

Podkladem je hyperplazie buněk produkujících TSH. Tak, jak je uvedeno v naší kazuistice, může nález na MR imitovat adenom hypofýzy (někdy je používán termín pseudotumor). Po zahájení substituční léčby dochází k regresi zvětšení. Ostatní periferní hormonální deficity obvykle ke zvětšení hypofýzy nevedou, nicméně kazuisticky bylo popsáno zvětšení hypofýzy u pacientů s periferním hypokortikalismem (Addisonovou chorobou).

Hypofyzitida

Hypofyzitidy lze klasifikovat podle etiologie nebo histologického nálezu. Konvenčně se hypofyzitidy klasifikují na základě etiologie na onemocnění, které poškozují primárně hypotalamo-hypofyzární struktury (tzv. primární hypofyzitidy) nebo sekundární hypofyzitidy. Nejčastějším primárním onemocněním je lymfocytární hypofyzitida a idiopatická granulomatózní hypofyzitida (15).

Sekundární hypofyzitidy vznikají při některých autoimunitních onemocněních (systémový lupus erythematosus a granulomatóza s polyangiitidou) a jako vedlejší efekty léčby checkpoint inhibitory. Dále mohou hypofýzu postihnout infiltrativní procesy (sarkoidóza, histiocytóza či vzácně lymfoproliferativní onemocnění).

Stejně jako u ostatních selárních expanzí může dojít při zvětšení hypofýzy způsobené hypofyzitidou k supraselární propagaci procesu s kompresí optických drah vedoucí k výpadku v zorném poli (s typickou distribucí poruchy bitemporální hemianopsie) a také k poruše barvocitu a snížení zrakové ostrosti. Při infiltraci kavernózních splavů může dojít ke vzniku oko-hybných poruch (16). Častým klinickým symptomem hypofyzitid je bolest hlavy, typicky lokalizovaná frontálně ve střední části za kořenem nosu.

Diagnóza hypofyzitidy je založena na příznacích, laboratorních vyšetřeních a zobrazovacích metodách (MR). Biopsie hypofýzy se provádí vzácně. Někdy je diagnóza stanovena na základě příznivé terapeutické odpovědi (regrese objemu) na kortikoidy (viz dále).

K léčbě primární hypofyzitidy se používají kortikosteroidy, farmakoterapie může být eskalovaná na terapii azathioprinem, methotrexátem, mykofenolátem, rozšířena o radioterapii, případně biologickou léčbu rituximabem. Nedílnou součástí je v případě průkazu deficitu hypofyzárních hormonů substituce dané osy.

Hypofyzitida asociovaná s checkpoint inhibitory

Hypofyzitida se může vyskytnout jako vedlejší efekt onkologické léčby checkpoint inhibitory (17). První checkpoint inhibitor používaný v terapii melanomu byl ipilimumab (CTLA4 protilátka). Novější PD1 a PD-L1 inhibitory jsou používány pro terapii celé řady maligních onemocnění. Postižení hypofýzy při léčbě checkpoint inhibitory se častěji vyskytuje u mužů a starších osob v porovnání s primární lymfocytární hypofyzitidou (18). K rozvoji hypofyzitidy dochází obvykle do 3. cyklu terapie a cca od 5. do 36. týdne od započetí léčby (19). Byly ale popsány případy hypofyzitid diagnostikovaných 19 měsíců po zahájení léčby (20, 21). Kombinační léčba CTLA-4 s anti PD-1 je asociovaná s dřívějším rozvojem hypofyzitidy (22).

Poměrně široký rozptyl uváděné incidence imunoterapií indukovaných hypofyzitid je ovlivněn různými faktory, zejména nekonzis-

tentní definicí termínu hypofyzitida a délkou sledování. Riziko rozvoje hypofyzitidy ovlivňuje i konkrétní typ checkpoint inhibitoru (23). Při nízkodávkových režimech léčby anti-CTLA-4 (do 3 mg/kg ipilimumabu) je uváděná incidence pouze 1,8–3,3 %, u vyšších dávek se zvyšuje na 4,9–17 %. V metaanalýze 34 studií byla incidence hypofyzitid u terapie anti-PD-1 a anti-PD-L1 nižší (do 3 %) než u terapie CTLA-4 inhibitory (24). Kombinační terapie ipilimumabem s anti-PD-1 nivolumabem je asociovaná se zvýšeným rizikem hypofyzitidy v porovnání s monoterapií ipilimumabem (RR=1,94 [95% CI: 1,7–3,5]) (25). Postupná léčba anti-CTLA-4 a anti-PD1 zvyšuje riziko rozvoje hypofyzitidy na úroveň kombinované terapie (26). Kromě toho byla vysoká míra zaznamenána i u pacientů léčených adjuvantní terapií bevacizumabem nebo aktivní buněčnou imunoterapií (27, 28). Zvýšená incidence hypofyzitidy nebyla pozorována u kombinační terapie ipilimumabu s chemoterapií jako carboplatina, dacarbazine, paclitaxel a fotemustine nebo v kombinaci s vemurafenibem a dabrafenibem v porovnání s monoterapií ipilimumabem (29–31). Ve srovnání s idiopatickou hypofyzitidou, která je častější u žen, je incidence checkpoint inhibitory asociovaných hypofyzitid vyšší u mužů.

Klinické projevy jsou podobné jiným formám hypofyzitid. Všichni pacienti na terapii checkpoint inhibitory s nově udávanou bolestí hlavy nebo podezřením na deficit kortizolu by měli být vyšetřeni pro podezření na hypofyzitidu (32). Výskyt zrakových symptomů je vzácný a je indikací pro léčbu vysokými dávkami kortikoidů s cílem ovlivnění velikosti hypofýzy. Endokrinní nedostatečnosti jsou zaznamenány u více než 70 % pacientů, obvykle bývá vyjádřena nedostatečná produkce ACTH s normální sekrecí TSH a gonadotropinů (33). Poměrně často vznikají při léčbě checkpoint inhibitory periferní poruchy funkce štítné žlázy – tedy primární hypothyreóza, která někdy předchází hyperfunkční fáze. Diabetes insipidus v důsledku imunoterapií indukované hypofyzitidy je raritní (17, 32). Obvykle jde o permanentní poruchy a zejména v případě sekrece ACTH je obnovení endogenní produkce výjimečné (32, 33). Radiologicky nelze rozlišit CTLA-4 indukovanou hypofyzitidu od primárních, ale radiologické nálezy mohou předcházet klinickou manifestací o několik týdnů (18). Pozitronová emisní tomografie s fluorodeoxyglukózou (FDG PET) u onkologických pacientů má potenciál identifikovat rozvíjející se hypofyzitidy, pankreatitidy, adrenalitidy a tyreoiditidy při vyšetřeních z indikace sledování efektu onkologické terapie. Management imunoterapií indukované hypofyzitidy obvykle spočívá jen v substituční terapii bez nutnosti přerušovat či dokonce ukončit léčbu onkologického onemocnění. Pouze závažné stavy, které se vyskytují naštěstí vzácně, se symptomy vyplývající z útlaku paraselárních struktur vyžadující léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů mohou být důvodem k přerušení onkologické léčby. Podle některých prací je rozvoj endokrinních komplikací i jiných komplikací při léčbě checkpoint inhibitory spojen s větší pravděpodobností dosažení remise základního onkologického onemocnění.

Hypofyzitida asociovaná s IgG4

Hypofyzitida asociovaná s IgG4 byla poprvé popsána v roce 2004 (34), retrospektivně se ukázalo, že se jedná až o 41 % hypofyzitid původně klasifikovaných jako lymfocytární hypofyzitida. Exaktní role IgG4 v patogenezi tohoto onemocnění není ještě přesně definována. Často jsou přítomné pseudotumory s IgG4-dominantní plazmatickou infiltrací