

konkluderede man, at IvIg ikke havde terapeutisk effekt ved AH; men det store flertal af de inkluderede patienter havde primær AH. Blandt patienter med sekundær AH fandt vi i modsætning hertil en signifikant behandlingseffekt [11] – et fund, som blev bekræftet i en metaanalyse, i hvilken man foretog separat analyse af patienter med primær og sekundær AH.

FREMTIDEN

Det er tvivlsomt, om man i fremtiden vil identificere biomarkører med høj specificitet og stærk prognostisk betydning for AH.

De økonomiske muligheder for at foretage *genome-wide screening* for > 100.000 enkelt nukleotidpolymorfier ved AH er nok ikke til stede; men man kunne i stedet screene for polymorfier i kandidatgener af betydning for brud på immunologisk tolerance, inflammatorisk respons, trombofili og endokrin regulering. Herefter kunne man rubricere AH-patienter i grupper med fortrinsvis immunologisk, tromboembolisk eller endokrin patogenese som basis for inklusion i relevante behandlingsafprøvninger.

KONKLUSIONER

Blandt patienter med uforklarlig AH fandt vi, at specifikke polymorfier i HLA-regionen og MBL-2-genet samt F-II- og FVL-mutationerne alle havde negativ prognostisk betydning for efterfølgende graviditetsudfald både hvad angår chancen for levendefødsel, fødselsvægt og obstetriske komplikationer. Nogle polymorfier påvist kun med øget hyppighed hos patienter med sekundær AH.

Allerede nu er der så stærke holdepunkter for, at AH og mange obstetriske/perinatale komplikationstilstande deler genetiske risikofaktorer, at AH-patienter bør monitoreres intensivt i tredje trimester.

KORRESPONDANCE: Ole Bjarne Christiansen, Obstetrisk og Gynækologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, DK-9100 Aalborg. E-mail: olbc@rn.dk.

ANTAGET: 30. januar 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

Artiklen er skrevet på basis af forfatterens professortilrædelsesforelæsning for at belyse aktive frontlinjeforskningsområder i Danmark.

LITTERATUR

- Christiansen OB, Andersen A-MN, Bosch E et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005;83:821-39.
- Christiansen OB, Steffensen R, Nielsen HS et al. Multifactorial etiology of recurrent miscarriage and its scientific and clinical implications. *Gyn Obstet Invest* 2008;66:257-67.
- Christiansen OB. A fresh look at the causes and treatments of recurrent miscarriage, especially its immunological aspects. *Hum Reprod Update* 1996;2:271-93.
- Kruse C, Steffensen R, Varming K et al. A study of HLA-DR and -DQ alleles in 588 patients and 562 controls confirms that HLA-DRB1*03 is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2004;19:1215-21.
- Hviid TV, Hylenius S, Lindhard A et al. Association between human leukocyte antigen-C genotype and success of in-vitro fertilization and pregnancy outcome. *Tissue Antigens* 2004;64:66-9.
- Kruse C, Rosgaard A, Steffensen R et al. Low serum level of mannan-binding lectin is a determinant for pregnancy outcome in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1313-20.
- Christiansen OB, Nielsen HS, Lund M et al. Mannose-binding lectin-2 genotypes and recurrent late pregnancy losses. *Hum Reprod* 2009;24:291-9.
- Nielsen HS, Nybo Andersen A-M, Kolte AM et al. A firstborn boy is suggestive of a strong prognostic factor in secondary recurrent miscarriage: a confirmatory study. *Fertil Steril* 2008;89:907-11.
- Nielsen HS, Steffensen R, Varming K et al. Association between HLA class II alleles with pregnancy outcome in patients with recurrent miscarriage subsequent to a firstborn boy. *Hum Mol Genet* 2009;18:1684-91.
- Christiansen OB, Mathiesen O, Lauritsen JG et al. Study of the birthweight of parents experiencing unexplained recurrent miscarriages. *BJOG* 1992;99:408-11.
- Christiansen OB, Pedersen B, Rosgaard A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2002;17:809-16.

Autoimmun hypophysitis

Stud.med. Therese Krarup & overlæge Claus Hagen

RESUME

Autoimmun hypophysitis (AH) – ofte kaldet lymfocytær hypophysitis – er en sjælden sygdom, hvor der ses inflammation i hypofysen. Sygdommen forårsager forstørrelse af hypofysen og hypofyseinsufficiens. Symptomerne er ofte hovedpine ledsaget af varierende grad af hypofyseinsufficiens og polyuri. AH forekommer overvejende hos kvinder under graviditet eller postpartum, men kan også ses hos mænd og børn [1]. AH er ofte associeret med andre autoimmune sygdomme, hvoraf den hyppigste er Hashimotos thyroiditis [2]. Symptomerne forårsages af forstørrelse af hypofysen og forstyrrelser i dennes hormonsekretion. Behandling er enten immunsupprimerende behandling eller kirurgi.

Autoimmun hypophysitis er en sjælden sygdom, hvor der udvikles inflammation i hypofysen. Sygdommen kan inddeles efter anatomisk klassifikation i tre former. Lymfocytær adenoypophysitis (LAH), lymfocytær infundibuloneurohypophysitis (LINH) og lymfocytær panhypophysitis (LPH) [3]. Af disse tre former er LAH den hyppigst forekommende, mens LINH er den mest sjældne. AH blev først beskrevet af Goudie & Pinkerton [4] i 1962, og siden da er 379 tilfælde med AH blevet rapporteret i litteraturen [1, 5, 6]. Incidensen er ukendt, og sygdommen formodes at være underestimeret, da den gennem tiden er blevet fejldiagnosticeret som hypofyseadenom og Sheehan syndrom

OVERSIGTSARTIKEL

Bispebjerg Hospital,
Medicinsk Afdeling I,
Endokrinologisk Afsnit



TABEL 1

De tre forskellige former for hypophysitis og deres symptomer, fund ved magnetisk resonans (MR)-skanning samt typiske hormonmangler.

| | Symptomer | MR-skanning | Hormonmangel |
|-----------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Lymfocytær adeno-hypophysitis | Hovedpine, synsforstyrrelser | Symmetrisk forstørrelse af adeno-hypofysen med en tilhørende forstørret hypofysetilk. Denne forløber oftest normalt. Gulvet i sella turcica ses oftest intakt | Stor variation. Kan være normal til mangel på væksthormon og prolaktin |
| Lymfocytær infundibuloneurohypophysitis | Polydipsi og polyuri | Forstørret baglap og fortykket hypofysetilk. Der ses tab af T1-hyperintensitet i neurohypofysen | Nedsat antidiuretisk hormon |
| Lymfocytær panhypophysitis | Hovedpine, polydipsi og polyuri | Forstørrelse af hypofysen med tilhørende forstørret hypofysetilk | Oftest nedsat antidiuretisk hormon og væksthormon |

[3]. Kendskab til AH er væsentligt, da sygdommen udgør en differentialdiagnose til hypofyseadenomer samt nonadenomatøse hypofyselæsioner. For at belyse de kliniske og patologiske kendetegn for denne sjældne sygdom præsenteres nedenfor en systematisk gennemgang af den litteratur, vi kan finde om emnet i dag.

MATERIALER OG METODE

Der blev gennemført en litteratursøgning på MEDLINE og PubMed, som omfattede søgeordene *autoimmune hypophysitis*, *lymphocytary hypophysitis*, *hypophysitis*, *disease of the pituitary gland*. Af de fundne artikler er det artiklerne af nyere dato, der er at foretrække, men da der ikke er rapporteret mange tilfælde af autoimmun hypophysitis, vil der også blive henvist til ældre artikler.

Klinik

Autoimmun hypophysitis præsenterer sig klinisk med varierende symptomer på hypofyseforstørrelse, med tryk på omkringliggende strukturer, hypofyseinsufficiens, inklusive diabetes insipidus og hyperprolaktinæmi. Den kliniske præsentation afhænger af, hvilken del af hypofysen/hypofysetilken, der er afficeret.

Oftest henvender patienter sig med gener i form af hovedpine og visuelle forstyrrelser. Disse skyldes forstørrelse af hypofysen. Hovedpinen skyldes påvirkning af dura mater og diaphragma sellae på grund af den forstørrede hypofyse. De visuelle forstyrrelser viser sig ved udfald af syn og/eller synsfelt og skyldes forstørrelse af hypofysen, som medfører kompression

af chiasma opticum. En sjælden forekomst er diplopi, som skyldes en lateral forstørrelse af hypofysen til sinus cavernosus. Her kan der opstå en kompression af kranienerven III, IV og VI [7-9].

Nogle patienter henvender sig med symptomer på delvis eller fuldstændig mangel på anteriore hypofyse hormoner, som oftest en mangel på adrenokortikotrop hormon (ACTH) efterfulgt af thyroideastimulerende hormon (TSH), gonadotropiner og prolaktin (Tabel 1). Mangel på hypofysehormoner formodes at være forårsaget af det autoimmune angreb på hypofysens celler eller af afklemning af hypofysetilken, hvilket giver sig til kende ved hypoadrenalisme, hypothyroidisme og hypogonadisme.

Diabetes insipidus (DI) er et typisk symptom ved LINH og skyldes immundestruktion eller kompression af neurohypofysen og infundibulum [9]. DI ses også ved LAH på grund af ødem af pars tuberalis på adeno-hypofysen, som ligger anterolateralt over infundibulum og derfor kan hæmme aksonal transport af antidiuretisk hormon (ADH) [11].

Indtil nu er der i litteraturen beskrevet i alt 379 tilfælde af AH [1,5,6]. Sygdommen ses hyppigst hos kvinder, men forekommer også hos mænd og børn. 34% af patienterne var japanere, 22% var amerikanere, 7% var englændere, 7% var tyskere og endelig var 5% canadiere [1].

- LAH: ses hyppigere hos kvinder end hos mænd. Der er rapporteret 210 tilfælde hos kvinder og kun 35 hos mænd, hvilket giver en K:M-ratio på 6:1. Samtidigt debuterer kvinder (35 ± 13 år) ved en yngre alder end mænd (45 ± 14 år). LAH menes at være associeret med graviditet. Ud af 210 kvinder præsenterede sygdommen sig for 120 under graviditeten eller post partum. Sygdommen debuterer typisk i tredje trimester af graviditeten eller inden for det første år efter fødsel [11]. Symptomerne er hovedpine og synsforstyrrelser (grundet forstørrelse af hypofysen) samt hypofyseinsufficiens. Ofte opdages sygdommen først ved manglende laktation [1, 5, 6].
- LPH: ses en smule hyppigere hos kvinder end hos mænd. Der er rapporteret 62 tilfælde hos kvinder og 33 tilfælde hos mænd. K:M-ratio 1,9:1.
- LINH: ses lige hyppigst hos kvinder og mænd. Der er rapporteret 20 tilfælde hos kvinder og 19 tilfælde hos mænd samt et tilfælde hos en tolvårig dreng [12].

Morfologi

- LAH: Der vil oftest kunne påvises syn- og/eller synsfeltsudfald (43%) samt hovedpine (53%) [1, 6]. Ved magnetisk resonans (MR)-skanning med

og uden kontrast ses typisk en ensartet symmetrisk forstørrelse af hypofysen med en tilhørende fortykket hypofysestilk, der som oftest forløber normalt. Gulvet i sella turcica ses oftest intakt [13-15] (Tabel 1).

- LPH: ved den kliniske undersøgelse kan der forekomme visuelle forstyrrelser (18%), hovedpine (41%) samt symptomer på hypokortisolæmi (19%) og hypothyroidisme (17%) [1, 6].
- LINH: er dårligt repræsenteret ved klinisk undersøgelse, hyppigst forekommende er hovedpine (13%) og polyuri/polydipsi (98%) [1, 6]. Ved MR-skanning med og uden kontrast ses oftest forstørret neurohypofyse og fortykket hypofysestilk samt tab af T1-hyperintensiteten [16].

Biokemi

- LAH præsenterer sig med mangel på forlapshormoner (136 patienter ud af 245), hvoraf det hyppigste manglende er ACTH [1, 6]. Der ses ikke påvirkning af neurohypofysen. Hos nogle patienter forekommer hyperprolaktinæmi (57 patienter ud af 245) [1,6].
- LPH præsenterer sig hyppigst med nedsat væksthormon (GH) (48 patienter ud af 95) samt nedsat ADH-sekretion (90 patienter ud af 95) [1, 6].
- LINH præsenterer sig med nedsat ADH-produktion hos 38 patienter ud af 38 [1].

Histologi

Ved AH ses infiltration af T- og B-lymfocytter som ved en typisk autoimmun sygdom. Ydermere er der hos de 379 patienter observeret plasmaceller hos 53%, eosinofile granulocytter hos 12% og makrofager, hi-

stiocytter og neutrofile granulocytter i hypofysen hos 6% [1, 3]. Fibrose forekom hos 47% [1,3].

Differentialdiagnostik

Hypofyseadenom og specielt klinisk non-secererende adenom er de vigtigste differentialdiagnoser til AH, idet disse kan præsentere sig klinisk som AH med hovedpine og hypofyseinsufficiens, men dog ikke ADH-mangel (Tabel 2). Histologisk er de to sygdomme forskellige, men hypofysebiopsi er yderst sjældent indiceret ved mistanke om AH. De to sygdomme kan oftest skelnes ved MR-skanning. Ved hypophysitis ses oftest en symmetrisk forstørret kirtel, og ved gadolinium-administration ses en homogen kirtel. Derimod kan et makroadenom fremstå heterogent ved gadolinium administration, da et adenom i hypofyselejet typisk viser kontrastforskel mellem normalt hypofysevæv og adenomvæv. MR-skanningen af et makroadenom vil oftest vise en fejlplaceret hypofysestilk og ofte ødelagt sellaegulv [3]. Ved AH fremstår hypofysen svagt ved et T1-vægtet billede og stærkt ved et T2-vægtet billede. Makroadenomer fremstår sjældent svagt ved T1-vægtede billeder og kan ved nogle tilfælde fremstå stærkt ved T2-vægtede billeder [14].

Apopleksi i hypofyseadenomer kan også udgøre en differentialdiagnose, men denne sygdom har typisk akut opståede anfald af hovedpine, kvalme og opkastninger [17]. Disse patienter er langt oftere udsat for kranienerveudfald end patienter med autoimmun hypophysitis.

Granulomatøs hypophysitis, som forekommer sjældent, er karakteriseret ved at ramme mænd og kvinder lige hyppigt, og præsenterer sig ofte med



TABEL 2

Differentialdiagnoser ved autoimmun hypophysitis.

Differentialdiagnoser

| | |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hypofyseadenom | Kan skelnes fra AH ved MR-skanning og biopsi |
| Apopleksi i hypofyseadenomer | Skelnes fra AH ved at der forekommer neurologiske udfald ved apopleksi, samt at patienter ofte er kendt med et hypofyseadenom. Kan skelnes fra AH ved MR-skanning |
| Granulomatøs hypophysitis | Skelnes fra AH ved en anderledes histokemi |
| Xantomatøs hypophysitis | Skelnes fra AH ved en anderledes histokemi |
| Intrasellært germinom | Skelnes fra AH ved forekomst af HCG og alfa-føtoprotein i blodet samt i cerebrospinalvæsken, og derudover forekommer der samtidig læsioner i corpus pineale |
| IgG-4 systemisk sygdom | Skelnes fra AH ved forekomst af forøget plasma-IgG-4 samt ved forekomst af infiltrater i hypofysen bestående af IgG-4 |
| Infektøs hypophysitis | Skelnes fra AH ved samtidig forekomst af påvirket almentilstand og ændrede infektionsparametre |

AH = autoimmun hypophysitis; MR = magnetisk resonans; HCG = humant koriongonadotropin; IgG-4 = immunglobulin G-4.

kvalme, opkastninger, diabetes insipidus og hyperprolaktinæmi. Histologisk ses multinukleære kæmpeceller og histiocytter med omgivende plasmaceller og lymfocytter [1].

Xantomatøs hypophysitis er beskrevet hos ni patienter, hvor hypofysen beskrives med cysteagtige væskefyldte områder med lipidrige histiocytter og lymfocytter [18].

Intrasellært germinom kan medføre fortykket hypofysestilk og hypofyseinsufficiens. Koncentrationer af beta-human koriongonadotropin (HCG) kan være normale. Behandling med glukokortikoider vil i disse tilfælde ikke medføre formindskelse af hypofysestilk. De fleste patienter er meget unge. Oftest baserer diagnosen sig på påvisning af HCG og alfa-føtoprotein i blodet samt i cerebrospinalvæsken, og derudover forekommer der samtidig læsioner i corpus pineale. Sjældent er der behov for differentialdiagnostisk biopsi.

Immunglobulin G-4 (IgG-4) systemisk sygdom kan afficere hypofysen og derved give hypofyseinsufficiens. Sygdommen kan differentieres fra AH ved forøget plasma-IgG-4 samt ved forekomst af infiltrater i hypofysen, der består af IgG-4.

Infektiøs hypophysitis kan ved MR-skanning ligne AH, idet det T2-vægtede billede viser stærk intensitet, men ofte med en ringstruktur. Infektiøs hypophysitis vil ofte være sekundær til infektion i sinus sphenoidalis, encephalitis eller anden intracerebral infektion. Patienten vil derfor ofte være alment påvirket og have påvirkede infektionsparametre.

Mulig ætiologi

Hypophysitis forekommer oftest som en autoimmun primærproces, men der er rapporteret tilfælde med sekundære hypophysitis i relation til infektion eller andre sygdomme som Wegeners granulomatose, Morbus Crohn og sarkoidose [1, 5, 6]. Nye studier

har vist en sammenhæng mellem cytotoxisk T-lymfocyt-associeret antigen 4 (CTLA-4) -blokada og sekundære autoimmune endokrinopater. CTLA-4 nedsætter tumoraktivitet i melanomer [19]. Ved blokering af CTLA-4 til B7-ligander forstyrres både immuntolerancen og T-celleaktivering, hvilket kan medføre sekundære autoimmune sygdomme, som hypophysitis og thyroiditis [19-21].

Resultaterne fra forskellige studier antyder en association mellem autoimmune sygdomme (inklusive AH) og hypofysære autoantigener, hvilket korreponderer med det faktum, at 30% af AH-patienterne har en koeksisterende autoimmun sygdom som Hashimotos thyroiditis, Morbus Addison, diabetes mellitus type 1 eller pernicios anæmi [1, 5, 6]. Der er lavet forskellige studier for at verificere denne teori, og der er påvist antihypofysære antistoffer hos nogle patienter med AH, men specificiteten er ringe, da antistofferne også forekommer hos patienter med andre autoimmune sygdomme samt andre hypofysesygdomme [22-25]. Forskellige autoantigener har været anset som mulige autoantigener (GH, enolase, hypofysespecifikke faktorer 1 og 2, type 2-deiodinase og sekretogranin), men ved case-kontrol-studier er de alle blevet afvist som mulige kandidater [26, 27]. Ifølge *Caturegli et al* har det endnu ikke været muligt at klassificere det patogenetiske autoantigen, men der er fundet forskellige autoantigener, som kan have betydning for patogenesen. *Caturegli et al* mener, at en identifikation af disse autoantigener kan klassificere, hvorvidt autoantistoffer er relaterede til ætiologien bag sygdommen, eller om de nærmere er en konsekvens af sygdommen. I begge tilfælde vil identifikation af dette autoantigen kunne føre til en diagnostisk serologisk test, som kan bruges differentialdiagnostisk til hypofysemasser.

Flere tilfælde af AH er set hos patienter efter ruptur af Rathkes poche-cyste. Patogenesen er stadig



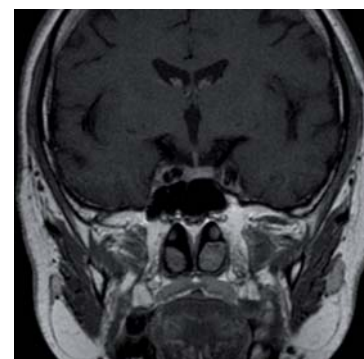
FIGUR 1

Magnetisk resonans-skanning af cerebrum og hypofyse hos en 66-årig mand med hypophysitis.



FIGUR 2

Magnetisk resonans-skanning af cerebrum og hypofyse hos en 66-årig mand efter behandling med glukokortikoid.



uklar, men en teori er, at rupturen medfører en øget mængde proteiner, der fremkalder AH [28]. IgG-4 systemisk sygdom er en nyligt karakteriseret autoimmun sygdom, der kan afficere multiple organer som lever, lunger, pankreas, galdeblæren osv. Der ses infiltrater af IgG-4. Der er rapporteret tre tilfælde med patienter med IgG-4 sygdom og hypophysitis, men det foreligger ikke klart, om IgG-4 forårsager hypophysitis, eller om hypophysitis måske er årsagen til IgG-4-infiltrativ inflammation.

In vitro-studier har vist, at prolaktin (PRL) kan forhindre glukokortikoid-induceret lymfocytapoptose, hvilket betyder at PRL stimulerer progression af autoimmune sygdomme [29]. Hyperprolaktinæmi, der er associeret med en forstørret hypofyse, ses ofte hos patienter med AH [29]. Dette er forklaret ved hypofysetilkompresion, hvilket medfører et fald i dopaminfrigivelsen fra hypothalamus til hypofysen. Dopamin hæmmer PRL-sekretion, hvorfor PRL-sekretionen vil stige. Under en graviditet ses en betydelig stigning i koncentrationerne af østrogen, progesteron og PRL. Efter fødslen falder progesteron og østrogen, mens PRL-koncentrationen forbliver høj. Det har været hævdet, at associationen mellem graviditet og AH muligvis kan forklares ved den høje koncentration af PRL.

Behandling

Naturforløbet af AH er variabelt og uforudsigeligt. En teori er, at AH udvikles gennem stadier, hvor der i begyndelsen ses en inflammatorisk hypofyse, der er infiltreret med lymfocytter, hvilket gør hypofysen ødematøs og forstørret. Grundet den inflammatoriske hypofyse vil masseeffektsymptomer, som tidligere beskrevet, udtrykkes, og ved en endokrintest vil man muligvis finde tegn på hypofyseinsufficiens. Hvis inflammationen stoppes i dette tidlige stadium enten spontant eller ved brug af glukokortikoider vil sygdommen sandsynligvis ikke medføre svære forandringer. Hvis inflammationen fortsætter, vil der dannes fibrøst væv, og hypofysen vil blive atrofisk og miste sin funktion. Der er dog dokumenteret tilfælde med spontan, hel eller delvis gendannelse af hypofysefunktion uden anvendelse af nogen intervention [30-33].

Glukokortikoider har vist sig effektive som behandling ved at reducere størrelsen af hypofysen samt fjerne inflammationen og derved normalisere hypofysens hormonsekretion [1, 6, 7]. *Hashimoto et al* fandt, at behandling med glukokortikoider medførte reduktion af hypofysetørrelsen i ti ud af 16 patienter med AH [34]. Vi har beskrevet en patient, hvor symptomer på hypofyseforstørrelse svandt under glukokortikoidbehandling. Hypofyseforstørrelsen



FAKTABOKS

Autoimmun hypophysitis er en sjælden sygdom, der afficerer hypofysen.

Der er beskrevet i alt 379 tilfælde i verdenslitteraturen.

Sygdommen kan klassificeres anatomisk efter, hvor hypofysen er inficeret i lymfocytær adenoypophysitis (LAH), lymfocytær infundibuloneurohypophysitis (LINH) og lymfocytær panhypophysitis (LPH), hvoraf LAH er den hyppigste forekommende, og LINH er den mest sjældne.

Den kliniske præsentation for LAH er hovedpine, synsforstyrrelser og hypofyseinsufficiens.

Sygdommen er svær at skelne fra hypofyseadenomer og bør overvejes som differentialdiagnose ved nonsecernerende hypofysemasser.

Behandling diskuteres stadig, men størstedelen behandles kirurgisk.

Glukokortikoider virker lovende som fremtidig behandling.

normaliseres på MR-skanning (**Figur 1** og **Figur 2**) [35]. Der er også rapporteret tilfælde, hvor glukokortikoider ikke virkede [36, 37]. *Molitch et al* mener, at der mangler evidens for glukokortikoiders effekt i behandlingen af AH og finder, at den optimale behandling af AH vil være en delvis resektion af den forstørrede masse, således at trykket på de omkringliggende strukturer fjernes.

Undersøgelser, hvor der behandles med glukokortikoider, mangler kontrolgrupper og randomisering [38]. Derfor må behandling med glukokortikoider betragtes som en mulighed, men den endelige effekt er ikke dokumenteret. Andre former for immunosuppressiv behandling er rapporteret i tilfælde, hvor patienten har responderet dårligt på glukokortikoider. Heriblandt er der blevet behandlet med azathioprin [39], methotrexat [40] og cyclosporin A [5]. Disse har i de enkelte tilfælde vist sig at være effektive i behandlingen.

Kirurgisk behandling har været en resektion af hypofysemassen for at trykflaste de omkringliggende strukturer. En operation hjælper sjældent på endokrine defekter, i værste fald kan en operation give komplikationer i form af blødning, læk af cerebrospinalvæske og risiko for samtidig forekomst af meningitis og diabetes insipidus [1].

Det kunne være hensigtsmæssigt at starte behandling med glukokortikoider ved mistanke om AH frem for at behandle med en operation og undervejs kontrollere patientens endokrine status og bedømme hypofysemorfologi ved MR-skanning. Hvis symptomerne forværres eller ikke ændrer sig, og patienten ikke responderer på højere doser af glukokortikoid, så kunne man anbefale operation. Alle patienter med AH kræver livsvarig follow-up med henblik på udvik-

ling af hormonmangel, og nogle patienter vil være afhængige af hormonsubstitution. I en litteraturgen-nemgang fra *Caturegli et al* er der fundet opfølgende informationer hos 320 ud af 379 patienter, og det ses, at 233 var afhængig af substitution med et eller flere hormoner. Ved operation var det yderst sjældent, at hormonstatus blev normaliseret, og syv patienter måtte igennem to operationer for at reducere hypofysestørrelsen [1]. Hos 51 patienter forsvandt AH uden behov for hormonsupplement. I alt 25 patienter døde, højst sandsynligt af irreversibel binyreinsufficiens [1].

KONKLUSION

AH bør betragtes som differentialdiagnose til hypofyseforstørrelse og tryksymptomer samt hypofyseinsufficiens. Specielt hos gravide kvinder og postpartum og hos patienter med forekomst af andre autoimmune sygdomme. En definitiv diagnose kræver i en del tilfælde vævsbiopsi. En klinisk diagnose kan stilles på grundlag af: en sygehistorie med gestationel eller postpartum hypofyseinsufficiens, en MR-skanning, der viser typiske karakteristika for AH, hurtig udvikling af hypofyseinsufficiens, samt en uproportional hypofyseinsufficiens i forhold til størrelsen af kirtlen.

KORRESPONDANCE: *Therese Krarup*, Ringkøbinggade 10, 4. th., DK-2100 København Ø. E-mail: theresekrarup@hotmail.com

ANTAGET: 15. marts 2009

FØRST PÅ NETTET: 7. september 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A et al. Autoimmune hypophysitis. *Endokrine Rev* 2005;26:599-614.
- Miyake I, Takeuchi Y, Kuramoto T et al. Autoimmune hypophysitis treated with intravenous glucocorticoid therapy. *Int Med* 2006;45:1249-52.
- Molitch ME, Gillam MP. Lymphocytic hypophysitis. *Horm Res* 2007;68:145-50.
- Goudie RB, Pinkerton RH. Anterior hypophysitis and Hashimoto's disease in a woman. *Path J Bact* 1962;83:584-5.
- Bellastella A, Bizzarro A, Coronella C et al. Lymphocytic hypophysitis: a rare or underestimated disease? *Eur J Endocrinol* 2003;149:363-76.
- Rivera JA. Lymphocytic hypophysitis: disease spectrum and approach to diagnosis and therapy. *Pituitary* 2006;9:35-5.
- Supler ML, Mickle JP. Lymphocytic hypophysitis: report of a case in a man with cavernous sinus involvement. *Surg Neurol* 1992;37:472-6.
- Tubridy N, Saunders D, Thom M et al. Infundibulohypophysitis in a man presenting with diabetes insipidus and cavernous sinus involvement. *J Neurol Neurosurg Psych* 2001;71:798-801.
- Tamiya A, Saeki N, Mizota A. Lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis associated with recurrent optic neuritis. *Br J Neurosurg* 2001;15:180-3.
- Ober KP, Elster A. Spontaneously resolving lymphocytic hypophysitis as a cause of post-partum diabetes insipidus. *Endocrin* 1994;4:107-111.
- Gutenberg A, Volkmar H, Puchner MJA et al. Primary hypophysitis: clinical-pathological correlations. *Eur J Endocrin* 2006;155:101-7.
- Gellner V, Kurschel S, Scarpatetti M et al. Lymphocytic hypophysitis in the pediatric population. *Childs Nerv Syst* 2008;24:785-2.
- Powrie JK, Powell M, Ayers AB et al. Lymphocytic adenohypophysitis: magnetic resonance imaging features of two new cases and a review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:315-22.
- Saiwai S, Inoue Y, Ishihara T et al. Lymphocytic adenohypophysitis: skull radiographs and MRI. *Neuroradiology* 1998;40:114-20.
- Chelaifa K, Bouzaidi K, Harzallah F et al. [Lymphocytic hypophysitis]. *J Neuroendocrinol* 2002;29:57-60.
- Terao T, Taya K, Sawauchi S et al. Two cases of lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis. *Neurol Surg* 2003;31:1229-35.
- Rolih CA, Ober KP. Pituitary apoplexy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:291-302.
- Folkerth RD, Price Jr DL, Schwartz M et al. Xanthomatous hypophysitis. *Am J Surg Pathol* 1998;22:736-41.
- Ribas A, Camacho LH, Lopez-Berestein G et al. Antitumor activity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675,206. *J Clin Oncol* 2005;23:8968-77.
- Blansfield JA, Beck KE, Tran K et al. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 blockade can induce autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma and renal cancer. *J Immunother* 2005;28:593-8.
- Maker AV, Yang JC, Sherry RM et al. Inpatient dose escalation of anti-CTLA-4 antibody in patients with metastatic melanoma. *J Immunother* 2006;29:455-63.
- Bottazzo GF, Pouplard A, Florin-Christensen A et al. Autoantibodies to prolactin-secreting cells of human pituitary. *Lancet* 1975;2:97-101.
- Bottazzo GF, Doniach D. Pituitary autoimmunity: a review. *J R Soc Med* 1978;71:433-36.
- Crock PA. Cytosolic autoantigens in lymphocytic hypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:609-18.
- Komatsu M, Kondo T, Yamauchi K et al. Antipituitary antibodies in patients with the primary empty sella syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:633-8.
- Bensing S, Hulting AL, Hoog A et al. Lymphocytic hypophysitis: report of two biopsy-proven cases and one suspected case with pituitary autoantibodies. *J Endocrinol Invest* 2007;30:153-62.
- Caturegli P. Autoimmune hypophysitis: an underestimated disease in search of its autoantigen(s). *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2038-40.
- Schittenhelm J, Beschoner R, Psarast et al. Rathke's cleft cyst rupture as potential initial event of a secondary perifocal lymphocytic hypophysitis: proposal of an unusual pathogenetic event and review of the literature. *Neurosurg Rev* 2008;31:157-63.
- DeBellis A, Ruocco G, Battaglia M et al. Immunological and clinical aspects of lymphocytic hypophysitis. *Clin Sci* 2008;114:413-21.
- Ishihara T, Hino M, Kurahachi H et al. Long term clinical course of two cases of lymphocytic adenohypophysitis. *Endocr J* 1996;43:433-40.
- Castle D, de Villiers JC, Melville R. Lymphocytic adenohypophysitis. Report of a case with demonstration of spontaneous tumor regression and a review of the literature. *Br J Neurosurg* 1988;2:401-5.
- Zeller JR, Cerletty JM, Rabinovitch RA et al. Spontaneous regression of a postpartum pituitary mass demonstrated by computer tomography. *Arch Intern Med* 1982;142:373-4.
- Leiba S, Schindel B, Weinstein R et al. Spontaneous postpartum regression of pituitary mass with return of function. *JAMA* 1986;255:230-2.
- Hashimoto K, Asaba K, Tamura K et al. A case of lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis associated with systemic lupus erythematosus. *Endocrin J* 2002;49:605-10.
- Krarup T, Hagen C. Autoimmun hypophysitis – en differentialdiagnose til hypofyseadenomer. *Ugeskrift for Læger* 2010;172:881-2.
- Reusch KO, Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei Ko et al. Preoperative diagnosis of lymphocytic (adenohypophysitis) unresponsive to short course dexamethasone: case report. *Neurosurg* 1992;30:268-72.
- Nishioka H, Ito H, Miki T et al. A case of lymphocytic hypophysitis with massive fibrosis and the role of surgical intervention. *Surg Neurol* 1994;42:74-8.
- Matta MP, Kany M, Delisle MB et al. A relapsing remitting lymphocytic hypophysitis. *Pituitary* 2002;5:37-44.
- Lecube A, Francisco G, Rodriguez D et al. Lymphocytic hypophysitis successfully treated with azathioprine: first case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1581-3.
- Tubridy N, Saunders D, Thom M et al. Infundibulohypophysitis in a man presenting with diabetes insipidus and cavernous sinus involvement. *J Neurol Neurosurg Psych* 2001;71:798-801.