

Imunoendokrinní onemocnění: lymfocytární hypofyzitida

Lymfocytární hypofyzitida (LH) je neuroendokrinní onemocnění charakterizované autoimunitním zánětem hypofýzy s různým stupněm poruchy hypofyzárních funkcí. LH je v současné době řazena mezi tzv. orgánově specifická autoimunitní onemocnění. Histologickým nálezem je infiltrace hypofýzy T a B lymfocyty.

LH se může projevat bolestmi hlavy, poruchami zorného pole a projevy deficitu hypofyzárních hormonů. Často se vyskytuje ve vazbě na autoimunitní onemocnění štítné žlázy, a to jak na autoimunitní tyreoiditidu, tak Graves-Basedowovu tyreotoxikózu. Vzácně se váže na centrální diabetes insipidus, Addisonovu chorobu, diabetes mellitus (DM) 1. typu, hypoparatyreózu a některá systémová autoimunitní onemocnění, jako je např. systémový lupus erythematodes.

Autoimunitní onemocnění asociovaná s lymfocytární hypofyzitidou

Poměrně časté

Autoimunitní tyreoiditida
Graves - Basedowova tyreotoxikóza

Poměrně vzácné

Centrální diabetes insipidus
Addisonova choroba
Diabetes mellitus 1. typu
Hypoparatyreóza
Chronická atrofická gastritida, perniciózní anemie
Systémový lupus erythematodes
Autoimunitní hepatitida
Primární biliární cirhóza

U většiny autoimunitních onemocnění byla prokázána genetická predispozice s vazbou na HLA systém, u pacientů s LH byla provedena HLA typizace jen u mála případů, takže výsledky nejsou přesvědčivé. Prozatím se jeví vazba na HLA DR4 a s menší frekvencí na HLA DR5.

Výskyt LH je 5–8krát častější u žen než u mužů. U první velké série literárně popisovaných případů LH se zdálo, že výskyt této choroby je silně vázán na těhotenství, kdy jsou postiženy ženy ve 2. a 3. trimestru těhotenství a v prvních šesti měsících po porodu. Avšak současné popisy případů ukazují na vzestup výskytu i mimo těhotenství, a to u dětí, žen v menopauze a též u mužů. Postižení pacienti mají často v rodinné či osobní anamnéze výskyt autoimunitní choroby. V poslední době je toto onemocnění asociovaná do tzv. autoimunitního polyglandulárního syndromu (APS) III. typu a jeho výskyt se může vázat na APS I., II. a IV. typu.

Autoimunitní polyglandulární syndromy

Název	Hlavní spojitost	Vedlejší spojitost
APS I	Mukokutánní kandidóza Hypoparatyreóza Addisonova choroba	autoimunitní postižení gonád, chronická aktivní hepatitida, maloabsorpční syndrom, alopecie, vitiligo, chronická atrofická gastritida, autoimunitní tyreoiditida, diabetes mellitus 1. typu, ektodermální dystrofie, keratokonjunktivitida, imunologické defekty (deficit T lymfocytů, IgA deficit, asplenie), Sjögrenův syndrom, <i>lymfocytární hypofyzitida</i>
APS II	Addisonova choroba s autoimunitní tyreoiditidou (Schmidtův sy) nebo DM 1. typu a autoimunitní tyreoiditida (Carpenterův sy)	chronická lymfocytární gastritida, alopecie, vitiligo, celiakie, myasthenia gravis, perniciózní anemie, <i>lymfocytární hypofyzitida</i>
APS III	Autoimunitní tyreoiditida	s jiným autoimunitním poškozením: DM 1. typu, autoimunitní proces proti žaludečním složkám, <i>lymfocytární hypofyzitida</i> , asociace s jinou neendokrinní orgánově specifickou autoimunitou, není přítomna Addisonova choroba
APS IV	Kombinace orgánově specifických autoimunit, které nejsou v rámci APS I-III	

Patogeneze

Aktivace autoimunitního procesu v hypofýze je obdobná jako u řady dalších orgánově specifických autoimunitních onemocnění a jeho výskyt je nejčastěji vázán s autoimunitním procesem ve štítné žláze. Předpokládá se i význam genetické predispozice, přestože vazba na HLA antigeny nebyla zcela potvrzena. Experimentálně byl prokázán vliv epigenetických faktorů, obdobně jako u dalších autoimunitních endokrinopatií, a to např. vliv infekce chřipkového viru při aktivaci cytotoxic-



Lymfocytární hypofyzitida se zdá být

kých T lymfocytů uplatňujících se při poškození hypofyzárních buněk. Lymfocytární infiltrace v hypofýze je reprezentována jak T (CD4 pomocnými a CD8 cytotoxickými) lymfocyty, tak B lymfocyty. Přestože patogenese není zcela objasněná, předpokládá se vliv především buňkami zprostředkované autoimunitní reakce přes aktivaci TH1 a CD8 cytotoxických T lymfocytů. Přítomnost B lymfocytů a jejich produkce autoprotilátek má pravděpodobně význam především při detekci autoimunitního procesu. Autoprotilátky se neuplatňují při destrukci cílové tkáně, ale mohou se uplatnit jako protilátky stimulující příslušný receptor obdobně jako u GB tyreotoxikózy (prolaktin stimulující protilátky).

Klinický obraz

Prvním symptomem bývá bolest hlavy, ta často předchází poruchám zorného pole a velmi vzácně se vyskytuje diplopie. Asi u 30% nemocných se vyskytuje hyperprolaktinemie, ale může být přítomna i hypoprolaktinemie.

Částečný nebo totální hypopituitarismus se vyskytuje u 66–97% případů a poruchy hypofyzárních funkcí jsou často neúměrně rozsahu změn na magnetické rezonanci (MR). Z izolovaných hormonálních deficitů se nejdříve manifestuje deficit adrenokortikotropního hormonu (ACTH), který je nejčastějším hypofyzárním deficitem, nachází se asi u 65% případů. Lymfocytární hypofyzitida může též vést k deficitu tyreotropního hormonu (TSH) a gonadotropinů. Deficit růstového hormonu (GH) v rámci LH je velmi vzácný. Čtvrtina pacientů s LH má subklinickou formu hypopituitarismu, kterou lze odhalit funkčními testy.

Zasáhne-li autoimunitní proces infundibulum a neurohypofýzu, pak je obvykle přítomný diabetes insipidus z poruchy sekrece adiuretinu (ADH). Klinické projevy LH shrnuje tabulka.

Klinické projevy lymfocytární hypofyzitidy

1. Související se zvětšením hypofýzy

bolest hlavy (60%)
výpadky zorného pole (40%)
velmi vzácně diplopie

2. Související s poruchou sekrece hypofyzárních hormonů

neobvykle normální hypofyzární funkce
hyperprolaktinemie (30%)
velmi vzácně hypoprolaktinemie
subklinický hypopituitarismus (25%)
ACTH deficit (nejčasnější a nejčastější izolovaný hypofyzární deficit)
vzácně akutní selhání nadledvin s vysokou mortalitou
hypogonadotropní hypogonadismus
(obvykle diagnostikovaný pouze u mužů)
vzácně izolovaný GH deficit

Diagnostika

Autoimunitní charakter LH poprvé popsali v roce 1953 Rapp a Pashkis, přesto dodnes není zcela jasná incidence a prevalence daného onemocnění a ani nebyla prozatím ustanovena

vzácným onemocněním, ale v budoucnu nás může překvapit

jasná kritéria choroby. Diagnostika LH je postavena na základě klinického nálezu, nálezu v rámci zobrazovacích metod a laboratorních nálezů. Pomocí magnetické rezonance je možno rozlišit lymfocytární hypofyzitidu od tumorů v selární nebo paraselární oblasti. Užitečná v diagnostice LH je transsfenoidální biopsie, která však není standardizovaná a široce přístupná. Vzhledem k riziku poškození tkáně byly hledány neinvazivní metody, z kterých je nejvýznamnější kombinace MR a detekce autoprotilátek proti hypofýze.

Autoprotilátky proti hypofýze

Autoprotilátky proti hypofýze byly v posledních letech stanoveny řadou metod, např. komplement-fixačním testem, imunofluorescenční metodou, radioimunoesejí nebo pomocí imunoblotu. Přesto dále trvají obtíže v metodice stanovení těchto autoprotilátek a výběru metodiky a v interpretaci jejich klinického významu. Navíc dlouhodobé studie ukázaly, že tyto autoprotilátky mohou časem vymizet, a proto je také nutné posuzovat jejich nálezy v čase klinického rozvoje onemocnění. Klinický význam mají především vysokoafinitní protilátky s vysokým titrem. Bottazzo a spolupracovníci jako první popsali autoprotilátky proti hormonu produkujícím buňkám hypofýzy, a to pomocí fluorochromem dvojitě barvené imunofluorescence.

Na základě toho byly popsány následující autoprotilátky proti hormonu produkujícím buňkám:

1. Autoprotilátky proti prolaktin produkujícím buňkám

Autoprotilátky proti prolaktin produkujícím buňkám jsou první antihypofyzární autoprotilátky detekované imunofluorescencí. V nízkém titru se často nacházejí u pacientů s autoimunitními polyendokrinními onemocněními, s nižší prevalencí u pacientů s izolovanou autoimunitní endokrinní patologií (zejména u autoimunitní hypoparathyreózy). Nikdo z pacientů s těmito autoprotilátkami neměl klinické příznaky hypofyzární dysfunkce. Zdá se, že mohou hrát patogenetickou roli v iniciálním (subklinickým) stadiu autoimunitního poškození.

2. Autoprotilátky proti ACTH produkujícím buňkám

Byly nalezeny u pacientů s izolovaným ACTH deficitem a u 25% pacientů s Cushingovou nemocí. U pacientů s ACTH deficitem jsou namířeny proti 70 kDa enzymu, aspartyl proteáze, která katalyzuje konverzi proopiomelanokortinu na ACTH.

3. Autoprotilátky proti GH produkujícím buňkám

Byly poprvé detekovány u pacientek s Turnerovým syndromem, s parciálním GH deficitem a u pacientů s rodinnou anamnézou autoimunitního polyglandulárního syndromu II. typu. Tyto autoprotilátky byly také nalezeny u osob s idiopatickým malým vzrůstem a u osob s idiopatickým GH deficitem. Jejich role při těchto onemocněních nebyla dosud určena.

Analogicky s ostatními orgánově specifickými autoprotilátkami reagují také autoprotilátky proti hypofýze z cytosolo-

vým antigenem, který je odlišný od hypofyzárních hormonů. Pomocí imunoblotu byly v séru pacientů s LH detekovány autoprotilátky proti 49-kDa cytosolovému pituárnímu proteinu, což je ubikvitární glykolytický enzym – enoláza. Protilátky proti 49-kDa pituárnímu cytosolovému proteinu jsou přítomny u 70% pacientů s biopsicky ověřenou LH a u 55% pacientů se suspektní LH. Autoprotilátky proti 49-kDa proteinu byly detekovány i u malého procenta pacientů s jinými autoimunitními chorobami nebo hypofyzárními chorobami (hypofyzární tumory). Další výzkum ukázal, že autoprotilátky v séru pacientů s LH také reagují proti další izoformě tohoto enzymu, γ enoláze, známé jako neuron-specifická enoláza (NSE), která je omezena na nervovou tkáň a neuroendokrinní buňky. NSE je také exprimována i v placentě, což může být logickým odůvodněním asociace LH těhotenství. Protilátky proti enoláze nejsou specifické pouze pro LH, nicméně mohou být užitečné v diagnostice u pacientů s LH, kde by bylo jinak nutné provést biopsii.

Terapie

Účinné je u pacientů s LH podávání glukokortikoidů, náznaky na dávky se různí. Pulzní terapie methylprednisolonem je účinná asi u 30% pacientů. Podávání jiných imunosupresivních léků (azathioprin, metotrexát, cyclosporin A) může být účinné ve specifických případech, kde je malá odpověď na glukokortikoidy. Při hypopituitarismu je nutná hormonální substituce hypofyzárních funkcí. Je třeba mít na paměti, že u řady pacientů může časem dojít ke spontánní obnově hypofyzárních funkcí. Hormonální substituce působí u LH také jako izohormonální terapie, což se ukazuje být prospěšné u pacientů s pozitivními autoprotilátkami proti hypofýze, kteří jsou takto léčeni ve stadiu subklinického hypopituitarismu. Chirurgická transsfenoidální léčba je nutná u pacientů s příznaky těžké komprese, pituární biopsie je v těchto případech terapeutická i diagnostická.

Závěr

LH se zdá být vzácným onemocněním, je třeba ale upozornit, že u nás doposud neexistuje rutinní laboratorní diagnostický test a incidence choroby jeho zavedením nás může v budoucnosti velmi překvapit. Autoprotilátky proti hypofýze, iniciálně obvykle přítomné ve vysokém titru, mohou postupně vymizet. Výskyt autoprotilátek je časově závislý a nemusí vždy potvrzovat rozvoj onemocnění. Tak jako u autoimunitní tyreoiditidy může být onemocnění zachyceno převážně v destruktivní fázi, kdy je tvorba autoprotilátek tlumená, nebo ve fázi již dokonané destrukce, kdy protilátky vymizí. Proto i obraz nemoci může procházet různými fázemi, na něž je třeba při diagnóze myslet. Do budoucna je nutné definovat kritéria choroby i incidence a prevalence LH. Nyní je LH začleněna do APS III. typu. ■

Literatura: www.sanquis.cz