

# Hipofisitis linfocitaria: difícil diagnóstico diferencial con adenomas hipofisarios

E. BOIX, E. ORTEGA\*, A. PICÓ e I. ARANDA\*

*Sección de Endocrinología y Nutrición. \*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Alicante.*

La hipofisitis linfocitaria es una patología poco frecuente cuyo primer caso fue descrito en 1962 por Goudie y Pikerton. La generalización de las actuales técnicas de imagen (tomografía computarizada y resonancia magnética) ha motivado la comunicación cada vez más frecuente de casos de esta entidad. Se presenta un caso de hipofisitis linfocitaria confirmado histológicamente que comenzó con manifestaciones neurooftalmológicas y sin clara lesión ocupante de espacio.

## LYMPHOCYTIC HYPOPHYSITIS: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS WITH PITUITARY ADENOMAS

**Lymphocytic hypophysitis is a rare entity, first described in 1962 by Goudie and Pikerton. With recent advances in radiological investigation lymphocytic hypophysitis cases are being described with increasing frequency. We present a case of autoimmune hypophysitis histologically proven, whose first clinical symptom was a palsy of the VI cranial nerve without a clear mass in hypothalamicpituitary area.**

*Key words:* Lymphocytic hypophysitis. Pituitary adenoma. Autoimmunity.

La hipofisitis linfocitaria es una entidad poco frecuente cuyo primer caso fue descrito en 1962 por Goudie y Pikerton<sup>1</sup>. Desde entonces se han comunicado más de 100 casos<sup>2-4</sup>, siendo cada vez más frecuente su diagnóstico con la generalización del empleo de las actuales técnicas de imagen (tomografía computarizada [TC] y resonancia magnética [RM]), aunque en la mayoría de los casos el diagnóstico es de sospecha al no disponer de confirmación anatomopatológica. Clínicamente suele manifestarse como una masa intraselar, con síntomas y signos de diversos grados de hipopituitarismo o de compresión de estructuras adyacentes<sup>5</sup>. Presentamos un caso de hipofisitis linfocitaria que se presenta con crecimiento rápido y compresión de estructuras adyacentes.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 32 años que consultó por hiperprolactinemia. Como antecedentes, había tenido tres gestaciones, la última de las cuales se había producido 5 años antes. Refería un ingreso hospitalario un año antes en el servicio de neurología por diplopía y cefalea, ambas de inicio súbito. Durante dicho ingreso, se objetivó un parálisis del VI par craneal izquierdo, siendo el resto de la exploración neurológica normal. Se realizaron TC y RM craneal, así como una arteriografía, siendo todas las técnicas de imagen normales y no evidenciándose lesiones hipofisarias. La diplopía se recuperó espontáneamente en unos días, por lo que la paciente fue dada de alta sin tratamiento alguno. Dos meses después, la enferma presentó ausencia de menstruación y galactorrea. Tras ser evaluada por su ginecólogo, se detectó hiperprolactinemia (90,6 ng/ml) y se inició tratamiento con quinagolida. La galactorrea cedió, pero persistió la ausencia de menstruaciones, motivo por el que la paciente consultó a nuestro servicio. En el momento de ser evaluada por nosotros, refería amenorrea de 10 meses de evolución, anorexia, astenia, pérdida ponderal de 10 kg en los últimos 5-6 meses, poliuria, polidipsia, mialgias y artralgias. En la exploración física se objetivaron: peso 52,5 kg, talla 163 cm, perímetro de la cintura 78 cm y perímetro de la cadera 91 cm, siendo el índice de masa corporal (IMC) 19,8 kg/m<sup>2</sup> y el índice cintura/cadera 0,85. La exploración física fue normal, incluida la evaluación de pares craneales y campo visual. La evaluación hormonal basal puso de manifiesto los siguientes resultados: cortisol plasmático, 1,7

Correspondencia: Dra. E. Boix Carreño.  
Infante Don Manuel, 12, 3.º. 03203 Elche. Alicante.  
Correo electrónico: ev.boix@coma.es

*Palabras clave:* Hipofisitis linfocitaria. Adenoma hipofisario. Autoinmunidad.

Manuscrito recibido el 4-1-2001; aceptado para su publicación el 14-5-2001.

TABLA 1. Test de hipoglucemia insulínica

	Cortisol (ng/ml)	ACTH (pg/ml)	GH (ng/ml)
Basal	1,7	16,8	1,6
Pico	1,7	29,8	1,6

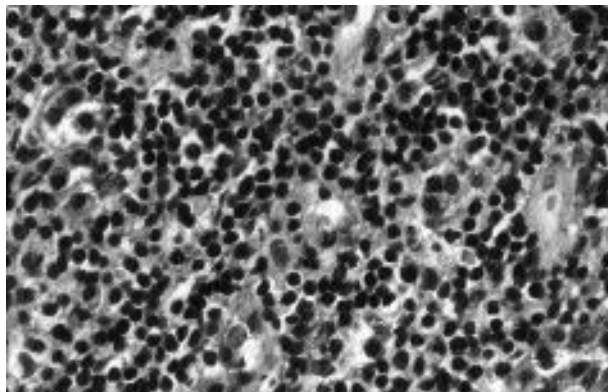


Fig. 1. Histología de la lesión que presenta restos de tejido hipofisario normal con abundante infiltrado por células linfocitaria.

mcg/dl; ACTH basal, 16,8 pg/ml; PRL, 0,47 ng/ml; GH, 2,8 ng/ml; IGF-1, 280 ng/ml; T41, 0,3, ng/dl; TSH, 0,6 mU/l; LH, 2,4 U/l; FSH, 0,2 U/l; 17 beta estradiol, 10,3 pg/ml. Se realizó un test de hipoglucemia insulínica cuyos resultados se presentan en la tabla 1. Se registraron diuresis entre 5 y 6 l diarios. La osmolalidad urinaria fue de 235 mosm/kg con una osmolalidad plasmática simultánea de 291 mosm/kg. No se realizó determinación de ADH. Una nueva RM objetivó una masa hipofisaria con extensión superior, latero e intraselar con una hipodensidad central y que estaba en contacto con el quiasma óptico por su porción más craneal. La paciente fue diagnosticada de macroadenoma hipofisario no funcional con panhipopituitarismo y diabetes insípida, atribuyéndose la clínica presentada un año antes a apoplejía hipofisaria. Ante el evidente crecimiento tumoral objetivado en el curso del último año se indicó tratamiento quirúrgico. La intervención se practicó por vía transesfenoidal. Se evidenció la presencia de una tumoración hipofisaria de consistencia dura y poco delimitada del resto de la glándula hipofisaria, realizándose resección de la misma con cucharilla. Tras la cirugía, persistieron tanto el panhipopituitarismo como la diabetes insípida. El estudio anatomopatológico de la masa intraselar reseçada demostró tejido hipofisario normal con un denso infiltrado celular constituido predominantemente por linfocitos y células plasmáticas (fig. 1). El diagnóstico definitivo fue de hipofisitis autoinmunitaria. Una vez establecido este diagnóstico, se efectuó determinación de anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina, antiperoxidasa y antireceptor de TSH) para descartar la presencia de enfermedad tiroidea autoinmunitaria, siendo todos ellos negativos.

## DISCUSIÓN

Se considera que la hipofisitis linfocitaria representa un proceso autoinmunitario frente a la glándula hipofisaria. Afecta de forma preferente al sexo femenino presentándose hasta en el 70% de los casos en clara relación temporal con el embarazo, bien durante la gestación, bien durante el puerperio<sup>6</sup>. Su patogenia autoinmunitaria se sustenta en los hallazgos histológicos (infiltración hipofisaria por linfocitos y células plasmáticas), su asociación con otras enfermedades autoinmunitarias<sup>6,7</sup> y la presencia de anticuerpos frente al tejido hipofisario<sup>7</sup>. Hasta en un 20% de los casos de hipofisitis linfocitaria se ha descrito la asociación con otras enfermedades de patogenia autoinmunitaria. La asociación más frecuente es con las enfermedades tiroideas autoinmunitarias

(82% de los casos), describiéndose otras enfermedades autoinmunitarias sólo en casos aislados<sup>5</sup>. Clínicamente suele presentarse como una masa hipofisaria asociada a diversos grados de disfunción hormonal hipofisaria y/o a síntomas derivados de la compresión de estructuras adyacentes. Los adenomas hipofisarios son la principal entidad con la que cabe establecer el diagnóstico diferencial, ya que la neuroimagen (TC o RM) no permite su distinción. El hipopituitarismo puede ser aislado o múltiple, siendo lo más frecuente y, por tanto, típico del proceso el déficit aislado de ACTH o asociado a un déficit de TSH con preservación de la función gonadal y de la secreción de GH<sup>6,8</sup>. El diagnóstico definitivo requiere el estudio histológico del tejido hipofisario, puesto que los autoanticuerpos frente a la hipófisis no se encuentran de forma constante y, además, no son específicos del proceso<sup>9</sup>.

El caso que se presenta pone en evidencia la dificultad que supone establecer el diagnóstico diferencial entre hipofisitis linfocitaria y adenoma hipofisario en ciertas ocasiones. La falta de relación temporal con un embarazo y la ausencia de otras enfermedades autoinmunitarias dificultaron la sospecha de una hipofisitis autoinmunitaria como causa de la clínica. Tras el diagnóstico histológico, se realizó determinación de anticuerpos antitiroideos, que fueron negativos. No se realizó detección de otras enfermedades autoinmunitarias dada la escasa prevalencia de las mismas en asociación con la hipofisitis linfocitaria. La paciente tampoco presentó el clásico déficit aislado de ACTH o asociado a TSH, sino un panhipopituitarismo con diabetes insípida asociada más manifestaciones neurooftalmológicas de aparición brusca. Este hecho sustentó el diagnóstico inicial de apoplejía hipofisaria. Retrospectivamente, la ausencia de una clara masa hipofisaria visible en las técnicas de imagen realizadas en el servicio de neurología hace pensar en una lesión de rápido crecimiento, lo que sí es compatible con el diagnóstico histológico de la paciente, si bien quedan sin explicar las manifestaciones neurooftalmológicas iniciales, que remitieron de forma espontánea en un momento en el que no era visible ninguna lesión ocupante de espacio en el área hipotálamo-hipofisaria, aunque ninguna de las técnicas de imagen realizadas se centró en dicha área. La historia natural de la enfermedad es variable, habiéndose descrito tanto la presencia de hipopituitarismo permanente y grave como la recuperación espontánea parcial o total de la función hipofisaria, e incluso la resolución de la masa intraselar<sup>7</sup>. En cuanto al tratamiento de la hipofisitis linfocitaria, si no existen dudas de diagnóstico se puede tomar una actitud conservadora, con vigilancia radiológica y oftalmológica y tratamiento médico con bromocriptina o glucocorticoides<sup>10</sup> y tratamiento sustitutivo de los déficits hormonales presentes. La cirugía hipofisaria debe reservarse para los pacientes con signos progresivos de compresión tumoral, o cuando se objetiva aumento radiológico de la masa hipofisaria a pesar del tratamiento médico. Pese a que el diagnóstico de la paciente se estableció de forma posquirúrgica, la cirugía habría sido el tratamiento de elección también en el caso de que la hipofisitis autoinmunitaria hubiera sido el diagnóstico de sospecha inicial, dado el gran aumento de tamaño experimentado por la lesión hipofisaria a pesar de la administración de quinagolida.

Como conclusión cabe reseñar que el diagnóstico de hipofisitis autoinmunitaria requiere un elevado índice de sospecha. La presencia de una masa hipofisaria en relación temporal con un embarazo, su asociación con otras enfermedades autoinmunitarias, la presencia de déficit selectivo de ACTH y de TSH y el crecimiento rápido de la lesión, si puede ser documentado, deberían despertar la sospecha de que se tratase de una hipofisitis linfocitaria.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Goudie RB, Pikerton PH. Anterior hypophysitis and Hashimoto's disease in a young woman. *J Pathol Bacteriol* 1962; 83: 584-585.
2. Echevarria G, Gonorazky S, Gaspari M, Sundblad A. Idiopathic hypophysitis in elderly patients. Report of 2 cases and review of literature. *Rev Neurol* 1999; 29: 1175-1179.
3. Bastida M, Arto MJ, Iturbe R. Diabetes insipidus and panhypopituitarism in an 7-year-old girl due to probable lymphocytic hypophysitis. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 402-404.
4. Fernández J, Fraile I, Medina M. Hipofisitis granulomatosa de probable etiología autoinmune. Un caso diagnosticado *post mortem*. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 100-102.
5. Beressi N, Cohen F, Beressi JP, Dumas JL, Legrand M, Iba-Zizen MT et al. Pseudotumoral lymphocytic hypophysitis successfully treated by corticosteroid alone: first case report. *Neurosurgery* 1994; 35: 505-508.
6. Thodou E, Asa SL, Kontogeorgos G, Kovacs K, Horvath E, Ezzat S. Clinical case seminar: lymphocytic hypophysitis: clinicopathological findings. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2302-2311.
7. Ozawa Y, Shishiva Y. Recovery from lymphocytic hypophysitis associated with painless thyroiditis: clinical significance of circulating antipituitary antibodies. *Acta Endocrinol* 1993; 128: 493-498.
8. Jensen MD, Handwerker BS, Scheithauer BW, Carpenter PC, Mirahian R, Banks PM. Lymphocytic hypophysitis with isolated corticotropin deficiency. *Ann Intern Med* 1986; 105: 200-203.
9. Virally Monod ML, Barrou Z, Basin C, Thomopoulos P, Luton JP. Lymphocytic hypophysitis: a reality. *Presse Med* 1996; 25: 933-938.
10. Bitton RN, Slavin M, Decher RE, Zito J, Schneider BS. The course of lymphocytic hypophysitis. *Surg Neurol* 1991; 36: 40-43.