

DOCUMENTO DE CONSENSO

Resumen ejecutivo del documento de consenso sobre hipofisitis del Área de Conocimiento de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición



Pedro Iglesias^{a,b,*}, Betina Biagetti^c, Fernando Guerrero-Pérez^d, Almudena Vicente^e, Fernando Cordido^f y Juan J. Díez^{a,b}, en representación del Área de Conocimiento de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana (IDIPHISA), Majadahonda, Madrid, España

^b Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^c Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^d Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^e Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España

^f Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Universidad de A Coruña, A Coruña, España

Recibido el 20 de diciembre de 2022; aceptado el 14 de enero de 2023

PALABRAS CLAVE

Hipofisitis;
Autoinmune;
Linfocítica;
Inmunoterapia;
Paraneoplásica;
Granulomatosa;
Infecciosa;
Infiltrativa

Resumen El término hipofisitis se emplea para designar un conjunto heterogéneo de lesiones hipofisarias caracterizadas por una infiltración inflamatoria de la adenohipófisis, neurohipófisis o ambas. Aunque las hipofisitis son poco frecuentes, la forma clínica más común es la hipofisitis linfocítica, una forma de hipofisitis primaria caracterizada por infiltración linfocitaria, que afecta predominantemente a mujeres. Otras formas de hipofisitis primaria se asocian a distintas enfermedades autoinmunes. La hipofisitis puede ser también secundaria a otros trastornos, como lesiones selares y paraselares, enfermedades sistémicas, síndromes paraneoplásicos, infecciones y fármacos, entre los que destacan los inhibidores de los puntos de control inmunitarios. La evaluación diagnóstica debe incluir siempre pruebas de función hipofisaria y otras pruebas analíticas en función de la sospecha diagnóstica. La resonancia magnética hipofisaria es la prueba de elección para la valoración morfológica de la hipofisitis. Los glucocorticoides son la base del tratamiento de la mayoría de las hipofisitis sintomáticas.

© 2023 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: piglo65@gmail.com (P. Iglesias).

KEYWORDS

Hypophysitis;
Autoimmune;
Lymphocytic;
Immunotherapy;
Paraneoplastic;
Granulomatous;
Infectious;
Infiltrative

Executive summary of the consensus document on hypophysitis of the Neuroendocrinology Area of Knowledge of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition

Abstract The term hypophysitis is used to designate a heterogeneous group of pituitary conditions characterized by the presence of inflammatory infiltration of the adenohypophysis, neurohypophysis, or both. Although hypophysitis are rare disorders, the most common in clinical practice is lymphocytic hypophysitis, a primary hypophysitis characterized by lymphocytic infiltration, which predominantly affects women. Other forms of primary hypophysitis are associated with different autoimmune diseases. Hypophysitis can also be secondary to other disorders such as sellar and parasellar diseases, systemic diseases, paraneoplastic syndromes, infections, and drugs, including immune checkpoint inhibitors. The diagnostic evaluation should always include pituitary function tests and other analytical tests based on the suspected diagnosis. Pituitary magnetic resonance imaging is the investigation of choice for the morphological assessment of hypophysitis. Glucocorticoids are the mainstay of treatment for most symptomatic hypophysitis.

© 2023 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Definición y clasificación

La hipofisitis se define como una inflamación de la glándula hipofisaria que puede acompañarse de diferentes grados de deficiencia hormonal. Según la extensión anatómica, la inflamación puede afectar a la hipófisis anterior (adenohipofisitis) (~65%), al infundíbulo e hipófisis posterior (infundibuloneurohipofisitis) (~10%) o a la totalidad de la glándula hipofisaria (panhipofisitis) (~25%)¹⁻⁶. En ocasiones, la afectación se puede extender al hipotálamo o, incluso, afectarlo de forma aislada (hipotalamitis)⁶. Según su etiología, se distinguen las hipofisitis primarias (autoinmune o idiopática) y las secundarias a diferentes lesiones, que afectan al área selar o paraselar, enfermedades sistémicas, neoplasias, infecciones y fármacos⁵⁻⁷ (tabla 1). Las hipofisitis secundarias son más frecuentes (75,1%) que las lesiones inflamatorias idiopáticas (15,4%)⁸. Desde el punto de vista histopatológico la hipofisitis se clasifica en 5 tipos: linfocítica, granulomatosa, relacionada con IgG4 (IgG4-HR), xantomatosa y necrosante, aunque también hay formas mixtas^{5,6} (tabla 2).

Sospecha clínica

El diagnóstico de hipofisitis se basa en datos clínicos, de laboratorio y radiológicos. Aunque la biopsia hipofisaria es la prueba definitiva para el diagnóstico de hipofisitis primaria, esta no se realiza de rutina y se suele reservar solo para casos seleccionados, en los que se requiere tratamiento quirúrgico descompresivo, o en los que el diagnóstico histopatológico específico cambie la conducta a seguir^{6,9}. Por lo tanto, la sospecha clínica se sustenta en la presencia de un hipopituitarismo con o sin diabetes insípida central, junto con un agrandamiento de la glándula hipofisaria visible en la resonancia magnética (RM) que puede, además, ir o no acompañado de cefalea y, en algunos casos, de compresión de las vías ópticas y/o pares craneales, con las consiguientes consecuencias neurooftalmológicas. Sin embargo, tal como

veremos más adelante, una RM normal no descarta la sospecha diagnóstica, especialmente en pacientes oncológicos en tratamiento con inhibidores de los puntos de control inmunitario (IPCI) y en las fases tardías de este proceso. Dada la posibilidad de que la hipofisitis pueda ser secundaria a una enfermedad sistémica, es importante realizar una detallada historia clínica, exploración física y pruebas complementarias orientadas a descartar estas posibilidades diagnósticas. Es fundamental revisar toda la medicación que tome el paciente, especialmente en los oncológicos, sobre todo aquellos tratados con inmunoterapia.

Orientación diagnóstica

Estudios analíticos

Estudios hormonales y bioquímicos

En la evaluación diagnóstica deben estudiarse todos los ejes anterohipofisarios mediante un estudio basal que incluya cortisol, corticotropina (ACTH), tirotropina (TSH), tiroxina libre, prolactina, hormona luteinizante (LH), hormona folículoestimulante (FSH), estradiol en mujeres premenopáusicas, testosterona en varones y factor de crecimiento insulinoide tipo 1^{6,10}. Debe prestarse atención también al volumen urinario, a los electrolitos y a la osmolalidad en suero y en orina, ya que puede presentarse hiponatremia por insuficiencia suprarrenal secundaria, hipotiroidismo severo o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), o bien hipernatremia y deshidratación en casos de diabetes insípida central^{6,11}.

Para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal secundaria puede ser necesaria la prueba de estímulo con ACTH a dosis bajas o altas, pero debe recordarse que esta prueba no está diseñada para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal secundaria, ya que puede no detectar una deficiencia de ACTH de corto tiempo de evolución. El diagnóstico de la deficiencia de hormona del crecimiento (GH) también requiere pruebas de estímulo, pero no es

Tabla 1 Clasificación etiológica de las hipofisitis**Primaria***Aislada*

Hipofisitis linfocítica

Asociada a enfermedades autoinmunes

Síndromes poliglandulares autoinmunes

Tiroiditis autoinmune

Adrenalitis autoinmune

Diabetes mellitus tipo 1

Parotiditis linfocítica

Miopatía inflamatoria idiopática

Lupus eritematoso sistémico

Síndrome de Sjögren

Artritis reumatoide

Cirrosis biliar primaria

Gastritis crónica atrófica

Neuritis óptica

Miocarditis

Arteritis temporal

Enfermedad de Behçet

Fibrosis retroperitoneal

Eritema nudoso

Púrpura trombocitopénica idiopática

Dacrioadenitis

Trombocitopenia autoinmune

Encefalitis autoinmune

Secundaria*Enfermedades selares/paraselares*

Germinoma

Quiste de la bolsa de Rathke

Craneofaringioma

Adenoma hipofisario

Apoplejía hipofisaria

Glioma

Meningioma

Pituitoma

Cordoma

Teratoma

Linfoma hipofisario

Enfermedades sistémicas

Enfermedad relacionada con IgG4

Sarcoidosis

Granulomatosis con poliangitis

Histiocitosis de células de Langerhans

Enfermedad de Erdheim-Chester

Enfermedad de Rosai-Dorfman

Pseudotumor inflamatorio

Síndrome de Tolosa-Hunt

Arteritis de Takayasu

Síndrome de Cogan

Enfermedad de Crohn

Síndromes paraneoplásicos

Síndrome anti-PIT1

Deficiencia aislada ACTH

*Infecciones**Bacterianas (Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum, Tropheryma whipplei, Borrelia, Brucella)**Víricas (SARS-CoV-2, citomegalovirus, herpes simple, varicela zóster, influenza, coronavirus, enterovirus, Cocksackie)***Tabla 1** (continuación)*Micóticas (Aspergillus, Nocardia, Candida albicans, Pneumocystis jirovecii)**Parasitarias (Toxoplasma gondii)**Fármacos*

Inhibidores de los puntos de control inmunitarios (anti-CTLA-4, anti-PD1 y anti-PD-L1)

Interferón- α

Ribavirina

Ustekinumab

Adaptada y modificada de Prete y Salvatori⁵.

necesario si existen 3 ejes hormonales afectados. Los niveles de prolactina en la hipofisitis pueden encontrarse disminuidos por deficiencia de esta hormona o aumentados por compresión del tallo. La valoración de la función neuro-hipofisaria es necesaria en pacientes con poliuria y puede requerir una prueba de restricción hídrica o la determinación de copeptina¹². La diabetes insípida central puede estar enmascarada por una deficiencia concomitante de ACTH no sustituida, ya que los glucocorticoides son necesarios para eliminar una sobrecarga de agua e inhiben la secreción de hormona antidiurética.

Otros marcadores diagnósticos

En ocasiones pueden ser necesarias determinaciones analíticas adicionales que sirvan de guía para un diagnóstico diferencial de las hipofisitis, especialmente si se sospecha una hipofisitis secundaria. La cuantificación de marcadores sistémicos de inflamación, hemograma y niveles de inmunoglobulinas pueden ser útiles para este propósito.

Una valoración general debe incluir hemograma completo, velocidad de sedimentación, proteína C reactiva, calcemia, función renal, sistemático de orina y enzimas hepáticas. Una valoración más específica debe orientarse según las características clínicas y puede incluir determinación de IgG4, enzima de conversión de la angiotensina, anticuerpos anti-neutrófilo, anticuerpos antinucleares, otros autoanticuerpos, β 2-microglobulina, alfa-fetoproteína, gonadotropina coriónica o prueba de tuberculina⁶. Si se sospecha una infección o una neoplasia y los resultados iniciales resultan negativos puede ser útil la extracción de líquido cefalorraquídeo para bioquímica, cultivo, citología y citometría de flujo^{6,13}.

Pruebas de imagen**Resonancia magnética hipofisaria**

La RM hipofisaria sin y con contraste con gadolinio es la prueba de imagen de elección para el diagnóstico de la hipofisitis. Las imágenes deben obtenerse mediante instrumentos de más de 1,5T con un protocolo estandarizado. Debe conseguirse una alta resolución espacial con cortes de 2-3 mm o menores y un tamaño de matriz de 256 $\times$ 512 o superior. El uso de técnicas de 3D con cortes ultrafinos presenta importantes ventajas con respecto a las imágenes convencionales¹⁴.

Los hallazgos más habituales en la RM en los pacientes con hipofisitis son los siguientes^{7,14}: 1) moderado aumento del

Tabla 2 Características de la hipofisitis según su clasificación histopatológica

	Linfocítica	Granulomatosa	Relacionada con IgG4	Xantomatosa	Necrosante
Prevalencia ^a (%)	68	19	8	4	< 1
Edad (años)	30 (mujer) 40 (varón)	44	70 (varón) 20-30 (mujer)	40	33
Relación mujer:varón	3:1	3:1	1:2	3:1	1:2
Relación con embarazo	70% en relación con embarazo o posparto	No	No	No	No
Histopatología	Infiltración difusa de linfocitos (principalmente células T) de la hipófisis. Ocasionales folículos linfoides, células plasmáticas, eosinófilos y fibroblastos. La fibrosis y la atrofia hipofisaria pueden ocurrir en etapas tardías de la enfermedad	Gran número de células gigantes multinucleadas e histiocitos con formación de granulomas	Extensa infiltración glandular por células plasmáticas con alto grado de positividad a IgG4. Se observa fibrosis estoriforme ^b . La fibrosis y la atrofia hipofisaria ocurren en etapas posteriores de la enfermedad, si no se tratan	Histiocitos espumosos (macrófagos ricos en lípidos) sin presencia de granulomas. También se observan células plasmáticas y linfocitos maduros pequeños y redondos. La fibrosis hipofisaria se puede ver en etapas posteriores de la enfermedad	Necrosis difusa no hemorrágica con linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos circundantes

Adaptada y modificada de Prete y Salvatori⁵.

^a Prevalencia derivada de los casos publicados después de excluir aquellos en los que se desconoce la variante patológica. Se han publicado 41 casos con hallazgos histológicos mixtos.

^b Fibrosis estoriforme: hebras densas, parecidas a alambres, de depósito fibrótico de colágeno que se irradia hacia afuera desde un punto central.

tamaño glandular; 2) extensión glandular supraselar simétrica; 3) captación de contraste generalmente homogénea, y 4) silla turca vacía como respuesta atrófica después de un proceso inflamatorio. Otras características que se presentan con menos frecuencia son: tallo hipofisario engrosado, pero no desviado, ausencia de señal brillante en hipófisis posterior en imágenes ponderadas en T1, agrandamiento de la dura adyacente y engrosamiento de la mucosa del seno esfenoidal (fig. 1).

El aumento de tamaño de la hipófisis suele describirse como de forma simétrica, isoíntenso con el cerebro en T1 y con frecuencia heterogéneo en imágenes ponderadas en T2¹⁵. El suelo selar suele estar intacto en las hipofisitis, al contrario de lo que sucede en los pacientes con adenomas hipofisarios. En algunos pacientes con hipofisitis se ha descrito también la afectación del seno cavernoso con parálisis extraocular¹⁶. En los casos de resolución espontánea de la hipofisitis pueden no encontrarse alteraciones en la RM. Es importante destacar que una RM normal no descarta el diagnóstico de hipofisitis.

Otras pruebas de imagen

En pacientes con sospecha de hipofisitis secundaria están indicadas otras pruebas de imagen para identificar posibles afectaciones orgánicas¹⁷. En el diagnóstico de la sarcoidosis, la tuberculosis, enfermedades del tejido conectivo o

tumores malignos es útil la tomografía computarizada torácica o abdominopélvica⁶.

La tomografía por emisión de positrones /tomografía computarizada con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa ha sido descrita por algunos autores como útil en pacientes con hipofisitis inducida por IPCI, con la detección de aumento focal de captación en la glándula hipofisaria y su resolución tras tratamiento esteroideo¹⁸. Esta prueba de imagen ha sido útil también para confirmar la afectación sistémica de pacientes con la hipofisitis relacionada con IgG4 (IgG4-RH) y evitar la biopsia hipofisaria^{19,20}.

Biopsia

En la práctica clínica el diagnóstico de la hipofisitis continúa siendo un diagnóstico de exclusión que se realiza a través de los datos clínicos, bioquímicos y de imagen antes comentados²¹. La hipofisitis debe considerarse una enfermedad no quirúrgica y, por tanto, la biopsia debe evitarse si el diagnóstico ha sido posible por otros medios.

El diagnóstico de la enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD) se basa en la combinación de hallazgos clínicos, serológicos, radiológicos e histopatológicos^{22,23}. El diagnóstico de la IgG4-RD se establece esencialmente en la

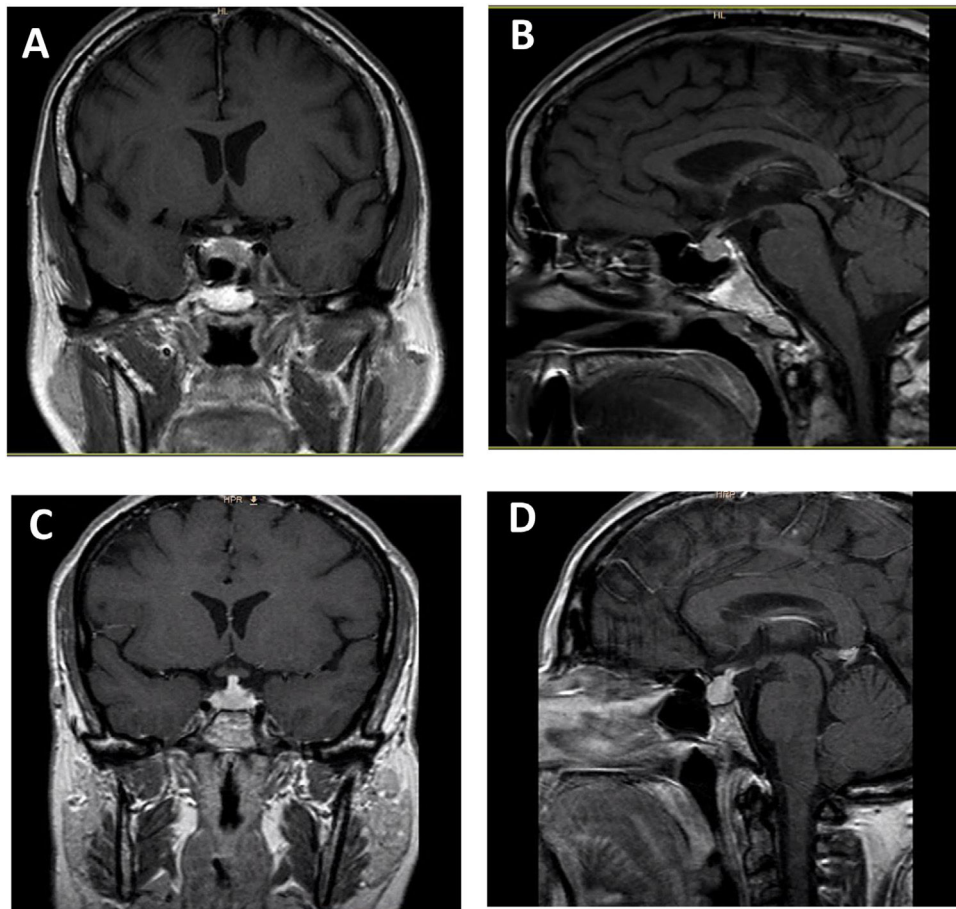


Figura 1 Hipofisitis inducida por ipilimumab. RM hipofisaria con secuencia en T1 coronal (A) y T1 sagital (B) con contraste paramagnético en un varón de 59 años afecto de melanoma uveal con metástasis hepáticas que desarrolló hipofisitis por ipilimumab. RM hipofisaria T1 coronal (C) y T1 sagital (D) con contraste paramagnético en una mujer de 46 años afecta de melanoma uveal que desarrolló hipofisitis por ipilimumab.

histopatología de la pieza, en la que se observa infiltración linfoplasmocitaria densa, fibrosis estoriforme y/o flebitis obliterante junto con células plasmáticas positivas para IgG4 (> 10-50 por campo de gran aumento según el órgano o una proporción de IgG4/IgG > 40%)²⁴.

El diagnóstico definitivo de histiocitosis de células de Langerhans es la infiltración de la hipófisis con células de Langerhans con eosinófilos, neutrófilos, linfocitos pequeños e histiocitos.

No existen criterios establecidos para la biopsia hipofisaria en adultos. Solo en una minoría de los pacientes con supuesta hipofisitis estaría justificada la biopsia hipofisaria para confirmar el diagnóstico si los hallazgos clínicos y morfológicos no son completamente convincentes o bien en los casos en los que el resultado histopatológico sea necesario para tomar una decisión sobre el tratamiento (inmunosupresión, quimioterapia y/o corticoterapia prolongada)^{6,7}. La biopsia hipofisaria estaría indicada cuando existen dudas sobre el diagnóstico diferencial con otras enfermedades con tratamiento diferente, como los adenomas hipofisarios o las metástasis selares. Antes de la toma de una decisión sobre la biopsia hipofisaria es importante la valoración multidisciplinar de los pacientes por parte de endocrinólogos, neurocirujanos, neurorradiólogos y

patólogos cuando sea preciso, que estén familiarizados con esta rara enfermedad¹².

Diagnóstico diferencial

La hipofisitis se debe diferenciar de los tumores selares y paraselares, fundamentalmente adenomas, meningiomas, craneofaringiomas, astrocitomas y germinomas. También se deben incluir en el diagnóstico diferencial las metástasis, especialmente de cánceres de pulmón, mama, próstata y riñón. Los procesos linfoproliferativos como el plasmocitoma o el linfoma, la apoplejía hipofisaria, el síndrome de Sheehan agudo y la hiperplasia hipofisaria fisiológica, como la que se presenta en el hipotiroidismo primario grave no tratado, se deben diferenciar igualmente de la hipofisitis⁶. En la [tabla 3](#) se muestra el diagnóstico diferencial de la hipofisitis.

La hipofisitis puede simular clínica y radiológicamente un adenoma hipofisario no funcionante, pero a diferencia de este, en la mayoría de los casos de hipofisitis se observa una buena respuesta al tratamiento inmunosupresor.

Algunos estudios se han dedicado a evaluar sistemas para diferenciar ambas entidades, como el aprendizaje automático (en inglés, *machine learning*)²⁵. En 2022, Wright et al.

Tabla 3 Diagnóstico diferencial de la hipofisitis

Diagnóstico diferencial	Clínica	Pruebas complementarias útiles para el diagnóstico
Tumores selares y paraselares: adenoma hipofisario, craneofaringioma, meningioma, astrocitoma y germinoma	Craneofaringioma: diabetes insípida, imágenes quísticas intra o supraselares Germinoma: varón joven y DIC	Niveles α -fetoproteína y β -gonadotropina coriónica humana. Estudios de imagen cerebral. Biopsia con o sin cirugía
Metástasis, sobre todo de mama, pulmón, próstata y riñón	Masa selar con o sin extensión supraselar. Hipopituitarismo y diabetes insípida. Afectación visual y de pares craneales	Tomografía computarizada PET FDG Biopsia
Enfermedades linfoproliferativas	Afectación de pares craneales y diabetes insípida. La hipófisis puede ser el único lugar afecto, pero puede haber manifestaciones fuera de la hipófisis	Hemograma β 2-microglobulina Lactato deshidrogenasa PET FDG Biopsia tisular o médula ósea
Apoplejía hipofisaria	Cefalea aguda o subaguda. Defecto visual o de pares craneales. Panhipopituitarismo sin diabetes insípida. Anticoagulación (factor de riesgo)	RM con imagen característica
Síndrome de Sheehan agudo	Panhipopituitarismo agudo sin diabetes insípida. Historia de parto con sangrado intenso	Diagnóstico posparto
Hipertrofia hipofisaria secundaria	Aumento homogéneo hipófisis. Ausencia hipopituitarismo. Causa subyacente: hipotiroidismo primario no tratado, embarazo, adolescencia	Resolución tras desaparición de la causa

DIC: diabetes insípida central; FDG: ^{18}F -fluorodesoxiglucosa; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética.

proponen un score clínico de 6 puntos: +2 para diabetes insípida; +2 para ausencia de invasión del seno cavernoso; +1 para engrosamiento infundibular; +1 para ausencia de síntomas visuales. Las puntuaciones ≥ 3 apoyaron un diagnóstico de hipofisitis (área bajo la curva 0,96, sensibilidad 100% y especificidad 75%). El sistema de puntuación identificó el 100% de los casos de hipofisitis con una tasa estimada de falsos positivos del 24,7%²⁶.

Tratamiento y seguimiento

El tratamiento debe ser causal y tener en cuenta la gravedad del cuadro clínico (tabla 4). En los pacientes con grado leve, se puede iniciar tratamiento sustitutivo y hacer seguimiento clínico radiológico. Dada su potente acción antiinflamatoria, los glucocorticoides se consideran la base del tratamiento de la hipofisitis primaria con clínica compresiva. La recuperación de la función hipofisaria no parece vinculada al tratamiento con glucocorticoides. El uso de glucocorticoides en hipofisitis asociadas a la inmunoterapia debe equilibrar el beneficio clínico en formas graves de hipofisitis con la necesidad de interrumpir la inmunoterapia durante su administración. Esta decisión debe consensuarse con el servicio de Oncología²⁷.

En pacientes con hipofisitis primaria, manejados exclusivamente con observación, Honegger et al.²⁸ encontraron que un 46% de ellos presentaron mejoría radiológica y un tercio mostraron recuperación hormonal. En la fase crónica, cuando han ocurrido cambios irreversibles, el tratamiento

antiinflamatorio es probable que no afecte a la función hormonal o los cambios radiológicos²⁹. No existen ensayos clínicos controlados y aleatorizados que demuestren beneficios del tratamiento con glucocorticoides en comparación con la no intervención terapéutica, sobre la recuperación de la función hipofisaria y del efecto masa. Por otra parte, los glucocorticoides tienen importantes efectos secundarios, por tanto, los riesgos y beneficios deben ser cuidadosamente sopesados para decidir el tratamiento de los casos leves de hipofisitis primaria. Los datos clínicos deberían guiar la decisión de manejar al paciente solo mediante vigilancia. La observación puede ser adecuada en los pacientes con cefalea leve a moderada, disfunción hipofisaria leve, sin efecto masa sobre la vía óptica y probable hipofisitis linfocítica^{28,30}. La vigilancia clínica se puede realizar con RM cada 3-6 meses, con prolongación de este intervalo si la evolución es buena. Sin embargo, si las lesiones causan efecto masa significativo, se debería realizar tratamiento con glucocorticoides, biopsia o ambos¹⁰. Durante la observación se debe evaluar la función hipofisaria de forma periódica. Por otra parte, se debe vigilar la posible aparición de datos de afectación de otros órganos que apunten a sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, IgG4-RD u otras enfermedades sistémicas, que pueden presentarse más tarde^{31,32}.

La respuesta de la hipofisitis primaria a glucocorticoides es muy variable^{28,30,33–40}. La respuesta en cuanto a reducción de tamaño tumoral puede acercarse al 75%; la mejoría hormonal suele ser menor^{28,30,33,34,36–40}. El tratamiento precoz con glucocorticoides se ha visto que mejora la recuperación

Tabla 4 Orientación terapéutica y seguimiento de la hipofisitis

Tipo de hipofisitis	Tratamiento	Evolución y seguimiento
Linfocitaria	En casos leves o moderados: observación. Glucocorticoides en casos moderados o graves. En casos resistentes a glucocorticoides: inmunosupresión, cirugía o radioterapia	Es la hipofisitis primaria más frecuente. La evolución es generalmente favorable
Secundaria a inmunoterapia	En casos leves o moderados: glucocorticoides a dosis de sustitución. En casos graves: glucocorticoides a dosis altas y retirada de la inmunoterapia	La evolución radiológica suele ser buena y los déficits suelen ser permanentes
Granulomatosa	Los glucocorticoides suelen ser poco eficaces. En casos resistentes a glucocorticoides: inmunosupresión, cirugía o radioterapia. Quimioterapia en HCL/EEC. Si infecciosa: tratamiento antimicrobiano	Puede ser primaria o secundaria a sarcoidosis, tuberculosis, granulomatosis con poliangitis, HCL/EEC. La evolución es variable
Necrosante	Cirugía para la clínica compresiva. El papel de los glucocorticoides e inmunosupresores es desconocido	Muy rara. Las deficiencias hipofisarias suelen persistir
Xantomatosa	Se suele necesitar cirugía. La respuesta a glucocorticoides es limitada	La evolución es variable, se ha descrito recuperación completa
Relacionada con IgG4	Los glucocorticoides a dosis suprafisiológicas suelen ser muy eficaces desde el punto de vista radiológico	El hipopituitarismo puede ser permanente
Otras autoinmunes	El papel de los glucocorticoides es desconocido. Tratar la enfermedad de base	Anticuerpos contra células hipofisarias específicas. Las deficiencias hipofisarias persisten

EEC: enfermedad de Erdheim-Chester; HCL: histiocitosis de células de Langerhans.

hormonal⁴⁰. Donegan et al.⁴¹, en un reciente metaanálisis y revisión sistemática sobre el manejo de la hipofisitis linfocítica autoinmune, encontraron que el tratamiento con altas dosis de glucocorticoides se asoció con una probabilidad mayor de recuperación hormonal y disminución de las lesiones presentes en la RM cuando se comparó con la observación. Sin embargo, el tratamiento con glucocorticoides se asoció con una mayor probabilidad de necesidad de tratamiento adicional después de su disminución o retirada; por lo tanto, es necesaria una vigilancia cuidadosa en estas circunstancias.

La dosis óptima y la duración del tratamiento con altas dosis de glucocorticoides no están claramente establecidas⁴¹. Se han empleado dosis iniciales muy variables para el tratamiento de la hipofisitis primaria, desde 20 mg/día de prednisona hasta bolos de 1 g de metilprednisolona. La dosis exacta, la duración e incluso la indicación del tratamiento con glucocorticoides es objeto de debate. No existen estudios que comparen las dosis altas o bolos con las dosis bajas de glucocorticoides. Una dosis de prednisona de 1 mg/kg/día con una retirada lenta y progresiva puede ser adecuada para reducir los efectos secundarios y el riesgo de recurrencia^{35,42}.

En los pacientes refractarios al tratamiento con glucocorticoides o como opción alternativa se puede utilizar la inmunosupresión con azatioprina, rituximab o metotrexato. El medicamento más estudiado es la azatioprina y parece ser más eficaz en la reducción del tamaño hipofisario que en la mejoría hormonal^{17,33}. Resultados similares se han encontrado con metotrexato y micofenolato de mofetilo¹⁷. El rituximab se puede emplear en las enfermedades en las que predominan los linfocitos B y en la IgG4-RD recidivante⁴³⁻⁴⁵.

La cirugía se puede emplear cuando es necesario confirmar el diagnóstico, para la descompresión del quiasma y en los casos resistentes a glucocorticoides. En una serie amplia de hipofisitis primaria, los pacientes sometidos a cirugía presentaron unos resultados peores³⁰. Sin embargo, es probable que los pacientes sometidos a cirugía tuvieran una enfermedad más grave.

La radioterapia fraccionada y la cirugía estereotáctica se ha empleado con éxito en pocos pacientes que requirieron tratamiento múltiple^{17,28}. La radiocirugía es una opción para los pacientes con hipofisitis linfocítica recurrente y resistente al tratamiento; este tratamiento permite el control del efecto compresivo y la retirada de la inmunosupresión^{46,47}.

Por otra parte, es muy importante tener en cuenta que las diferentes deficiencias hormonales de la hipófisis anterior y posterior deben ser adecuadamente tratadas¹¹.

El tratamiento de elección de la hipofisitis linfocítica en presencia de cefalea grave y efecto compresivo significativo son las altas dosis de glucocorticoides; la respuesta a este tratamiento suele ser buena⁴⁸.

En la hipofisitis secundaria a inmunoterapia se recomienda la sustitución rápida con hidrocortisona y, posteriormente, evaluar otras posibles deficiencias hormonales de la hipófisis anterior y considerar el tratamiento sustitutivo. Posiblemente es conveniente retrasar la inmunoterapia durante el cuadro agudo, pero interrumpir el tratamiento parece que no mejora la función hipofisaria y puede agravar el cáncer⁴⁹⁻⁵². Las dosis altas de glucocorticoides se deben emplear cuando hay síntomas severos compresivos, pérdida de visión o insuficiencia suprarrenal aguda. La función suprarrenal se recupera rara vez, pero la función tiroidea y gonadal puede recuperarse, por lo cual debe evaluarse

periódicamente. Se ha propuesto una monitorización hormonal inicial antes del comienzo de la inmunoterapia y un seguimiento hormonal durante esta, con un algoritmo común para todos los efectos adversos inmunomediados endocrinos, que podría permitir a los oncólogos hacer más fácilmente un diagnóstico temprano de la hipofisitis inducida por IPCI^{53,54}.

El tratamiento de elección de la hipofisitis granulomatosa son los glucocorticoides; también se pueden emplear inmunosupresores como la ciclofosfamida^{55,56}. La tuberculosis hipofisaria se trata con una combinación de tuberculostáticos⁵⁷. El resto de las hipofisitis infecciosas bacterianas se tratan con terapia antimicrobiana^{58–60}.

Es polémica la clasificación de las histiocitosis y la enfermedad de Erdheim-Chester como enfermedades infiltrativas o verdaderas neoplasias^{6,61}. Sin embargo, existe acuerdo en cuanto al tratamiento, que incluye cirugía, glucocorticoides, inmunosupresores, quimioterapia, radioterapia y terapias dirigidas (inhibidores BRAF e inhibidores MEK)⁶².

En las enfermedades de depósito como la hemocromatosis se ha descrito que la función gonadal puede mejorar o normalizarse si se instaura una terapia de depleción de hierro de forma precoz⁶³, y el tratamiento con quelantes de cobre puede conducir a la recuperación hormonal en la enfermedad de Wilson⁶⁴.

La IgG4-RH responde muy bien a las dosis farmacológicas de glucocorticoides y además evitan la fibrosis⁶⁵. Habitualmente se administran dosis de 30-40 mg de prednisona al día durante 1-2 meses y luego se disminuyen de forma progresiva en 2 a 6 meses⁴⁸. Las recidivas son infrecuentes y el rituximab es una buena alternativa en estas situaciones^{45,66}.

En la rara hipofisitis paraneoplásica autoinmune^{67,68}, el hipopituitarismo es permanente y el tratamiento debe dirigirse al cáncer y es precisa la sustitución hormonal hipofisaria.

Conclusiones

En conclusión, la hipofisitis es un trastorno infrecuente que puede manifestarse en diferentes formas clínicas y acompañarse de distintas deficiencias hormonales hipofisarias. El examen histológico de la hipofisitis es la única prueba que permite un diagnóstico de certeza de las diferentes lesiones inflamatorias, que incluyen la hipofisitis linfocítica, granulomatosa, IgG4-RD, xantomatosa y necrosante. No obstante, a la mayoría de los pacientes no se les realiza biopsia hipofisaria y pueden ser manejados sin demostración histológica en función de un juicio clínico basado en la anamnesis, la exploración, las pruebas funcionales hipofisarias y las pruebas de imagen, así como en la respuesta al tratamiento.

Recientemente, la frecuencia de presentación de las hipofisitis en la práctica clínica se ha incrementado debido al creciente empleo de los IPCI en pacientes oncológicos, por lo que tanto oncólogos como endocrinólogos deben sospechar este trastorno ante pacientes tratados con inmunoterapia que presenten síntomas o signos compatibles con deficiencia hormonal hipofisaria o con síntomas de compresión local.

Bibliografía

1. 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.
2. Imura H, Nakao K, Shimatsu A, Ogawa Y, Sando T, Fujisawa I, et al. Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *N Engl J Med*. 1993;329:683–9.
3. Miyagi K, Shingaki T, Ito K, Koga H, Mekaru S, Kinjo T, et al. [Lymphocytic infundibulo-hypophysitis with diabetes insipidus as a new clinical entity: A case report and review of the literature] Japanese. *No Shinkei Geka*. 1997;25:169–75.
4. Iglesias P, Díez JJ. Lymphocytic hypophysitis and diabetes insipidus in non-pregnant women. *J Endocrinol Invest*. 2002;25:93–4.
5. Prete A, Salvatori R. Hypophysitis. 2021. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatriya K, editores. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
6. Langlois F, Varlamov EV, Fleseriu M. Hypophysitis, the growing spectrum of a rare pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:10–28.
7. Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Verbalis JG, Koch CA. Hypophysitis: An update on the novel forms, diagnosis and management of disorders of pituitary inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33:101371.
8. Warmbier J, Lüdecke DK, Flitsch J, Buchfelder M, Fahlbusch R, Knappe UJ, et al. Typing of inflammatory lesions of the pituitary. *Pituitary*. 2022;25:131–42.
9. Chiloio S, Capoluongo ED, Tartaglione T, Giampietro A, Bianchi A, Giustina A, et al. The changing clinical spectrum of hypophysitis. *Trends Endocrinol Metab*. 2019;30:590–602.
10. Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA, Koch CA. Primary hypophysitis and other autoimmune disorders of the sellar and suprasellar regions. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;19:335–47.
11. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3888–921.
12. De Vries F, van Furth WR, Biermasz NR, Pereira AM. Hypophysitis: A comprehensive overview. *Presse Med*. 2021;50:104076.
13. Cerbone M, Visser J, Bulwer C, Ederies A, Vallabhaneni K, Ball S, et al. Management of children and young people with idiopathic pituitary stalk thickening, central diabetes insipidus, or both: A national clinical practice consensus guideline. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5:662–76.
14. Caranci F, Leone G, Ponsiglione A, Muto M, Tortora F, Muto M, et al. Imaging findings in hypophysitis: A review. *Radiol Med*. 2020;125:319–28.
15. Bellastella G, Maiorino MI, Bizzarro A, Giugliano D, Esposito K, Bellastella A, et al. Revisitation of autoimmune hypophysitis: Knowledge and uncertainties on pathophysiological and clinical aspects. *Pituitary*. 2016;19:625–42.
16. Leung GK, Lopes MB, Thorner MO, Vance ML, Laws ER Jr. Primary hypophysitis: A single-center experience in 16 cases. *J Neurosurg*. 2004;101:262–71.
17. Joshi MN, Whitelaw BC, Carroll PV. Mechanisms in Endocrinology: Hypophysitis: Diagnosis and treatment. *Eur J Endocrinol*. 2018;179:R151–63.
18. Chodakiewitz Y, Brown S, Boxerman JL, Brody JM, Rogg JM. Ipilimumab treatment associated pituitary hypophysitis: Clinical presentation and imaging diagnosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;125:125–30.
19. Tokue A, Higuchi T, Arisaka Y, Nakajima T, Tokue H, Tsushima Y. Role of F-18 FDG PET/CT in assessing IgG4-related disease

- with inflammation of head and neck glands. *Ann Nucl Med*. 2015;29:499–505.
20. Lee HJ, Ahn BC, Lee SW, Lee J. The usefulness of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with Langerhans cell histiocytosis. *Ann Nucl Med*. 2012;26:730–7.
21. Yuen KCJ, Popovic V, Trainer PJ. New causes of hypophysitis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33:101276.
22. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev*. 2005;26:599–614.
23. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Taniguchi M, Yamamoto M, Matsumoto R, et al. The prevalence of IgG4-related hypophysitis in 170 consecutive patients with hypopituitarism and/or central diabetes insipidus and review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2013;170:161–72.
24. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25:1181–92.
25. Sahin S, Yildiz G, Oguz SH, Civan O, Cicek E, Durcan E, et al. Discrimination between non-functioning pituitary adenomas and hypophysitis using machine learning methods based on magnetic resonance imaging-derived texture features. *Pituitary*. 2022;25:474–9.
26. Wright K, Kim H, Hill T, Lee M, Orillac C, Mogar N, et al. Preoperative differentiation of hypophysitis and pituitary adenomas using a novel clinoradiologic scoring system. *Pituitary*. 2022;25:602–14.
27. Husebye ES, Castinetti F, Criseno S, Curigliano G, Decallonne B, Fleseriu M, et al. Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: An ESE clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol*. 2022;187:G1–21.
28. Honegger J, Buchfelder M, Schlaffer S, Droste M, Werner S, Strasburger C, et al. Treatment of primary hypophysitis in Germany. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:3460–9.
29. Gutenberg A, Hans V, Puchner MJ, Kreutzer J, Brück W, Caturegli P, et al. Primary hypophysitis: Clinical-pathological correlations. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:101–7.
30. Amereller F, Küppers AM, Schilbach K, Schopohl J, Störmann S. Clinical characteristics of primary hypophysitis - A single-centre series of 60 cases. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129:234–40.
31. Kaltsas GA, Powles TB, Evanson J, Plowman PN, Drinkwater JE, Jenkins PJ, et al. Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with Langerhans cell histiocytosis: Clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1370–6.
32. Langrand C, Bihan H, Raverot G, Varron L, Androdias G, Borson-Chazot F, et al. Hypothalamo-pituitary sarcoidosis: A multicenter study of 24 patients. *QJM*. 2012;105:981–95.
33. Lupi I, Manetti L, Raffaelli V, Lombardi M, Cosottini M, Iannelli A, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hypophysitis: A short review. *J Endocrinol Invest*. 2011;34:e245–52.
34. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: A detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:4078–85.
35. Lupi I, Cosottini M, Caturegli P, Manetti L, Urbani C, Cappellani D, et al. Diabetes insipidus is an unfavorable prognostic factor for response to glucocorticoids in patients with autoimmune hypophysitis. *Eur J Endocrinol*. 2017;177:127–35.
36. Wang S, Wang L, Yao Y, Feng F, Yang H, Liang Z, et al. Primary lymphocytic hypophysitis: Clinical characteristics and treatment of 50 cases in a single centre in China over 18 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87:177–84.
37. Imga NN, Yildirim AE, Baser OO, Berker D. Clinical and hormonal characteristics of patients with different types of hypophysitis: A single-center experience. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63:47–52.
38. Atkins P, Ur E. Primary and ipilimumab-induced hypophysitis: A single-center case series. *Endocr Res*. 2020;45:246–53.
39. Korkmaz OP, Sahin S, Ozkaya HM, Apaydin T, Durmaz ES, Haliloglu O, et al. Primary hypophysitis: Experience of a single tertiary center. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129:14–21.
40. Krishnappa B, Shah R, Sarathi V, Lila AR, Sehemby MK, Patil VA, et al. Early pulse glucocorticoid therapy and improved hormonal outcomes in primary hypophysitis. *Neuroendocrinology*. 2022;112:186–95.
41. Donegan D, Saeed Z, Delivanis DA, Murad MH, Honegger J, Amereller F, et al. Outcomes of initial management strategies in patients with autoimmune lymphocytic hypophysitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:1170–90.
42. Chiloiro S, Tartaglione T, Capoluongo ED, Angelini F, Arena V, Giampietro A, et al. Hypophysitis outcome and factors predicting responsiveness to glucocorticoid therapy: A prospective and double-arm study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:3877–89.
43. Schreckinger M, Francis T, Rajah G, Jagannathan J, Gutthikonda M, Mittal S. Novel strategy to treat a case of recurrent lymphocytic hypophysitis using rituximab. *J Neurosurg*. 2012;116:1318–23.
44. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, et al. Rituximab for IgG4-related disease: A prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1171–7.
45. Li Y, Gao H, Li Z, Zhang X, Ding Y, Li F. Clinical characteristics of 76 patients with IgG4-related hypophysitis: A systematic literature review. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:5382640.
46. Ray DK, Yen CP, Vance ML, Laws ER, Lopes B, Sheehan JP. Gamma knife surgery for lymphocytic hypophysitis. *J Neurosurg*. 2010;112:118–21.
47. Pekic S, Bogosavljevic V, Peker S, Doknic M, Miljic D, Stojanovic M, et al. Lymphocytic hypophysitis successfully treated with stereotactic radiosurgery: Case report and review of the literature. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2018;79:77–85.
48. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1688–99.
49. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28 Suppl 4:iv119–42.
50. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36:1714–68.
51. Girotra M, Hansen A, Farooki A, Byun DJ, Min L, Creelan BC, et al. The current understanding of the endocrine effects from immune checkpoint inhibitors and recommendations for management. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2:pyk021.
52. Tsoli M, Kaltsas G, Angelousi A, Alexandraki K, Randeva H, Kassi E. Managing ipilimumab-induced hypophysitis: Challenges and current therapeutic strategies. *Cancer Manag Res*. 2020;12:9551–61.
53. Briet C, Albarel F, Kuhn E, Merlen E, Chanson P, Cortet C. Expert opinion on pituitary complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79:562–8.
54. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B, Buffier P, et al. French Endocrine Society guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26:G1–18.
55. Gu Y, Sun X, Peng M, Zhang T, Shi J, Mao J. Pituitary involvement in patients with granulomatosis with polyangiitis: Case series and literature review. *Rheumatol Int*. 2019;39:1467–76.

56. Vega-Beyhart A, Medina-Rangel IR, Hinojosa-Azaola A, Fernández-Barrio M, Vargas-Castro AS, García-Inciarte L, et al. Pituitary dysfunction in granulomatosis with polyangiitis. *Clin Rheumatol*. 2020;39:595–606.
57. Ben Abid F, Abukhattab M, Karim H, Agab M, Al-Bozom I, Ibrahim WH. Primary pituitary tuberculosis revisited. *Am J Case Rep*. 2017;18:391–4.
58. Spinner CD, Noe S, Schwerdtfeger C, Todorova A, Gaa J, Schmid RM, et al. Acute hypophysitis and hypopituitarism in early syphilitic meningitis in a HIV-infected patient: A case report. *BMC Infect Dis*. 2013;13:481.
59. Hamdeh S, Abbas A, Fraker J, Lambrecht JE. Intracranial toxoplasmosis presenting as panhypopituitarism in an immunocompromised patient. *Am J Emerg Med*. 2015;33, 1848.e1-e84800.
60. Bricaire L, van Haecke C, Laurent-Roussel S, Jrad G, Bertherat J, Bernier M, et al. The great imitator in endocrinology: A painful hypophysitis mimicking a pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2837–40.
61. Asa SL, Mete O. Letter to the Editor from Asa and Mete: "Hypophysitis, the growing spectrum of a rare pituitary disease". *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:e2649.
62. Salama HA, Jazieh AR, Alhejazi AY, Absi A, Alshieban S, Alzahrani M, et al. Highlights of the management of adult histiocytic disorders: Langerhans cell histiocytosis, Erdheim-Chester disease, Rosai-Dorfman disease, and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21:e66–75.
63. Pelusi C, Gasparini DI, Bianchi N, Pasquali R. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis. *J Endocrinol Invest*. 2016;39:837–47.
64. Dauth N, Mücke VT, Mücke MM, Lange CM, Welker M, Zeuzem S, et al. Hypopituitarism in Wilson's disease resolved after copper-chelating therapy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021;2021:20-0086, <http://dx.doi.org/10.1530/EDM-20-0086>.
65. Shikuma J, Kan K, Ito R, Hara K, Sakai H, Miwa T, et al. Critical review of IgG4-related hypophysitis. *Pituitary*. 2017;20:282–91.
66. Boharoon H, Tomlinson J, Limback-Stanic C, Gontsorova A, Martin N, Hatfield E, et al. A case series of patients with isolated IgG4-related hypophysitis treated with rituximab. *J Endocr Soc*. 2020;4:bvaa048.
67. Yamamoto M, Iguchi G, Bando H, Kanie K, Hidaka-Takeno R, Fukuoka H, et al. Autoimmune pituitary disease: New concepts with clinical implications. *Endocr Rev*. 2020;41:bnz003, <http://dx.doi.org/10.1210/endrev/bnz003>.
68. Bando H, Kanie K, Takahashi Y. Paraneoplastic autoimmune hypophysitis: An emerging concept. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022;36:101601.