

## Hipotalamitis: ¿una nueva enfermedad endocrina autoinmune?

Categoría: Publicaciones destacadas  
Publicado: Martes, 18 May 2021 13:33  
Escrito por: Sofia  
Visitas: 7889

---

Una revisión de la literatura y el informe de un caso clínico

Â

### **Hypothalamitis: A Novel Autoimmune Endocrine Disease. A Literature Review and Case Report**

*Ure y Col. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2021, Vol. 106, No. 2, e415â e429*

Â

#### Resumen:

La relación entre el sistema endocrino y la autoinmunidad ha sido reconocida durante mucho tiempo, y uno de los mejores ejemplos de enfermedad endocrina autoinmune es la hipofisitis autoinmune. Una mejor comprensión de los mecanismos autoinmunitarios y los desarrollos radiológicos, bioquímicos e inmunológicos ha dado lugar a la definición de nuevos trastornos autoinmunitarios, incluidos los trastornos hipotálamicos-hipofisarios. Sin embargo, si la hipotalamitis puede ocurrir como una entidad distinta sigue siendo un tema de debate.

Aquí se describe a una mujer de 35 años con masa supraselar en crecimiento, silla turca parcialmente vacía, diabetes insípida central, hipopituitarismo e hiperprolactinemia.

El examen histopatológico de la masa supraselar extirpada quirúrgicamente reveló un infiltrado linfocítico que sugiere una enfermedad autoinmune con afectación hipotálamica. La presencia de anticuerpos antihipotalámico contra las células secretoras de arginina vasopresina (AVPcAb) en títulos elevados y la ausencia de anticuerpos antipituitarios sugirieron el diagnóstico de hipotalamitis aislada. Algunas condiciones similares se han informado a veces en la literatura, pero hasta ahora nunca se ha informado el doble hallazgo simultáneo de infiltrado linfocítico y la presencia de AVPcAb.

Conclusiones: la hipotalamitis puede considerarse una nueva enfermedad autoinmune aislada que afecta al hipotálamo mientras que la infundibuloneurohipofisitis linfocítica puede ser consecuencia de una hipotalamitis con posterior afectación autoinmune de la hipófisis. Hasta donde se conoce, esta es la primera observación de afectación hipotálamica autoinmune con diabetes insípida central, silla turca parcialmente vacía, anticuerpos antihipotalámicos e hipopituitarismo.

## Hipotalamitis: ¿una nueva enfermedad endocrina autoinmune?

Categoría: Publicaciones destacadas  
Publicado: Martes, 18 May 2021 13:33  
Escrito por: Sofia  
Visitas: 7889

---

Â

### Comentario:

La participaci3n del sistema endocrino en el contexto de la tolerancia inmune alterada se reconoci3 por primera vez hace aproximadamente 95 a±os. Con el correr de los a±os se ha demostrado que los 3rganos endocrinos se ven afectados por da±os relacionados con la autoinmunidad, y la gl3ndula pituitaria se convirti3 en la cuarta gl3ndula endocrina afectada por la autoinmunidad. El s3ndrome autoinmune poliendocrino (APS), relacionado con la autoinmunidad, consta de compromiso de diferentes 3rganos endocrinos y se clasifica en 4 categor3as; y la hipofisitis posiblemente participe de las 4.

Hay anticuerpos contra ant3genos hipofisarios o hipotal3micos asociados con la deficiencia hipofisaria en pacientes con APS-1. La hipofisitis autoinmune (HA), o hipofisitis linfoc3tica, es una enfermedad hipofisaria relacionada con la autoinmunidad. Puede ocurrir como una enfermedad aislada que afecta solo a la gl3ndula pituitaria o puede estar asociada con la afectaci3n de otros 3rganos endocrinos, como enfermedades tiroideas autoinmunes. Seg3n la afectaci3n anat3mica de la gl3ndula pituitaria, la AH se describe tradicionalmente como adenohipofisitis linfoc3tica (LAH), cuando solo se afecta la gl3ndula pituitaria anterior, infundibuloneurohipofisitis linfoc3tica (LINH), cuando el tallo hipofisario y la gl3ndula pituitaria posterior est3n involucrados, y la panhipofisitis linfoc3tica (LINH), en el que est3 involucrada toda la gl3ndula pituitaria.

Los pacientes con HA pueden presentar distintos hallazgos radiol3gicos asociados con grados variables de hipopituitarismo y/o hiperprolactinemia y diabetes ins3pida central (CDI).

Hasta hace poco, la hipotalamitis no se ha reconocido como una entidad distinta, y la afectaci3n hipotal3mica que se presentaba como una masa supraselar ha sido interpretada como una continuaci3n ascendente de la HA.

Datos recientes sugieren que la afectaci3n autoinmunitaria del hipot3lamo que se presenta con una masa supraselar puede no ser un componente de la HA, sino una enfermedad autoinmunitaria aislada llamada hipotalamitis. En esta revisi3n, a partir de la descripci3n de un caso con hallazgos cl3nicos, de laboratorio y de imagen que sugieren hipotalamitis aislada, y se discute si la hipotalamitis es una entidad cl3nica distinta o no a la luz de los datos actuales.

Â

## Hipotalamitis: ¿una nueva enfermedad endocrina autoinmune?

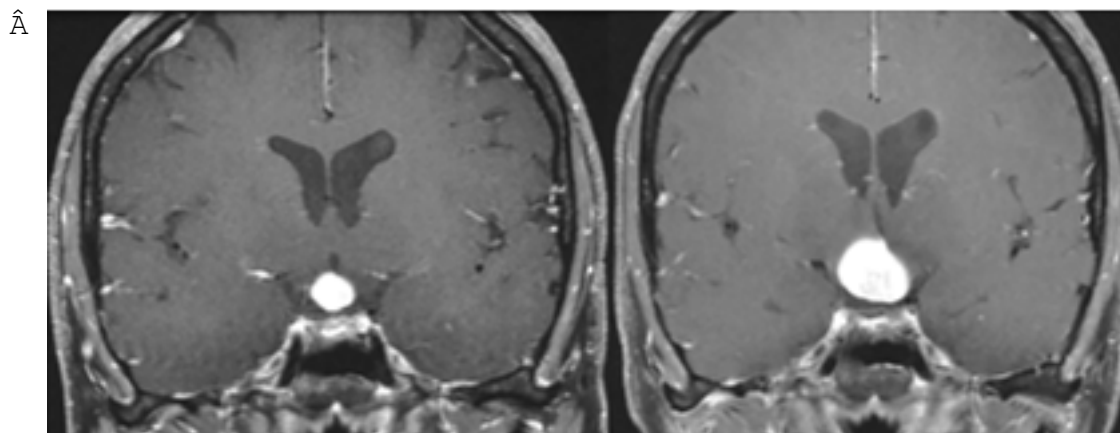
Categoría: Publicaciones destacadas  
Publicado: Martes, 18 May 2021 13:33  
Escrito por: Sofia  
Visitas: 7889

---

### Reporte de un caso

Una mujer de 35 años con 2 hijos presentaba una historia de 2 años de amenorrea, poliuria (5-10 L/día) -polidipsia (mayor de 5 L/día) y aumento de peso. La historia clínica mostraba que la paciente tuvo su último parto cuando tenía 30 años y estuvo lactando y tuvo menstruaciones regulares hasta 2 años antes. En el examen físico el examen del campo visual no revelaba ninguna anomalía. La investigación hormonal y bioquímica basal mostraba hiperprolactinemia; IGF-1 disminuida, hipotiroidismo central con ATPO neg; hipogonadismo central; hipoadrenalismo central y densidad urinaria de 1,005 (1,015-1,025). La investigación inmunológica revelaba la presencia de anticuerpos antihipotalámicos (AHA) en títulos elevados; 1/128 (normal, ≤1/8), dirigido contra células secretoras de arginina vasopresina (AVP). Los anticuerpos antipituitarios (APA) fueron negativos. La resonancia magnética (IRM) mostraba una lesión levemente hipointensa en el hipotálamo y con falta del punto brillante de neurohipofisis. La lesión era levemente hiperintensa en las imágenes potenciadas en T2 con un realce heterogéneo en T1 con contraste. Las dimensiones máximas A-P, transversal y craneocaudal de la lesión se midieron como 8 × 11 × 10 mm, respectivamente.

La paciente fue reevaluada 3 meses después y se detectó una progresión en el tamaño de la lesión con lo que se planificó la resección microneuroquirúrgica.



Â RMN al diagnóstico y a los 3 meses

Â

La paciente fue intervenida y la masa fue extirpada por completo mediante un abordaje pterionaltransilvio (UT) del lado derecho.

## Hipotalamitis: ¿una nueva enfermedad endocrina autoinmune?

Categoría: Publicaciones destacadas  
Publicado: Martes, 18 May 2021 13:33  
Escrito por: Sofia  
Visitas: 7889

---

La RM cerebral postoperatoria precoz del primer día postoperatorio confirmó<sup>3</sup> la exáresis total de la masa. Durante el postoperatorio se le diagnosticó<sup>3</sup> hipopituitarismo, hiperprolactinemia e ICD.

El examen histopatológico<sup>3</sup> mostr<sup>3</sup> una gran infiltración<sup>3</sup> que consistía predominantemente en linfocitos maduros y células plasmáticas acompañadas de cuerpos de Russell dispersos y pocos histiocitos, sin ninguna evidencia sólida de células germinales atípicas. Se excluyeron los tumores gliales, metastásicos y de células germinales.

La masa extirpada era compatible con un pseudotumor inflamatorio que mostraba características de hipotalamitis linfocítica con abundante infiltración por linfocitos, células plasmáticas y células dendríticas en el tejido resecaado, clínicamente acompañado de silla vacía parcial, CDI, hiperprolactinemia, e hipopituitarismo.

Â

### Hipotalamitis autoinmune

El término "autoinmunidad hipotalámica-hipofisaria" incluye un amplio espectro de trastornos que incluyen distintas formas de hipofisitis, así como otros trastornos primarios y secundarios endógenos y iatrogénicos, caracterizados por infiltración linfocítica de la pituitaria anterior y/o posterior que, algunas veces, afecta al hipotálamo. La hipofisitis autoinmune (HA) es una enfermedad conocida desde hace mucho tiempo y se caracteriza por una infiltración linfocítica de la glándula pituitaria y puede ser primaria o secundaria. El síndrome de Sheehan se define como necrosis hipofisaria posparto y el hipotálamo también puede verse afectado. La hipofisitis anti-PIT-1 es una enfermedad autoinmune descrita recientemente que se caracteriza por deficiencias adquiridas de hormona del crecimiento, prolactina y tirotropina asociadas con autoinmunidad a PIT-1. La meningitis infecciosa puede causar hipopituitarismo y puede estar asociada con la aparición de Ac antipituitarios (APA) y Ac antihipotalámicos (AHA). La autoinmunidad puede ser la causa subyacente del trastorno y afectar el curso de la enfermedad en algunos de los otros trastornos hipotalámicos hipofisarios, incluida la enfermedad relacionada con IgG-4, inhibidores de puntos de control inmunológico, lesión cerebral traumática y tumores cerebrales.

La hipotalamitis autoinmune se describe como una condición autoinmune en la cual el hipotálamo es infiltrado por células inflamatorias que consisten en linfocitos, células plasmáticas, células dendríticas e histiocitos. Es una condición poco común descrita en la literatura

## Hipotalamitis: ¿una nueva enfermedad endocrina autoinmune?

Categoría: Publicaciones destacadas  
Publicado: Martes, 18 May 2021 13:33  
Escrito por: Sofia  
Visitas: 7889

---

actual con muy pocos casos en todo el mundo.

El hipotálamo juega un papel vital en la homeostasis, y su daño predispone a la disfunción hipofisaria, trastornos del comportamiento, alteraciones metabólicas y alteraciones neuroendocrinas. El tallo hipofisario se encuentra entre la hipófisis y el hipotálamo y contiene elementos neurales y vasculares. Durante la embriogénesis, el lóbulo posterior de la glándula pituitaria se desarrolla a partir del infundíbulo, una región específica del diencéfalo ventral y en la glándula madura se compone de terminales axónicos hipotalámicos de neuronas magnocelulares del núcleo paraventricular y del núcleo supraóptico. Entonces, el lóbulo posterior es la continuación del hipotálamo.

Se pueden detectar numerosos anticuerpos en enfermedades variables que involucran el sistema hipotalámico-pituitario. En AH se informaron autoanticuerpos contra la hormona del crecimiento,  $\beta$ -enolasa, secretogranina II, factores específicos de la glándula pituitaria 1 y 2, y se sugirió que estos anticuerpos se producen debido a alteraciones en el tejido pituitario. El papel de la autoinmunidad y el hipotálamo está menos descrita. Una de las principales manifestaciones de la afectación hipotalámica en la autoinmunidad es la ICD. Se detectaron anticuerpos contra las células secretoras de vasopresina del hipotálamo humano en el 36,7% de los pacientes con diabetes insípida idiopática, pero en ninguno de los sujetos de control, lo cual sugiere que la autoinmunidad se extiende al hipotálamo y que los anticuerpos de las células de vasopresina pueden ser marcadores útiles para el diagnóstico de diabetes insípida de origen autoinmune. En los últimos años, los estudios han confirmado nuevos marcadores/antígenos autoinmunes, y anticuerpos que desempeñan un papel en el desarrollo de infundibuloneurohipofisitis linfocítica (LINH). La rabfilina-3A, es una proteína de membrana responsable de la regulación dependiente del calcio de la exocitosis de las vesículas secretoras, y se encuentra en neuronas y células neuroendocrinas. Parece que los autoanticuerpos contra la rabfilina-3A, pueden usarse como biomarcador en el diagnóstico de LINH. Por otro lado, encontraron autoanticuerpos contra las células secretoras de AVP con ICD. La presencia de autoanticuerpos de células de vasopresina circulantes en pacientes con ICD idiopática puede sugerir una afectación autoinmune del sistema neurohipofisario en el contexto de hallazgos clínicos y radiológicos apropiados.

No se ha discutido suficientemente en la literatura si la HA también puede involucrar al hipotálamo y conducir a hipotalamitis como continuación de la hipofisitis, o si la hipotalamitis es una entidad clínica aislada. Al menos hasta donde conocemos, el primer paciente al que se le diagnosticó una masa supraselar como HA asociada con la

## Hipotalamitis: ¿una nueva enfermedad endocrina autoinmune?

Categoría: Publicaciones destacadas  
Publicado: Martes, 18 May 2021 13:33  
Escrito por: Sofia  
Visitas: 7889

---

silla turca vacña e hipopituitarismo en la literatura se informã³ hace 20 años. En ese caso, no se detectaron anticuerpos. El examen histopatolã³gico confirmã³ HA, que pudo haberse extendido al hipotã;lamo y producir un cuadro clãnico caracterizado por masa supraselar, CDI, silla turca vacña e hipopituitarismo.

En caso de afectaciã³n autoinmune de la glã;ndula pituitaria y/o el hipotã;lamo, la glã;ndula pituitaria puede destruirse y volverse mã;s pequeã+a con los años, por lo que el proceso autoinmune puede resultar en la silla turca vacña como resultado final. La silla turca vacña en pacientes con HA con o sin compromiso hipotalã;mico puede deberse a una falla de las hormonas hipotalã;micas trã³ficas que conducen a la atrofia del tejido hipofisario y la destrucciã³n autoinmune de la propia glã;ndula pituitaria, respectivamente.

La hipotalamitis tambiã³n puede ser desencadenada por fá;rmacos inmunomoduladores, y tambiã³n puede ser una presentaciã³n localizada de encefalitis lãmbica paraneoplã;sica (PLE) donde los antãgenos asociados llevan a la apariciã³n de anticuerpos contra el cã;ncer acompaã+ante. Los antãgenos en determinadas localizaciones del sistema nervioso central como el hipotã;lamo actã°an de forma similar y provocan un sãndrome paraneoplã;sico expresado por pã©rdida neuronal e inflamaciã³n.

Los trastornos alimentarios como la anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa pueden estar asociados con el desarrollo de anticuerpos contra la hormona estimulante de los melanocitos ã, la adrenocorticotropina y la hormona liberadora de la hormona luteinizante, aunque su papel en la patogã©nesis de la anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa es desconocido.

Anteriormente, no se informã³ de ningã°n caso que describiera hipotalamitis secundaria a mã³ltiples endocrinopatãas. Por lo tanto, las particularidades microvasculares del hipotã;lamo podrãan ser diferentes de los otros ãrganos endocrinos y que definirãan al hipotã;lamo como un ãrgano aislado. El hipotã;lamo es de origen neuroectodã©rmico, mientras que los otros ãrganos endocrinos se originan principalmente en el endodermo. Por lo tanto, no solo su microvasculatura divergente, sino que sus constituyentes gliales y neuronales debido a su origen neural podrãan ser la razã³n subyacente de su rareza, pero esto necesita una mayor aclaraciã³n clãnica, experimental y molecular.

En la literatura actual, la hipotalamitis autoinmune, ya sea descrita como una entidad secundaria o aislada, se presenta mã;s comã³nmente con ICD, amenorrea u oligomenorrea, cambios de comportamiento y alteraciones visuales. En algunos casos tambiã³n se describieron

## **Hipotalamitis: ¿una nueva enfermedad endocrina autoinmune?**

Categoría: Publicaciones destacadas  
Publicado: Martes, 18 May 2021 13:33  
Escrito por: Sofia  
Visitas: 7889

---

déficit de memoria, irritabilidad, cefaleas y astenia. La presencia de AHA parece ser una característica distintiva incluso en ausencia de APA en algunos casos. Los APA y AHA podrán ser útiles para confirmar casos sospechosos de trastornos autoinmunitarios hipofisarios-hipotalámicos sobre la base de datos clínicos y radiológicos sugestivos. En estudios previos, la detección de anticuerpos contra las células vasopresina (AVPcAb) en la mayoría de los pacientes con ICD sugirió una afectación autoinmune de esta enfermedad.

Â

### **Características radiológicas de la hipotalamitis**

La hipotalamitis no posee características específicas en la resonancia magnética para distinguirla de otras patologías supraselares como gliomas, metástasis y encefalitis. Hay leve hipo o isointensidad en T1 e hiperintensidad leve en T2 con respecto a la sustancia blanca normal, y estas son características comunes para la mayoría de las patologías hipotalámicas. La falta de brillo de la neurohipofisis en T1 se encontró tanto en el caso actual como en la mayoría de los estudios previos. Aunque el tallo infundibular tiene un grosor normal, la ausencia de una señal T1 alta de la neurohipofisis probablemente se deba a la interrupción entre la neurohipofisis y el hipotálamo. El grosor del tallo hipofisario se encuentra aumentado en algunos estudios previos, pero generalmente sigue siendo de tamaño normal como en el caso actual. El realce heterogéneo de orientación periférica con o sin edema del quiasma óptico o del tracto es un hallazgo común. Una combinación de características de resonancia magnética con la hiperdensidad de la tomografía computarizada es extremadamente útil para el diagnóstico preciso de hipotalamitis. Además de las características inmunohistoquímicas, la resonancia magnética de nuestro caso no mostró indicios de inflamación hipofisaria que se extendiera a la región hipotalámica.

Â

### **Diagnóstico diferencial de hipotalamitis**

El diagnóstico y el diagnóstico diferencial de la hipotalamitis no son fáciles por ser un concepto nuevo reportado en la literatura y por el reducido número de casos. Cuando se examinan los casos considerados hipotalamitis reportados en la literatura y el caso aquí presentado, los 3 motivos más importantes de ingreso son la masa supraselar, la ICD y la insuficiencia pituitaria anterior. Al igual que en AH, la mayoría de los pacientes son mujeres. No hay ningún hallazgo radiológico patognomónico de hipotalamitis, por lo que el examen histopatológico es esencial para el diagnóstico definitivo.

## Hipotalamitis: ¿una nueva enfermedad endocrina autoinmune?

Categoría: Publicaciones destacadas  
Publicado: Martes, 18 May 2021 13:33  
Escrito por: Sofia  
Visitas: 7889

Cuando el examen histopatológico muestra que la anomalía subyacente es compatible con la autoinmunidad, el APA y AHA séricos son útiles para la detección de títulos altos de anticuerpos contra células hipotálamicas específicas, lo que hace que el diagnóstico de hipotalamitis sea aún más fuerte. La negatividad de APA también apoya que la lesión es compatible con hipotalamitis.

A la luz de todos estos datos, se proponen criterios mayores y menores para el diagnóstico de hipotalamitis autoinmune (Ver Tabla 1). Cualquier trastorno que afecte el eje hipotálamico puede caracterizarse por hipopituitarismo anterior e ICD. Por tanto, en primer lugar conviene desvelar si la lesión es de origen autoinmune o no. Cuando todos los hallazgos (incluido el examen histopatológico de una masa supraselar extirpada quirúrgicamente) revelan afectación autoinmunitaria del hipotálamo, el siguiente paso es aclarar si la masa es hipotalamitis aislada o afectación autoinmunitaria del hipotálamo debido a un trastorno secundario.

Â

Â

### **Criterios mayores de hipotalamitis:**

1. Masa supraselar
2. Hallazgos histológicos compatibles con afectación autoinmune del hipotálamo
3. Diabetes insípida central
4. Hipopituitarismo parcial o total
5. Anticuerpos antihipotálamicos positivos

### **Criterios menores:**

1. Buena respuesta de la masa supraselar a los inmunosupresores
2. Hallazgos radiológicos sugestivos de hipotalamitis en la RNM
3. Sexo femenino

*Tabla 1: Criterios propuestos para el diagnóstico de hipotalamitis*

Â

## **Tratamiento de la hipotalamitis**

No existe suficiente experiencia en el tratamiento de la hipotalamitis. La literatura sugiere glucocorticoides, plasmaféresis y posteriormente inmunoglobulina intravenosa como tratamiento de primera línea; y rituximab, ciclofosfamida y azatioprina como tratamiento de segunda línea. Si bien el tratamiento médico puede resultar en alguna mejora radiológica, no se ha informado ninguna

## Hipotalamitis: ¿una nueva enfermedad endocrina autoinmune?

Categoría: Publicaciones destacadas  
Publicado: Martes, 18 May 2021 13:33  
Escrito por: Sofia  
Visitas: 7889

---

mejora endocrinológica. La cirugía representa el tratamiento más común ya que es el único método que permite el diagnóstico definitivo mediante investigación histológica.

Â

Se puede concluir que se describe un raro caso de hipotalamitis autoinmune aislada luego de eliminar sistemáticamente la posibilidad de su presentación como manifestación secundaria.

Cuando se toman todos los hallazgos mencionados, los datos actuales sugieren que la hipotalamitis puede existir como una enfermedad autoinmune distinta que se presenta con una lesión supraselar, CDI e hipopituitarismo. Será difícil hacer un diagnóstico diferencial entre la hipotalamitis aislada y la afectación hipotalámica de la HA, pero los marcadores autoinmunes serán útiles. El lóbulo anterior de la hipófisis no está afectado y la ICD es la principal queja en los pacientes con LINH. Por lo tanto, LINH puede ser un componente de la hipotalamitis más que una parte de la HA. Pero no se puede descartar una hipofisitis previa teniendo en cuenta la presencia de silla turca vacía en el paciente, lo que, como se sabe, podría ser un signo indirecto de la involución a menudo autoinmune de la hipófisis. La confirmación histopatológica es el gold standard para el diagnóstico de hipotalamitis autoinmune respaldada por la presencia de AHA. Se requiere una inmunohistoquímica completa, así como APA y AHA que reconozcan las células secretoras de vasopresina para ayudar en el diagnóstico diferencial.

Se necesitan más estudios para aclarar los mecanismos subyacentes responsables del desarrollo de la afectación autoinmune del hipotálamo y si LINH es realmente un subgrupo de AH o es en realidad una extensión de la hipotalamitis. Los autores creen que es necesario revisar la clasificación de la afectación autoinmune del sistema hipotalámico-pituitario.

Â

Copyright 2021. Endoweb.net