

Hipofisitis autoinmune. Serie de casos y revisión de la literatura

Guadalupe Pérez¹, Paloma Almeda-Valdés¹, Daniel Cuevas-Ramos¹, Sonia Citlali Juárez-Comboni¹, Jesús Higuera-Calleja² y Francisco Javier Gómez-Pérez^{1*}

¹Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Endocrinología y Metabolismo, México, D.F.;

²Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Radiología, México, D.F.

Resumen

La hipofisitis autoinmune es una enfermedad poco común que debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de los tumores hipofisarios. Se presenta una serie de nueve casos con diagnóstico clínico y por imagen de hipofisitis autoinmune que ingresaron al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), en México, D.F., durante el periodo de 2000-2012. Se describen las características clínicas, bioquímicas, los hallazgos radiológicos (en resonancia magnética [RM]), el tratamiento y seguimiento, y se presenta una revisión de esta entidad.

PALABRAS CLAVE: Hipopituitarismo: Hipofisitis. Autoinmune.

Abstract

Autoimmune hypophysitis is a rare condition that must be considered in the differential diagnosis of any pituitary tumor. We present a series of nine patients with clinical and radiologic diagnosis of autoimmune hypophysitis that were admitted to the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) in Mexico City between 2000-2012. Clinical, biochemical, imaging features (on MRI), treatment, and follow-up are described, and a review on this disease is presented.

KEY WORDS: Hypopituitarism. Hypophysitis. Autoimmune.

Introducción

La principal causa de un tumor en la hipófisis son los adenomas, sin embargo, otros tumores benignos o metástasis, aneurismas, procesos granulomatosos, inflamatorios o infiltrativos deben ser tomados en cuenta en el diagnóstico diferencial^{1,2}. La hipofisitis autoinmune se define como la inflamación de la glándula hipófisis debido a autoinmunidad. Los síntomas dependen de la parte de la glándula afectada. Puede ser asintomática o manifestarse con una o varias deficiencias

hormonales, tales como insuficiencia suprarrenal secundaria (por afectación de las células que producen hormona adrenocorticotropa [ACTH]), hipotiroidismo central (afectación de las células que producen hormona estimulante de la tiroides [TSH]) o hipogonadismo hipogonadotrófico (en caso de daño a las células que producen hormona luteinizante [LH] y/u hormona folículoestimulante [FSH]). Si se interrumpe el flujo de dopamina desde el hipotálamo hacia la hipófisis puede haber elevación de prolactina. La afectación de la neurohipófisis se manifiesta como diabetes insípida. Además, la hipofisitis autoinmune puede acompañarse de síntomas asociados con el aumento de volumen de la hipófisis, como cefalea o alteraciones visuales (más frecuentemente hemianopsia bitemporal). La hipofisitis autoinmune tiene un curso clínico incierto, se ha descrito resolución espontánea, recuperación de la función hipofisaria y regresión del crecimiento hipofisario

Correspondencia:

*Francisco Javier Gómez-Pérez
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Departamento de Endocrinología y Metabolismo
Vasco de Quiroga, 15
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F.
E-mail: gomezperezfco@gmail.com

Recibido: 22-02-2013

Fecha de aceptación: 07-03-2013

en algunos casos^{3,4}. En los últimos años, con el advenimiento de nuevas técnicas de neuroimagen, se ha logrado una mejor caracterización de las lesiones hipofisarias; por ello, la hipofisitis autoinmune se considera más frecuentemente en el diagnóstico diferencial. Las hipofisitis más frecuentes son las de origen primario: linfocítica, granulomatosa y xantomatosa, aunque también se han descrito formas secundarias originadas por lesiones focales y enfermedades sistémicas^{5,6-8}.

Material y métodos

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes que ingresaron con diagnóstico probable de hipofisitis al INCMNSZ durante el periodo de 2000-2012. Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: a) diagnóstico probable de hipofisitis; b) contar con RM al momento del diagnóstico, y c) contar con pruebas para documentar deficiencias hormonales. Se excluyeron los casos con estudios incompletos al ingreso y, por lo tanto, con diagnóstico no concluyente.

En cada uno de los casos se documentaron los ejes hipofisarios afectados, se evaluaron las imágenes de RM con el neurorradiólogo del INCMNSZ, se documentó el tratamiento recibido y la evolución de cada uno de los casos, con énfasis en la resolución espontánea del cuadro.

Se definió insuficiencia suprarrenal secundaria con un nivel de cortisol sérico matutino (8:00 h) $5 < \mu\text{g/dl}$ acompañado de un nivel de ACTH normal o bajo (intervalo normal 10-100 pg/ml). Se consideró la presencia de hipogonadismo central cuando las concentraciones de estradiol en mujeres o testosterona en hombres fueron bajas, acompañándose de concentraciones de LH y FSH bajas o normales (hipogonadismo hipogonadotrófico o normogonadotrófico). Se definió hipotiroidismo central con un nivel de T4 total por debajo del límite normal ($< 88.7 \text{ nmol/l}$) acompañado de una concentración de TSH normal o baja (intervalo normal 0.5-4.5 $\mu\text{U/ml}$). Se definió hiperprolactinemia con un nivel de prolactina $> 21 \text{ ng/ml}$. Se definió diabetes insípida con la presencia de poliuria ($> 3 \text{ l/día}$), polidipsia, nivel de sodio sérico $> 145 \text{ mEq/l}$ y densidad urinaria < 0.010 . Si se realizó prueba de deshidratación, se definió diabetes insípida central completa con osmolaridad urinaria $< 300 \text{ mOsm/kg}$ y densidad urinaria < 1.010 luego de administrar desmopresina (1 μg) vía intravenosa y diabetes insípida parcial si luego de la administración de desmopresina la osmolaridad urinaria aumentaba entre 10-50% del valor basal (osmolaridad urinaria entre 300-800 mOsm/kg),

Tabla 1. Parámetros clínicos y síntomas en la población estudiada

Variable	
Hombres	2 (22.2)
Mujeres	7 (77.7)
Edad (años)	31 [26-45]
Peso (kg)	67.3 \pm 12.4
Estatura (m)	1.59 \pm 0.9
Cefalea	2 (22.2)
Enfermedades autoinmunes	3 (33.3)
Tiroiditis de Hashimoto	1 (11.1)
Enfermedad de Graves	1 (11.1)
Síndrome antifosfolípido	1 (11.1)
Anticuerpos anti-TPO positivos	3 (33.3)
Alteraciones hormonales	
Diabetes insípida	7 (77.8)
Hipogonadismo	3 (33.3)
Insuficiencia suprarrenal	3 (33.3)
Hipotiroidismo	1 (11.1)
Hiperprolactinemia	1 (11.1)

Resultados expresados como promedio \pm desviación estándar, mediana [intervalo intercuartil] o número (porcentaje).

habiendo descartado polidipsia primaria. Se consideró presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) con título $> 1:100$ y de anticuerpos antitiroglobulina (anti-Tg) con título $> 1:40$. Los hallazgos en RM se consideraron compatibles con hipofisitis al presentar crecimiento simétrico de la glándula con densidad homogénea antes de la administración de contraste, reforzamiento de la glándula y del tallo en forma homogénea después de administración de contraste o engrosamiento del tallo con un diámetro en corte transversal $> 3.3 \text{ mm}$.

Resultados

El total de pacientes con diagnóstico clínico y por imagen de hipofisitis fue de nueve. De estos, dos eran hombres y siete mujeres. Siete presentaron diabetes insípida, tres presentaron afección del gonadotropo, tres del corticotropo, uno del tirotrópico y uno hiperprolactinemia. Tres casos presentaron enfermedades autoinmunes concomitantes, de los cuales se documentó un caso de tiroiditis de Hashimoto, uno de enfermedad de Graves y uno de síndrome antifosfolípido. Hubo tres pacientes con anticuerpos anti-TPO positivos. Esta información se resume en la tabla 1. Ninguna de las

Tabla 2. Características en imagen de RM en la población estudiada

Característica	
Aumento de tamaño de la hipófisis	8 (88.9)
Reforzamiento glandular después de administración de contraste	8 (88.9)
Ausencia de hiperintensidad de la neurohipófisis	7 (77.8)
Engrosamiento del tallo hipofisario	9 (100)
Diámetro del tallo hipofisario (mm)	3.63 ± 0.8
Volumen hipofisario (mm ³)	359 [131-593]

Resultados expresados como promedio ± desviación estándar, mediana [intervalo intercuartilar] o número (porcentaje).

Tabla 3. Parámetros bioquímicos de la población estudiada

Variable	n	Resultado	Valor de referencia
Prolactina (ng/ml)	9	9.68 [5.2-22.4]	6-29.9
Cortisol (µg/dl)	8	11.5 [5.7-15.4]	10-20
FSH (µU/ml)	9	3.4 [1.19-7.78]	3-12
LH (µU/ml)	9	2.8 [0.9-9.5]	4-11
Estradiol (pg/ml)	4	8.6 [0.01-51.1]	12-40
Testosterona (nmol/l)	2	3.8 [2.0-5.7]	3-8
ACTH (pg/ml)	8	24.5 [5.0-33.0]	10-100
T3 (nmol/l)	8	1.72 [1.16-2.36]	1.3-3.1
T4 (nmol/l)	8	106.5 [88.7-159.9]	66-181
TSH (µU/ml)	8	1.58 [0.42-4.3]	0.5-4.5
GH (ng/ml)	5	0 [0-0.85]	0-9.5

GH: hormona del crecimiento.

Resultados expresados como mediana [intervalo intercuartilar].

mujeres estaba cursando con embarazo o se encontraba en periodo de lactancia. Clasificados por el área de la hipófisis afectada, dos casos corresponden a adenohipofisitis, cinco a infundibuloneurohipofisitis y dos a panhipofisitis. Las características en RM y bioquímicas se muestran en las tablas 2 y 3, respectivamente.

De los nueve pacientes, cinco recibieron tratamiento con corticosteroides; de estos, tres presentaron recuperación: uno tuvo recuperación del hipogonadismo con persistencia de insuficiencia suprarrenal, otro caso presentó recuperación de insuficiencia suprarrenal con persistencia de diabetes insípida y uno normalización del tamaño de la hipófisis con persistencia de las deficiencias hormonales (diabetes insípida e hipogonadismo). Un caso que no recibió tratamiento

presentó normalización del tamaño de la hipófisis. En la tabla 4 se muestra la evolución de los casos, y en las figuras 1 y 2 las imágenes de seguimiento de los dos casos que presentaron normalización del tamaño de la hipófisis.

Discusión

La hipofisitis autoinmune es una enfermedad inflamatoria que afecta a la glándula pituitaria que puede asociarse con manifestaciones neurológicas, oftalmológicas y endocrinológicas. Fue descrita por Goudie y Pinkerton en 1962¹ y fue considerada una entidad rara hasta hace algunos pocos años. En los primeros 20 años después de su descripción (1962-1981) solo se publicaron 16 casos; en los siguientes 20 años

Tabla 4. Características demográficas, clínicas, hormonales, imagenológicas y terapéuticas de cada uno de los casos

Caso	Género	Edad	Fecha de último parto	Alteraciones hormonales	Tratamiento y dosis inicial	Características en imagen	Evolución*
1	Hombre	22	–	Hipogonadismo	–	Aumento de tamaño de la hipófisis y reforzamiento poscontraste Engrosamiento del tallo	Persistencia de hipogonadismo
2	Hombre	54	–	Hipogonadismo, insuficiencia suprarrenal	Prednisona 10 mg/día	Engrosamiento del tallo	Persistencia de insuficiencia suprarrenal, resolución de hipogonadismo
3	Mujer	30	Nulípara	Insuficiencia suprarrenal, diabetes insípida, hipotiroidismo	Prednisona 25 mg/día	Aumento de tamaño de la hipófisis y reforzamiento poscontraste Engrosamiento del tallo Ausencia de señal de la neurohipófisis	Persistencia de diabetes insípida e hipotiroidismo, resolución de insuficiencia suprarrenal
4	Mujer	33	5 años antes	Insuficiencia suprarrenal, diabetes insípida	Prednisona 25 mg/día	Aumento de tamaño de la hipófisis y reforzamiento poscontraste Engrosamiento del tallo Ausencia de señal de la neurohipófisis	Persistencia de insuficiencia suprarrenal y diabetes insípida
5	Mujer	28	Nulípara	Diabetes insípida	–	Aumento de tamaño de la hipófisis y reforzamiento poscontraste Engrosamiento del tallo Ausencia de señal de la neurohipófisis	Persistencia de diabetes insípida
6	Mujer	24	Nulípara	Diabetes insípida	–	Aumento de tamaño de la hipófisis y reforzamiento poscontraste Engrosamiento del tallo Ausencia de señal de la neurohipófisis	Persistencia de diabetes insípida Normalización del tamaño hipofisario
7	Mujer	52		Diabetes insípida	Prednisona 10 mg/día	Aumento de tamaño de la hipófisis y reforzamiento poscontraste Engrosamiento del tallo Ausencia de señal de la neurohipófisis	Persistencia de diabetes insípida
8	Mujer	28	Nulípara	Hipogonadismo Diabetes insípida Hiperprolactinemia	Prednisona 50 mg/día	Aumento de tamaño de la hipófisis y reforzamiento poscontraste Engrosamiento del tallo Ausencia de señal de la neurohipófisis	Persistencia del hipogonadismo y diabetes insípida Normalización del tamaño hipofisario
9	Mujer	32	Nulípara	Diabetes insípida	–	Aumento de tamaño de la hipófisis y reforzamiento poscontraste Engrosamiento del tallo Ausencia de señal de la neurohipófisis	Persistencia de diabetes insípida

*Se realizó RM al seguimiento en dos casos.

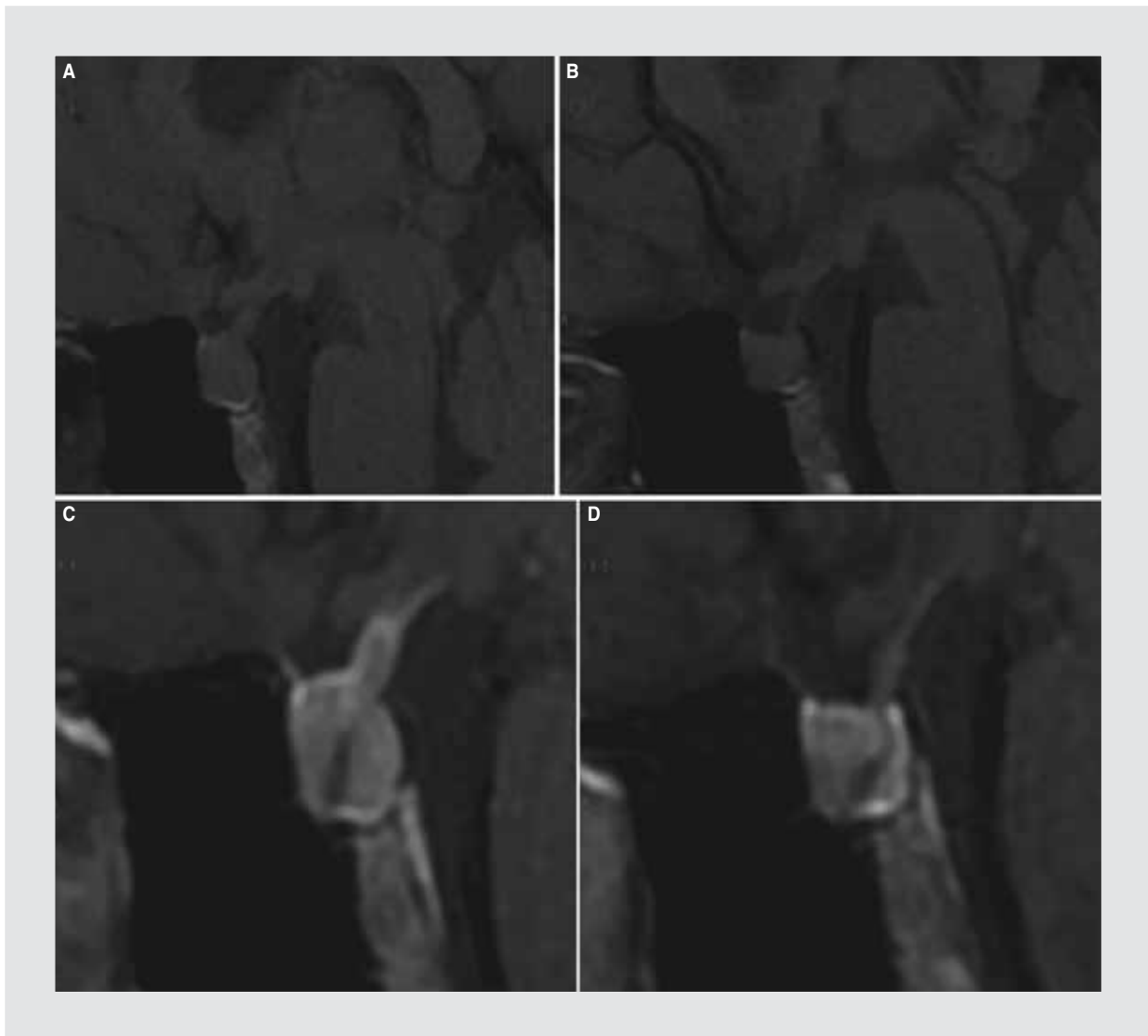


Figura 1. A: imagen en secuencia T1 fase simple que muestra aumento del diámetro del tallo hipofisario e hipófisis abombada al momento del diagnóstico. **B:** imagen en secuencia T1 fase simple al seguimiento (6 meses) que muestra disminución del diámetro del tallo y normalización del tamaño de adenohipófisis. **C:** imagen en secuencia T1 fase contrastada al diagnóstico que muestra reforzamiento y engrosamiento del tallo y pérdida de la hiperintensidad de la neurohipófisis. **D:** imagen en secuencia T1 contrastada al seguimiento con normalización del diámetro del tallo y persistencia de la pérdida de la hiperintensidad de la neurohipófisis.

(1982-2001) hubo 290 reportes, y entre 2002-2004 se han publicado 73 nuevos casos⁵.

La presentación clínica es variable. Se han clasificado los síntomas en cuatro categorías: a) compresivos (que se presentan en 50-70%); b) hipopituitarismo (66-97%); c) diabetes insípida (27%), y d) hiperprolactinemia (poco frecuente)^{5,7,9}. La hipofisitis puede afectar solamente a la hipófisis anterior, circunscribirse al tallo infundibular y al lóbulo posterior de la hipófisis (infundibuloneurohipofisitis) o puede afectar a toda la hipófisis (panhipofisitis)². A continuación se describen características particulares de cada uno de estos tipos.

- Adenohipofisitis. El 90% de los casos publicados son en mujeres (relación mujer:hombre 6:1-8:1)^{5,6,8}. El 90% de estas mujeres son premenopáusicas y en un 50-75% la enfermedad se manifiesta durante el embarazo o en los primeros 6 meses después del parto. La edad promedio al diagnóstico es 35 años en las mujeres y 45 años en los varones^{5,8,12}. No se ha descrito predisposición familiar ni étnica⁶.
- Infundibuloneurohipofisitis. Se presenta con igual frecuencia en mujeres y hombres⁵. En algunas publicaciones, como la de Miyagi, et al.¹⁰, la prevalencia es más elevada en los varones (60%),

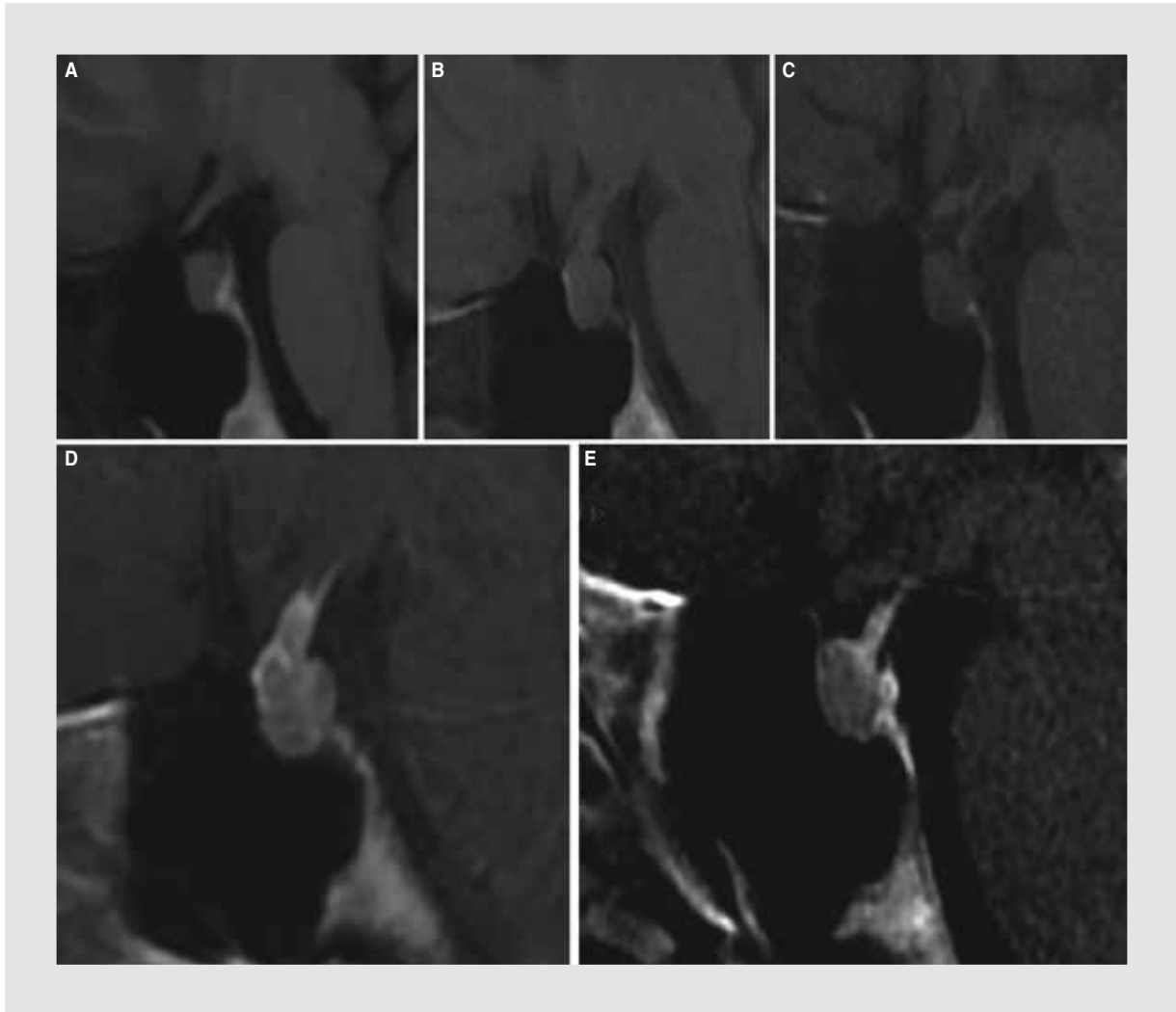


Figura 2. Imágenes en secuencia T1 simple al diagnóstico (A y B) y al seguimiento (1 año) (C). Se observa la normalización en el tamaño de la hipófisis y grosor del tallo hipofisario. D: secuencia T1 contrastada con aumento de tamaño y pérdida de la hiperintensidad de la neurohipófisis al diagnóstico. E: normalización de las dimensiones de la glándula y persistencia de pérdida de señal de la neurohipófisis al seguimiento.

mientras que en otras se señala que desde 1999 la prevalencia en mujeres está aumentando⁸. En la serie de Takahashi, et al., de 40 casos, el 70% eran mujeres, con edad promedio de 42 años¹¹.

- Panhipofisitis. Es más frecuente en mujeres (relación mujer:hombre 1.9:1)⁵, aparece alrededor de los 42 años y no tiene relación con el embarazo. Tanto la infundibuloneurohipofisitis como la panhipofisitis aparecen más tardíamente que la adenohipofisitis⁵.

En nuestra serie de casos en un hospital de referencia entre 2000-2012, encontramos nueve pacientes con diagnóstico clínico e imagenológico de hipofisitis autoinmune. A diferencia de la mayoría de las series publicadas, la infundibuloneurohipofisitis fue la

forma de presentación más frecuente, y el déficit permanente más frecuente fue la diabetes insípida, seguido de la afección del corticotropo y gonadotropo. Se reportó cefalea en dos de los casos, aunque se debe señalar que se realizó una revisión de expedientes para recabar los datos, y es posible que no se hayan consignado otros síntomas.

La RM de hipófisis es la técnica de imagen de elección para la caracterización de las lesiones selares. En 75-90% de los casos de hipofisitis autoinmune se observa crecimiento hipofisario^{9,13}; suele ser simétrico y de densidad homogénea antes del contraste. En el 70% se observa realce de la lesión tras la administración de contraste. En la infundibuloneurohipofisitis se observa engrosamiento del tallo hipofisario, con un

diámetro de más de 3.5 mm en la eminencia media del hipotálamo. Hay un marcado realce del tallo tras la administración de gadolinio, que se puede extender a la parte inferior del hipotálamo, y pérdida de la hiperintensidad de la neurohipófisis en las imágenes en secuencia T1. Esta ausencia de señal se puede observar en el 10% de los sujetos normales¹⁴. Las imágenes de los pacientes de esta serie presentaron hallazgos compatibles con el diagnóstico de hipofisitis, y en los dos casos en los que se realizó RM al seguimiento se observó normalización del tamaño de la hipófisis.

La presencia de anticuerpos antihipofisarios (contra α -enolasa o enolasa neuronal específica) puede apoyar el diagnóstico, sin embargo, su sensibilidad no supera el 36%. La especificidad también es baja y se detectan en otros procesos como enfermedad de Cushing, otros adenomas hipofisarios, silla turca vacía, síndrome de Sheehan y enfermedades autoinmunes como diabetes *mellitus* tipo 1, tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves. Además, la determinación de estos anticuerpos no está disponible en la práctica clínica.

En la literatura se describe la presencia de enfermedades autoinmunes asociadas en el 20-50% de los casos de hipofisitis autoinmune, tales como enfermedad tiroidea autoinmune (15-25%), principalmente tiroiditis de Hashimoto, seguida de enfermedad de Graves. En esta serie tres de los casos tuvieron enfermedades autoinmunes asociadas y se documentó la presencia de autoinmunidad (anticuerpos anti-TPO positivos) en tres casos. La adrenalitis autoinmune se reporta en 5-7% de los casos, anemia perniciosa y diabetes *mellitus* tipo 1 en 2%. Con menos frecuencia, la hipofisitis autoinmune se ha descrito en asociación con síndrome poliglandular autoinmune tipo 2, vitiligo, parotiditis linfocítica, enfermedad celíaca, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide. La enfermedad autoinmune puede preceder, coincidir o aparecer después de la hipofisitis.

Otra de las características distintivas de la entidad y descritas en esta serie es la mayor frecuencia en mujeres. Hay evidencia de asociación con el embarazo y el posparto en el 57% de los casos. En esta serie ninguna de las mujeres se encontraba en embarazo o en el periodo cercano al mismo.

La confirmación del diagnóstico de hipofisitis se realiza con estudio histopatológico. La biopsia muestra un infiltrado linfoplasmocitario y permite descartar otras enfermedades que pueden tener una presentación clínica similar, tales como tuberculosis, sarcoidosis e

hipofisitis relacionada con depósitos de inmunoglobulina 4 (IgG4)¹⁶. Sin embargo, lo invasivo del procedimiento y riesgos potenciales limitan su realización.

El tratamiento de la hipofisitis autoinmune consiste en la sustitución de las deficiencias hormonales y el empleo de corticosteroides^{5,7,8}. Las dosis superiores al equivalente a 10 mg/día de prednisona son efectivas para reducir el crecimiento hipofisario en el 62.5% de los casos¹⁰. De acuerdo con algunos estudios, el tratamiento médico es más eficaz cuando la evolución de la enfermedad es inferior a 6 meses¹⁵. En nuestra serie, cinco de los pacientes recibieron corticosteroides, en uno se documentó normalización del tamaño de la hipófisis y dos se recuperaron parcialmente de las deficiencias hormonales. Sin embargo, contamos con imágenes de RM de seguimiento en solo dos de los casos. Otros autores han sugerido otros tratamientos inmunosupresores tales como metotrexato o azatioprina⁵⁻⁸.

El pronóstico de la hipofisitis es variable, y depende fundamentalmente del grado de infiltración inflamatoria, la duración, fibrosis residual y respuesta al tratamiento⁵. En algunos casos puede haber persistencia de algún déficit hipofisario. El tiempo de seguimiento es variable en función de la recuperación. Si la recuperación es parcial, se debe complementar y confirmar el estudio de la alteración funcional. Adicionalmente, se debe vigilar, mediante RM y exámenes oftalmológicos, la evolución de la alteración morfológica. En caso de que coexista otra enfermedad autoinmune, es necesario el seguimiento y tratamiento simultáneo de la misma. En forma similar a lo descrito en la literatura, se documentó mejoría espontánea en algunos casos y también asociada con el uso de corticosteroides.

Las principales limitaciones de este reporte son el pequeño número de casos, explicable por lo poco común del padecimiento, la falta de realización de RM de control en muchos de los pacientes y la omisión de la realización de prueba cutánea para tuberculosis y medición de niveles de enzima convertidora de angiotensina. No se realizó biopsia en ninguno de los pacientes por las implicaciones de este procedimiento.

Conclusiones

La hipofisitis autoinmune es una entidad que se debe considerar en toda pérdida súbita de la función de algún eje hormonal hipofisario con la presencia de una lesión compatible. Es indispensable un abordaje

sistemático que incluya la realización de RM al inicio y al seguimiento, la búsqueda de otras enfermedades autoinmunes y descartar la presencia de otras enfermedades infiltrativas menos frecuentes compatibles con el cuadro clínico. Es importante la vigilancia estrecha en los primeros 6 meses para definir el tratamiento y seguimiento en estos casos.

Bibliografía

1. Glezer A, Paraiba DB, Bronstein MD. Rare sellar lesions. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37:195-211.
2. Jenkins PJ, Chew SL, Lowe DG, et al. Lymphocytic hypophysitis: unusual features of a rare disorder. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;42:529-34.
3. Ikeda H, Okudaira Y. Spontaneous regression of pituitary mass in temporal association with pregnancy. *Neuroradiology.* 1987;29:488-92.
4. Yamakita N, Iwamura M, Murai T, Kawamura S, Yamada T, Ikeda T. Spontaneous recovery from pathologically confirmed lymphocytic adenohypophysitis with a dramatic reduction of hypophyseal size. *Intern Med.* 1999;38:865-70.
5. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev.* 2005;26:599-614.
6. Bellastella A, Bizzarro A, Coronella C, Bellastella G, Sinisi AA, De Bellis A. Lymphocytic hypophysitis: a rare or underestimated disease? *Eur J Endocrinol.* 2003;149:363-76.
7. Laws ER, Vance ML, Jane JA Jr. Hypophysitis. *Pituitary.* 2006;9:331-3.
8. Rivera JA. Lymphocytic hypophysitis: disease spectrum and approach to diagnosis and therapy. *Pituitary.* 2006;9:35-45.
9. Hashimoto K, Takao T, Makino S. Lymphocytic adenohypophysitis and lymphocytic infundibuloneurohypophysitis. *Endocr J.* 1997;44:1-10.
10. Miyagi K, Shingaki T, Ito K, et al. Lymphocytic infundibulo-hypophysitis with diabetes insipidus as a new clinical entity: a case report and review of the literature. *No Shinkei Geka.* 1997; 25:169-75.
11. Takahasi M, Otsuka F, Miyoshi T, Ogura T, Makino H. An elderly patient with transient diabetes insipidus associated with lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis. *Endocr J.* 1999;46:741-6.
12. Cheung CC, Ezzat S, Smyth HS, Asa SL. The spectrum and significance of primary hypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1048-53.
13. Cosman F, Post KD, Holub DA, Wardlaw SL. Lymphocytic hypophysitis. Report of 3 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1989;68:240-56.
14. Imura H, Nakao K, Shimatsu A, et al. Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *N Engl J Med.* 1993;329:683-9.
15. Kristof RA, Van Roost D, Klingmüller D, Springer W, Schramm J. Lymphocytic hypophysitis: non-invasive diagnosis and treatment by high dose methylprednisolone pulse therapy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67:398-402.
16. Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, Chiovato L, Caturegli P. IgG4 - related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1971-80.