](mailto:mariafrancesca.birtolo@humanitas.it)) & **Elisabetta Lavezzi**  
UO Endocrinologia, Diabetologia e Andrologia Medica, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI)

Possibili **alternative** terapeutiche sono rappresentate da farmaci immuno-soppressori (rituximab, azatioprina o metotrexato), chirurgia se presenti sintomi compressivi o radioterapia (frazionata o radio-chirurgia stereotassica) in casi selezionati (2).

Se si opta per la semplice sorveglianza clinica, il primo controllo mediante RM va eseguito a 3-6 mesi e tale intervallo può essere successivamente allungato in caso di evoluzione favorevole della malattia. Durante l'osservazione, è necessario rivalutare la funzione ipofisaria e prestare particolare attenzione all'insorgenza di segni o sintomi attribuibili a malattie sistemiche, che potrebbero sottendere l'ipofisite stessa e indirizzare una terapia specifica.

### Commento

Il riconoscimento di uno spettro più ampio di eziologie potenzialmente responsabili di danno a livello ipofisario sta portando a un aumento dell'incidenza delle ipofisiti.

Ogni sotto-tipo di ipofisite può manifestarsi con gradi diversi di disfunzione endocrina e avere caratteristiche sistemiche specifiche. L'esposizione ad immuno-terapia negli ultimi due anni o ad agenti infettivi può suggerire la specifica eziologia ed indicare l'esecuzione di approfondimenti specifici, quali *screening* infettivologico o autoimmune, PET totale corporea con <sup>18</sup>F-FDG o rachicentesi con analisi del *liquor* (2).

L'*imaging* ipofisario può supportare la diagnosi se eseguito nel giusto contesto clinico: ad esempio, l'ispessimento del peduncolo in una giovane donna con cefalea e sintomi suggestivi di iposurrenalismo è altamente indicativo di ipofisite linfocitica.

La **biopsia** stabilisce il tipo isto-patologico di ipofisite ed esclude altre eziologie come le neoplasie. Tuttavia, si tratta di una procedura invasiva, **da prendere in considerazione solo quando le indagini iniziali risultano non concludenti o quando la diagnosi definitiva è dirimente per il trattamento.**

Mancano linee guida specifiche in merito alla terapia, ma in considerazione dei numerosi effetti collaterali indotti dai GC, rischi e benefici devono essere attentamente soppesati nel singolo paziente.

### Bibliografia

1. Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Verbalis JG, Koch CA. Hypophysitis: an update on the novel forms, diagnosis and management of disorders of pituitary inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [2019, 33: 101371](#).
2. Langlois F, Varlamov EV, Fleseriu M. Hypophysitis, the growing spectrum of a rare pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* [2022, 107: 10-28](#).
3. Imga NN, Yildirim AE, Baser OO, Berker D. Clinical and hormonal characteristics of patients with different types of hypophysitis: a single-center experience. *Arch Endocrinol Metab* [2019, 63: 47-52](#).
4. Caranci F, Leone G, Ponsiglione A, et al. Imaging findings in hypophysitis: a review. *Radiol Med* [2020, 125: 319-28](#).
5. Cerbone M, Visser J, Bulwer C, et al. Management of children and young people with idiopathic pituitary stalk thickening, central diabetes insipidus, or both: a national clinical practice consensus guideline. *Lancet Child Adolesc Health* [2021, 5: 662-76](#).
6. Honegger J, Buchfelder M, Schlaffer S, 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](#).
7. Krishnappa B, Shah R, Sarathi V, et al. Early pulse glucocorticoid therapy and improved hormonal outcomes in primary hypophysitis. *Neuroendocrinology* [2022, 112: 186-95](#).
8. Chiloiro S, Tartaglione T, Capoluongo ED, et al. Hypophysitis outcome and factors predicting responsiveness to glucocorticoid therapy: a prospective and double-arm study. *J Clin Endocrinol Metab* [2018, 103: 3877-89](#).