

# Hipofisites: Quando Suspeitar, Diagnosticar e Como Tratar

Joana Mesquita<sup>1,2</sup>, Ana Varela<sup>1,2</sup>, Davide Carvalho<sup>1,2</sup>, José Luís Medina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Endocrinologia do Hospital de São João-EPE

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

## Correspondência:

Joana Mesquita > joanamesquita1@gmail.com

## RESUMO

As doenças inflamatórias que envolvem a hipófise (hipofisites) são raras. Podem ser classificadas em primárias e secundárias, sendo as primeiras mais prevalentes. As hipofisites primárias são limitadas à hipófise, requerendo maior nível de suspeita clínica para a sua adequada abordagem.

O seu diagnóstico é difícil. As manifestações clínicas e a imagiologia normalmente são inespecíficas para distinção entre as hipofisites e outras massas selares, particularmente, os adenomas. O espessamento da haste hipofisária é provavelmente o sinal mais sugestivo desta alteração. Assim, a maioria dos casos descritos na literatura são de diagnósticos pós-intervenção cirúrgica.

O tratamento das hipofisites primárias é dirigido ao alívio sintomático do efeito de massa e alterações hormonais. Por seu lado, o tratamento das hipofisites secundárias é dirigido à doença sistémica subjacente.

Os dados disponíveis não permitem o estabelecimento de um adequado guia de diagnóstico, tratamento, prognóstico e seguimento.

## PALAVRAS-CHAVE

Hipofisites Primárias; Hipofisites Secundárias; Massas selares; Imagiologia.

## SUMMARY

*Inflammatory diseases involving the hypophysis (hypophysitis) are rare. Hypophysitis can be classified in primary and secondary. Primary hypophysitis are limited to the hypophysis, are more prevalent and require a higher degree of clinical suspicion for their adequate approach. Their diagnosis is difficult. The clinical manifestations and the imagiology are normally nonspecific for the distinction between hypophysitis and other selar masses, particularly the adenomas. Pituitary stalk thickening is probably the most suggestive sign of hypophysitis when present. Therefore, the majority of the cases described in the literature are of patients diagnosed after surgical intervention.*

*Primary hypophysitis treatment is directed to a symptomatic relief of the mass effect and hormonal alterations. On the other hand, secondary hypophysitis treatment is directed to the systemic disease.*

*The available data do not allow establishing of an adequate diagnosis, treatment, prognosis and follow-up guide.*

## KEY-WORDS

*Primary Hypophysitis; Secondary Hypophysitis; Selar Masses; Imagiology.*

## HIPOFISITES: CLASSIFICAÇÃO

As hipofisites (reações inflamatórias hipofisárias) classificam-se em primárias ou secundárias (tabela I).<sup>1,2,3</sup>

Estas últimas, embora comuns no passado, actualmente, são muito raras e resultam de um atingimento hipofisário secundário a inflamação das estruturas adjacentes ou como parte de uma doença sistémica.<sup>1,2</sup> Deste modo, normalmente são de mais fácil diagnóstico, pelas manifestações sistémicas da doença subjacente.<sup>1</sup>

As hipofisites primárias ou idiopáticas são hoje em dia as mais frequentes nos países desenvolvidos, e englobam 3 entidades clínico-patológicas: a hipofisite linfocítica, a granulomatosa e, mais recentemente, a xantomatosa.<sup>2</sup> As lesões inflamatórias da hipófise são responsáveis por 0,5% das doenças sintomáticas que atingem esta glândula.<sup>4</sup>

TABELA I: Classificação das Hipofisites<sup>1</sup>.

Hipofisites		
Primárias	Secundárias	
Linfocítica	Não Infecciosas	Infecciosas
Granulomatosa	Sarcoidose	Tuberculose
Xantomatosa	Granulomatose de Wegener	Infecção bacteriana
	Histiocitose de células de Langerhans	Infecção vírica
	Doença de Takayasu	Infecção fúngica
	Ruptura de Cisto	
	Doença de Crohn	

### HIPOFISITES SECUNDÁRIAS

O termo hipofisite secundária foi introduzido por Puchner e seus colaboradores, para indicar uma inflamação hipofisária que se origina de lesões da vizinhança ou como parte de uma doença sistémica.<sup>5</sup> As infecções agudas resultam da extensão directa da infecção das estruturas adjacentes, como osteomielite do osso esfenoidal, sinusite esfenoidal purulenta, meningite tuberculosa, otite média purulenta ou tromboflebite purulenta do seio cavernoso.<sup>6</sup>

### Hipofisites Granulomatosas Secundárias

A maioria dos casos de hipofisite granulomatosa associa-se a doenças sistémicas granulomatosas, principalmente sarcoidose, sífilis e tuberculose, mas também a reações xanto-granulomatosas, a infecções fúngicas e bacterianas ou até a outras lesões selares como quistos, adenomas ou mucocelos.<sup>1,7</sup> Imagiologicamente, podem mimetizar adenomas e apresentar captação de contraste variável. Na Tomografia axial computadorizada (TAC) apresenta-se como uma massa intra-selar com áreas císticas e captação em anel. Na Ressonância Magnética (RM), a lesão normalmente é isoíntensa em relação ao cérebro nas imagens T1 e heterogénea em T2. O espessamento da haste é frequente em todas as hipofisites, nomeadamente nas tuberculosas.<sup>8</sup> A captação do contraste normalmente é homogénea, mas pode haver áreas císticas com captação em anel. Pode ainda apresentar-se como uma glândula difusamente aumentada e extensão da captação de contraste para o quiasma óptico. O envolvimento do lobo anterior pode resultar numa hiperintensidade em T1, presumivelmente causada por hemorragia. O uso de contraste pode mostrar uma captação central ligeira na hipófise anterior. Achados sugestivos de inflamação como uma captação de contraste linear da dura-mater, espessamento da mucosa esfenoidal e anomalia da medula óssea adjacente, podem ser observados. Contudo, são inespecíficos e indistinguíveis dos causados por neoplasia ou processos hipofisários inflamatórios.<sup>1</sup>

#### Sarcoidose

Na maioria dos doentes que têm envolvimento do sistema nervoso central (SNC), ocorre infiltração da região hipotálamo-hipofisária, que se pode apresentar com grau variável de disfunção da hipófise anterior, com ou sem diabetes insípida. As estruturas atingidas são difusamente invadidas por granulomas não caseosos consistindo em

células gigantes, macrófagos e linfócitos.<sup>9</sup>

O sintoma mais frequente de sarcoidose hipofisária é a cefaleia. O achado imagiológico mais característico é a presença de espessamento da haste hipofisária.<sup>1</sup>

### **Tuberculose**

Os tuberculomas intra-selares são raros.<sup>4,8</sup> e têm um predomínio no sexo feminino.<sup>6</sup> Provavelmente tenderão a aumentar, com o aumento da incidência de SIDA.<sup>6</sup> A tuberculose raramente se limita à hipófise, mas a maioria dos menos de 20 casos descritos exibiam extensão supra-selar, comprometimento da função hipofisária e defeitos visuais. Em Portugal, dada a frequência de tuberculose, é uma das causas mais frequentes de hipofisite como manifestação isolada.<sup>10</sup> Apesar de normalmente haver evidência de tuberculose sistémica, pode haver tuberculomas selares isolados.<sup>9</sup>

Na RM, os abscessos hipofisários tuberculosos aparecem isointensos a hipointensos em T1 e hiperintensos em T2. Ocasionalmente aparecem hiperintensos em T1, por elevado conteúdo proteico. Estes sinais são inespecíficos e sobrepõem-se aos dos adenomas hipofisários. Podem apresentar captação periférica de contraste e captação de contraste nas meninges adjacentes.<sup>1</sup>

A confirmação do diagnóstico pode ser feita pela identificação de granulomas caseosos na peça histológica.<sup>4,6</sup> Contudo, em qualquer forma de hipofisite granulomatosa, com ou sem necrose caseosa, é necessário manter a suspeita clínica de tuberculose, sobretudo em regiões de elevada prevalência, porque outras manifestações podem aparecer mais tardiamente.<sup>11</sup>

Existem casos raros na literatura em que a história de eritema nodoso, o teste de tuberculina positivo e a presença de bacilos de Koch no lavado brônquico após cultura permitiram o diagnóstico pré-cirurgia, com boa resposta à terapêutica combinada de tuberculostáticos e terapêutica de substituição hormonal.<sup>12</sup>

### **Histiocitose de células de Langerhans**

Trata-se de um distúrbio raro, formalmente chamado histiocitose X e granuloma eosinofílico. Afecta sobretudo crianças, mas frequentemente a idade média de diagnóstico é de cerca de 30 anos.<sup>1,13,14</sup>

É um distúrbio multi-sistémico que envolve a pele, ossos, órbitas, pulmões e SNC. Quando envolve o sistema hipotálamo-hipofisário, a diabetes insípida (15-50%) é a forma de apresentação mais frequente, mas os doentes também podem desenvolver outras disfunções endócrinas ou perturbação visual.

A RM tipicamente mostra um infundíbulo espessado ou uma massa hipotalâmica que é isointensa em T1, hiperintensa em T2 e capta contraste. A mancha brilhante da hipófise posterior está frequentemente ausente.<sup>1,13</sup>

Histologicamente, observa-se proliferação de um tipo de células que pertence ao sistema dos macrófagos-monócitos (células de Langerhans).<sup>13</sup>

### **Granulomatose de Wegener**

Em cerca de 20% dos casos existe atingimento do SNC, mas o envolvimento hipofisário é extremamente raro e mais comumente se manifesta por diabetes insípida, embora também pode haver hiperprolactinemia, meningite e alterações da visão. Na maioria dos casos existem outras evidências da doença, incluindo sinusite, nódulos pulmonares, nefropatia, vasculite cutânea, artrite.<sup>1,15</sup>

Os achados característicos na RM incluem glândula hipofisária difusamente alargada, sela turca de tamanho relativamente normal, haste hipofisária espessada e captação de contraste no quiasma óptico adjacente.<sup>1</sup>

### **Infecções Hipofisárias**

Vários agentes infecciosos, além do bacilo de Koch anteriormente referido, podem atingir o SNC, incluindo a hipófise. Os agentes bacterianos mais frequentes são os cocos gram positivos (streptococos e stafilo-

cocos).<sup>16</sup> Raramente originam abscessos hipofisários por disseminação local ou hematogénea de agentes infecciosos e podem inclusive desenvolver-se num adenoma pré-existente.<sup>9,14</sup> Apesar de haver infecção, a presença de febre e leucocitose só ocorre em cerca de 33% dos casos.<sup>16</sup>

Na TAC aparecem como uma área central hipodensa rodeada por um anel que capta contraste, padrão que pode ser semelhante a um adenoma necróticos. Podem existir níveis hidro-aéreos.<sup>9,14</sup> Na RM aparecem hiperintensos em T2 semelhantemente a uma lesão cística e hipo a levemente hiperintensos em T1. É de realçar a captação em anel após injeção de gadolínio.<sup>14</sup>

O seu prognóstico depende da drenagem cirúrgica e uso de antibioterapia específica pelo menos 4-6 semanas. Têm potencialmente elevada morbi-mortalidade.<sup>17</sup>

Doentes imunossuprimidos podem desenvolver infecções hipofisárias por citomegalovírus, toxoplasmose, aspergilose, histoplasmose e coquidiase. Também pode haver atingimento hipofisário por gomas sífilíticas<sup>9</sup> e uma série de agentes víricos, incluindo influenza, varicela-zoster, herpes simplex, enterovírus<sup>9</sup> e HIV.<sup>18</sup>

#### OUTRAS FORMAS DE HIPOFISITE SECUNDARIA:

##### *Doença de Rosai-Dorfman*

Também conhecida por histiocitose sinusal com inúmeras linfadenopatias. É uma proliferação histiocítica idiopática que afecta fundamentalmente os gânglios linfáticos, levando a adenopatias cervicais indolores, febre, perda de peso. Pode haver atingimento extra-ganglionar.<sup>19,20</sup> O atingimento do SNC é extremamente raro (menos de 5%).

##### *Doença de Erdheim-Chester*

Trata-se de uma histiocitose que pode ser confundida com histiocitose de células de Langerhans por apresentar manifesta-

ções clínicas, alterações radiológicas e até histologia semelhantes,<sup>21</sup> não estando ainda bem definido se é uma entidade independente. Uma das manifestações mais frequentes do atingimento do SNC é a diabetes insípida. Na RM há frequentemente captação intensa de contraste que pode persistir por um período de tempo prolongado.<sup>22</sup> Pode haver alterações ósseas características, nomeadamente lesões osteolíticas dos ossos achatados e osteosclerose da diáfise dos ossos longos.<sup>23</sup>

##### *Xantoma disseminado*

É uma xantomatose normolipídica classificada no grupo das histiocitoses não de células de Langerhans. As manifestações típicas são xantomas cutâneos e mucosos associados a diabetes insípida.<sup>24</sup> Em casos raros pode apresentar-se na forma de massas intracranianas, manifestando-se comumente por diabetes insípida. No entanto, a maioria das vezes, o atingimento do SNC tende a ser extra-axial.<sup>25</sup>

##### *Hipofisite granulomatosa associada à doença de Takayasu*

Normalmente o diagnóstico só é estabelecido após desenvolvimento de doença oclusiva em múltiplas artérias.<sup>20,26</sup>

##### *Massa granulomatosa selar associada à doença de Crohn*

Para além das manifestações mais características de doença intestinal inflamatória, podem existir manifestações extra-intestinais, nomeadamente envolvimento do SNC, incluindo hipofisite.<sup>20,27</sup>

#### HIPOFISITES PRIMÁRIAS

As hipofisites primárias, tal como o nome indica, restringem-se à hipófise, pelo que é necessário maior grau de suspeição. Actualmente são as mais frequentes, mas mesmo assim são globalmente raras.<sup>1</sup>

Simulam, clínica e radiologicamente, os tumores mais frequentes da região selar, em particular os adenomas. A sua abordagem, contudo, é muito diferente.<sup>2,28</sup> A sua patogenia, história natural e características clínicas não estão bem caracterizadas, quer pela sua raridade, quer porque o diagnóstico frequentemente só é feito após cirurgia.<sup>29</sup>

Incluem três tipos histológicos principais por ordem decrescente de frequência: linfocítica (auto-imune), granulomatosa e xantomatosa.<sup>1,2,9,28,29</sup>

Há quem defina ainda um quarto tipo (necrotizante) mais raro e cuja existência como entidade individualizada ainda não está bem definida.<sup>5,20,28</sup>

Correntemente, não é claro se estas três formas são entidades distintas, ou meramente manifestações diferentes da mesma doença. Partilham características clínicas e radiológicas e não há um modo fidedigno de distingui-las, sem o exame histológico.<sup>2</sup> Parecem ainda exibir um perfil imuno-histológico idêntico, sugerindo-se que resultam da citotoxicidade directa dos linfócitos T CD8+, com o apoio inicial dos linfócitos T CD4+, contra um auto-antígeno alvo nas células hipofisárias ainda indefinido.<sup>28</sup>

### Hipofisite Xantomatosa

É a menos frequente das três formas de hipofisite primária<sup>9</sup> e foi descrita pela primeira vez em 1998<sup>2,5</sup> por RD Folkerth<sup>30</sup>, havendo no total menos de 10 casos descritos na literatura. Ocorre numa frequência semelhante em ambos os sexos. A RM muitas vezes revela uma lesão cística, sugerindo que esta entidade reflecte uma resposta inflamatória à ruptura ou lesão de um cisto hipofisário.<sup>2,5</sup> Histologicamente, caracteriza-se por histiócitos ricos em lípidos, com número variável de linfócitos.<sup>2,9</sup>

Seria especulativo tentar caracterizar adequadamente esta entidade, com base nos poucos casos relatados, existentes na literatura.<sup>2</sup>

### Hipofisite Granulomatosa (Idiopática)

Foi descrita pela primeira vez em 1917<sup>2</sup> por M. Simmonds<sup>5,7</sup>. Trata-se de uma doença rara<sup>12,21</sup> que afecta igualmente os sexos masculino e feminino.<sup>5,31</sup> Tem uma incidência de 1 em cada 10 milhões. A idade média de diagnóstico é de 21,5-42,2 anos para as mulheres e 49,3-50 anos para os homens.<sup>2,7,32</sup>

Caracteriza-se por uma colecção de células gigantes multinucleadas, histiócitos, número variável de linfócitos e plasmócitos<sup>31</sup>, com formação de granulomas.<sup>2,9,33</sup> Deve ser distinguida da hipofisite granulomatosa secundária, associada a doenças sistémicas como sarcoidose, sífilis, tuberculose e histiocitose X.<sup>1,7,32</sup>

A sua patogénese é desconhecida, mas provavelmente não é auto-imune.<sup>1</sup> No entanto, há autores que a consideram parte do espectro da hipofisite auto-imune<sup>1,2</sup>. Contudo, normalmente não se associa à gravidez e tem uma incidência semelhante em ambos os sexos. Não se associa a outras doenças auto-imunes, nem tende a apresentar resolução espontânea.<sup>1,9</sup> Raramente, pode coexistir com a hipofisite linfocítica.<sup>1,9</sup>

A RM pode revelar uma haste hipofisária espessada ou uma extensão em forma de língua supra-selar característica, sob o hipotálamo.<sup>9,33</sup> Na ponderação T1 aparece homogeneamente isoíntensa em relação ao parênquima cerebral e capta contraste homogeneamente.<sup>7</sup> Outros achados inespecíficos são o espessamento dural<sup>32</sup> e da mucosa do seio esfenoidal.<sup>32,33</sup>

Tende a manifestar-se por náuseas, vómitos, cefaleias, perturbações visuais, diabetes insípida e hiper/hipoprolactinemia.<sup>1,31</sup> Uma característica reconhecida é a extensão para o seio cavernoso, que pode causar insuficiência vascular e até oclusão do segmento cavernoso da artéria carótida interna, o que pode levar a isquemia e Acidente Vascular Cerebral (AVC).<sup>34</sup>

Histologicamente, caracteriza-se por infiltração linfoplasmocítica a granulomas não caseosos compostos por células epite-

lióides e células gigantes multinucleadas.<sup>32</sup>

Alguns autores observaram uma redução significativa no tamanho da lesão com o uso de pulsos corticosteroides, contudo a recuperação da disfunção hipofisária é variável. No entanto, é raro fazer-se um diagnóstico clínico pré-cirurgia, pelo que raramente este tratamento é tentado.<sup>31</sup> Após a cirurgia normalmente não há recorrência.<sup>32,33</sup>

### Hipofisite Linfocítica

Também é designada por hipofisite auto-imune. Inicialmente pensava-se que o infiltrado de células inflamatórias se restringia à adeno-hipófise, pelo que foi chamada de adeno-hipofisite. Posteriormente, apareceram relatos de envolvimento infundibular e do lobo posterior, sendo chamada de infundíbulo-neuro-hipofisite.<sup>1</sup> Finalmente, percebeu-se que o infiltrado inflamatório pode envolver quer a adeno-hipófise, quer o infundíbulo, quer a neuro-hipófise<sup>3,35</sup>, aparecendo os termos infundíbulo-hipofisite linfocítica, pan-hipofisite linfocítica, ou simplesmente, hipofisite linfocítica ou auto-imune.<sup>1,36</sup>

Foi descrita pela primeira vez em 1962 por Goudie e Pinkerton<sup>2,31,35</sup>, aquando do relato de um caso clínico de uma doente do sexo feminino de 22 anos que morreu de insuficiência supra-renal<sup>35</sup> cerca de 14 meses após o nascimento do seu segundo filho, sendo que a sintomatologia teria iniciado cerca de 3 meses após o parto, caracterizando-se sobretudo por astenia, bócio e amenorreia.<sup>5,37</sup>

Foram descritos mais de 268 casos histologicamente confirmados e no total menos de 400 casos.<sup>3,38</sup>

É rara e subdiagnosticada, mas cada vez mais reconhecida. A introdução da RM alertou ainda mais para a existência desta entidade que deve constituir diagnóstico diferencial de qualquer massa selar.<sup>37,39</sup>

Há um predomínio no sexo feminino<sup>38</sup> (cerca de 75-85%)<sup>9,40,37</sup>, tal como em muitas outras doenças auto-imunes. É mais prevalente nas 3ª e 4ª décadas de vida.<sup>2,38</sup> Aliás a idade média de diagnóstico é de cerca de 35 anos no

sexo feminino e 45 anos no sexo masculino.<sup>2,37</sup>

Uma característica única desta entidade é a sua associação com a gravidez, o que ainda não está bem esclarecido, mas pensa-se que está relacionado com o hiperestrogenismo e aumento do fluxo sanguíneo hipofisário.<sup>38</sup> De facto, em cerca de 43-57% dos casos, aparece numa fase avançada da gravidez (segunda metade, sobretudo último mês) ou no período pós-parto (primeiros seis meses, particularmente nos dois primeiros meses)<sup>40,31,37</sup>, manifestando-se sobretudo na altura do parto.<sup>9</sup> Contudo, o número de casos descritos fora do contexto da gravidez tem vindo a aumentar nos últimos anos.<sup>36,37</sup>

Quando ocorre durante a gravidez, não causa complicações fetais ou do desfecho da gravidez, que normalmente termina num parto vaginal de termo.<sup>1,5</sup>

A sua associação a outras doenças auto-imunes é bem conhecida, mais frequentemente à tiroidite de Hashimoto e à doença de Graves, mas pode associar-se a outras doenças auto-imunes e ser considerada como uma doença auto-imune minor no contexto de síndromes poliglandulares auto-imunes.<sup>18,36,37</sup>

Histologicamente, caracteriza-se por infiltrado da hipófise com predomínio de linfócitos (B e T), embora existam normalmente outras células inflamatórias menos abundantes, nomeadamente plasmócitos (em 54% dos casos), eosinófilos (em 12% dos casos), macrófagos (7%), neutrófilos (6%).<sup>9,37</sup> Podem ainda haver áreas focais de necrose, em cerca de 3% dos casos, e coexistência de características patológicas de hipofisites linfocítica e granulomatosa, também em 3% dos casos.<sup>37</sup>

O infiltrado inflamatório hipofisário leva a um desarranjo da arquitectura desta glândula, o que perturba parcial ou totalmente a sua função. Pode inclusive haver agregação dos linfócitos para formar verdadeiros folículos linfóides em cerca de 18% dos casos, muitas vezes com centros germinativos.<sup>9</sup>

Numa revisão de 2006 que envolveu 31 doentes submetidos a cirurgia trans-esfenoidal (21 casos de hipofisite linfocítica, 6 casos de hipofisite granulomatosa e 4 casos de hipofisite xantomatosa), Gutenberg *et al*, constataram que apenas a hipofisite linfocítica ocorreu durante a gravidez e estava associada a outras doenças auto-imunes. A idade média de apresentação foi semelhante nas hipofisites linfocítica e granulomatosa, mas mais jovem na xantomatosa e no sexo feminino. Na hipofisite xantomatosa não se detectaram anomalias do campo ou acuidade visuais. As hipofisites linfocítica e granulomatosa resultaram mais frequentemente em disfunção grave dos eixos supra-renal, gonadal e tiroideu, bem como diabetes insípida. Nos casos em que havia estudo imagiológico, as formas linfocítica e granulomatosa eram frequentemente formas triangulares isointensas em T1, enquanto a forma xantomatosa era arredondada e hipointensa. O prognóstico após biópsia

trans-esfenoidal foi geralmente favorável. O tratamento pré ou pós-cirurgia com glucocorticoides foi muito eficaz em 75% dos casos de hipofisite linfocítica, para redução do tamanho hipofisário. Pelo contrário, a corticoterapia em altas doses (60mg/dia de metilprednisolona) foi menos eficaz nas hipofisites granulomatosa e xantomatosa, sobretudo nesta última. Ocorreu recuperação parcial ou total da função hipofisária em mais de 50% dos doentes submetidos a cirurgia transesfenoidal. Os autores concluíram que a destruição difusa de toda a glândula, incluindo o infundíbulo deve ser considerada nas hipofisites linfocítica e granulomatosa, enquanto na forma xantomatosa, se poderá assumir uma lesão circunscrita ao lobo anterior da hipófise, sem alteração da haste ou do quiasma óptico.<sup>29</sup>

A tabela II resume as principais características das hipofisites primárias, que podem ajudar na sua distinção.

TABELA II: Caracterização das hipofisites primárias<sup>2</sup>.

	Hipofisites Primárias		
	Linfocítica	Granulomatosa	Xantomatosa
Sexo	F>>M	F=M	F=M
Idade	30s (F) / 40s (M)	20s (F) / 50s (M)	?
Imagiologia	Sólida	Mista	Cística
Histologia	Linfócitos, plasmócitos, foliculos linfóides	Granulomas, histiócitos, células gigantes	Histiócitos com conteúdo lipídico

### HIPOFISITES: QUANDO SUSPEITAR?

A apresentação clínica das hipofisites inclui cinco categorias de sintomas principais:<sup>5,18</sup>

1 – Os sintomas mais frequentes derivam do efeito de massa: cefaleias (47% dos doentes) e perturbação visual (33%),<sup>1,5</sup> normalmente acompanhadas por hiperprolactinemia moderada e evidência de uma massa hipofisária proeminente na RM.<sup>9,40</sup>

2 – Seguem-se os sintomas derivados da hipofunção de uma ou mais hormonas adeno-hipofisárias<sup>1,9,35</sup>: as células endócrinas que são mais frequentemente afectadas são os corticotrofos (33-57%) e os tirotrofos

(13-49%), seguindo-se os lactotrofos (23-31%) e os gonadotrofos (26-52%).<sup>1,5,39</sup> Embora quase sempre poupados, os somatotrofos podem estar envolvidos em 39% dos casos.<sup>37,39</sup> Raramente há deficiências hormonais isoladas, embora haja relatos de anticorpos anti-hipófise em doentes com carência idiopática de somatotrofina (ST) e hipogonadismo secundário.<sup>9,39,40</sup> A carência clinicamente mais importante é a de ACTH, que pode ser fatal.<sup>41</sup>

3 – Sintomas que indicam envolvimento da neuro-hipófise (poliúria e polidipsia), que aparecem em cerca de 20-27% dos doentes, no contexto de diabetes insípida.<sup>9,14,16</sup> Esta deve ser adequadamente docu-

mentada pela medição dos electrólitos e das osmolaridades sérica e urinária.<sup>34</sup>

4 – Finalmente, referem-se os sintomas por hiperprolactinemia (sobretudo amenorreia/oligomenorreia e galactorreia), que estão presentes em 23% dos doentes.<sup>1,5</sup>

5 – É muito raro manifestar-se como um achado incidental, na ausência de manifestações clínicas de doença hipofisária.<sup>1,5</sup>

De facto, a apresentação clínica é semelhante à de qualquer outra massa selar, pelo que cerca de 50% dos casos de hipofisites são erradamente diagnosticados como adenomas e são submetidos a cirurgia trans-esfenoidal desnecessária, mesmo após estudo imagiológico. No entanto, algumas características podem alertar para a existência de uma hipofisite, nomeadamente o facto do grau de hipopituitarismo (parcial ou completo) ser frequentemente desproporcional ao tamanho da massa pituitária acompanhante, além da ordem de perda da função hormonal ser diferente da que é normalmente observada nos adenomas hipofisários.<sup>3,9</sup> Nas lesões compressivas ou destrutivas hipofisárias, a perda da função hormonal tende a seguir a seguinte sequência  $ST > FSH > LH > TSH > ACTH$ .<sup>9</sup> Assim, na infância, a manifestação inicial tende a ser o atraso de crescimento e, nos adultos, o hipogonadismo.<sup>9</sup> A hipofisite também deve ser suspeitada perante hipopituitarismo de rápida instalação, particularmente a insuficiência supra-renal.<sup>3,35</sup>

#### HIPOFISITES: COMO DIAGNOSTICAR?

O diagnóstico de hipofisite embora difícil pode ser ponderado pelos achados imagiológicos anteriores, num contexto clínico adequado.<sup>1</sup>

#### RM hipofisária

As massas selares e para-selares são melhor diagnosticadas por RM que tem elevada sensibilidade para lesões com mais de

2-3mm de diâmetro, apresentando, pois, melhor resolução para identificar alterações nos tecidos moles do que outras modalidades imagiológicas.<sup>9</sup> Deve optar-se por uma RM especificamente focada na hipófise, uma vez que cortes mais espaçados são muitas vezes inadequados para visualizar lesões mais pequenas. Este exame permite delinear a hipófise, a haste hipofisária, os feixes ópticos, o quiasma óptico, seios cavernoso e esfenoidal e tecidos moles envolventes.<sup>9,40</sup>

Na RM pré-contraste ponderada em T1, a glândula pode ser concava, convexa, ou achatada.<sup>9</sup> A adeno-hipófise normal tem sinal homogéneo, aproximadamente isointenso à substância cinzenta,<sup>1,5</sup> enquanto a neuro-hipófise normal é hiperintensa (“mancha brilhante” que diminui com a idade)<sup>5</sup>, reflectindo o elevado conteúdo de fosfolípidos nos grânulos neuro-secretóres da hormona anti-diurética e ocitocina.<sup>1,9</sup> Após a injeção de gadolínio, há uma captação fisiológica homogénea de toda a glândula<sup>5</sup>, em maior grau do que o tecido do SNC, logo tem maior intensidade de sinal do que o SNC envolvente.<sup>1</sup>

Os adenomas na RM aparecem com uma intensidade de sinal semelhante ou ligeiramente superior ao tecido do SNC, tal como a hipófise normal. Normalmente acarretam um aumento hipofisário assimétrico, deslocam a haste hipofisária, provocam depressão/erosão do pavimento selar e, apenas raramente, escurecem a “mancha brilhante” da neuro-hipófise.<sup>1,18,37</sup> Quer os micro, quer os macroadenomas hipofisários normalmente captam o gadolínio em menor grau e mais lentamente do que o tecido hipofisário normal, mas mais do que o SNC.<sup>1,42</sup> Contudo, podem desenvolver alterações inflamatórias secundárias e captação de contraste intensa e homogénea, tornando a distinção com hipofisite difícil.<sup>1</sup> Assim, após a injeção de gadolínio, os microadenomas são normalmente hipodensos, relativamente à glândula normal, especialmente nos primeiros minutos após a injeção



de contraste, “não aumentando de sinal” após a sua administração.<sup>9</sup> Enquanto os macroadenomas, que são significativamente mais vascularizados do que os microadenomas, têm maior afinidade para o gadolínio.<sup>9</sup>

Por fim, as hipofisites numa fase inicial aparecem como um aumento simétrico de uma glândula homogénea, uma haste espessada, mas raramente deslocada, e um pavimento selar normalmente intacto.<sup>1,9,23,37</sup> Numa fase mais tardia, tende a ocorrer atrofia hipofisária, podendo desenvolver-se uma sela turca vazia.<sup>9</sup> Após injeção de contraste, uma captação intensa, homogénea da adeno-hipófise, semelhante à dos seios cavernosos<sup>1,5,40</sup>, é sugestivo de um processo infiltrativo ou inflamatório, mas que pode estar atrasada ou até ausente no lobo posterior.<sup>1,40</sup> Pode haver uma “fita” de tecido com captação de contraste ao longo da dura-máter, a chamada “cauda dural”.<sup>3,18,37</sup> Na hipofisite que afecta a haste e a neuro-hipófise, há perda da hiperintensidade em T1 da neuro-hipófise.<sup>1,5,18</sup> Contudo, é um achado inespecífico, que pode estar presente em vários processos infiltrativos, inflamatórios e neoplásicos.<sup>1,5</sup>

Mesmo com a RM, cerca de 40-50% dos casos são diagnosticados pré-operatoriamente como adenomas hipofisários.<sup>1,5,31</sup>

### TAC hipofisária

A TAC hipofisária permite visualizar as estruturas ósseas tendo a vantagem relativamente à RM de indicar a erosão destas estruturas, nomeadamente do pavimento selar e os processos clinóides. Também identifica calcificações que caracterizam os craniofaringeomas, meningeomas e, raramente, aneurismas que não são evidentes na RM.<sup>43,44</sup> Excepcionalmente, os adenomas podem calcificar. Este exame está, pois, indicado para a identificação de lesões hemorrágicas, metastáticas, cordomas e calcificações.<sup>9,40</sup>

### Cintigrafia

Existe ainda a cintigrafia nomeadamen-

te com o análogo da somatostatina radio-marcado <sup>111</sup>In-pentetreotido, que pode ser usado para a visualização de tumores hipofisários que expressam receptores da somatostatina. Apesar dos adenomas secretores de Somatotrofina (ST) serem os que mais frequentemente expressam estes receptores, outros tipos tumorais, também os expressam, em grau variável. Por seu lado, a cintigrafia com o antagonista dos receptores D2 da dopamina I<sup>123</sup>-iodobenzamina pode identificar prolactinomas. Não permite identificar tumores não funcionantes. Não parece ser um exame útil no diagnóstico diferencial das hipofisites, dado que as lesões granulomatosas podem dar cintilogramas positivos.<sup>9</sup>

### Anticorpos anti-hipofisários

Anticorpos anti-hipofisários (APAs) foram detectados numa minoria dos doentes com hipofisite linfocítica<sup>1,2</sup>. Globalmente não foram considerados muito específicos e sensíveis como marcadores de auto-imunidade hipofisária. Aliás podem ocorrer noutras doenças hipofisárias não auto-imunes, nomeadamente adenomas, síndrome da sela turca vazia, síndrome de Sheehan (há relatos de poderem estar envolvidos na sua patogenia, apesar de não aparecerem em todos os doentes).<sup>37,45</sup> São cerca de 12 vezes mais frequentes em doentes com tiroidite auto-imune do que em controlos normais, estando presentes em cerca de 20% dos casos, sendo vistos mais como marcadores de doença do que agentes causais. Pensa-se que os linfócitos T são os principais indutores da lesão hipofisária.<sup>39</sup>

Existem vários candidatos a alvos da auto-imunidade hipofisária, mas nenhum foi confirmado, nomeadamente ST, enolase, factores específicos da hipófise 1 e 2, desiodinase tipo 2 e secretogranina.<sup>37,39,46</sup>

Evidências experimentais sugerem que as hipófises normal e neoplásica podem suportar uma reacção inflamatória, via expressão de múltiplas citocinas e pode

não se detectar inflamação por não se retirar toda a hipófise, aquando da cirurgia. Aliás, auto-anticorpos são frequentemente identificados em doentes com adenomas hipofisários, sugerindo que uma reacção imune é mais frequente do que é identificado.<sup>38,46</sup>

Estudos recentes sugerem que os APAs, quando presentes em títulos elevados, podem ser considerados bons marcadores de diagnóstico de envolvimento auto-imune da hipófise em doentes com hipopituitarismo idiopático e em doentes com doenças endócrinas auto-imunes. Em particular, foram detectados em títulos elevados contra as células produtoras de ST e gonadotrofinas em alguns doentes com carência de ST idiopática e doentes com hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático, respectivamente.<sup>45</sup>

Em suma, tal como noutras situações, as células T CD8 serão as principais responsáveis pela agressão auto-imune da hipófise na hipofisite linfocítica, contudo actualmente ainda não se pode excluir de todo que os auto-anticorpos também tenham um papel importante na patogenia desta entidade.<sup>37</sup>

#### **Avaliação Neuro-Oftalmológica**

É essencial uma adequada avaliação neuro-oftalmológica. A campimetria deve ser realizada em todos os doentes com uma massa intra ou extra-hipofisária. A perda da percepção da cor vermelha é um sinal precoce de pressão sobre o tracto óptico, devendo preferir-se a utilização de sinais vermelhos durante o exame. Pode ser detectada hemianópsia bitemporal, por compressão do quiasma óptico ou hemianópsia homónima, entre outros defeitos.<sup>9,40</sup>

#### **Hipopituitarismo**

A função hipotálamo-hipofisária deve ser sempre avaliada quando se detecta uma massa selar<sup>9</sup>, porque cerca de dois terços dos doentes com estas lesões têm compromisso da função de reserva hipofisária<sup>9</sup> e, muitas vezes, as manifestações iniciais são insidiosas. Claro que a extensão da avaliação de

um doente deverá depender do tamanho da massa e das manifestações clínicas.<sup>3,4</sup> As hipofisites não fogem à regra, pelo que se devem despistar sintomas característicos dos diferentes défices hormonais, particularmente de hipocortisolismo (perda de peso, astenia, fraqueza, cansaço fácil, náuseas, vômitos, hiponatremia dilucional, tendência para hipotensão e hipoglicemia.<sup>9,47</sup>) e de hipotiroidismo (atraso do crescimento, fadiga, obstipação, intolerância ao frio, pele seca, aumento de peso<sup>41</sup>) por serem os mais frequentes.<sup>9</sup>

#### **Histologia**

O “padrão ouro” para o diagnóstico de hipofisite é a biópsia hipofisária, que permite não só estabelecer o diagnóstico de hipofisite, mas também o seu tipo.<sup>31,37</sup>

#### **Diagnóstico diferencial**

Existe uma panóplia de patologias que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de uma hipofisite, nomeadamente adenomas hipofisários (particularmente os não secretores e os prolactinomas)<sup>1,35</sup>, síndrome de Sheehan, abscessos hipofisários.<sup>35</sup>

Também é de considerar os meningeomas, que podem aumentar significativamente de tamanho durante a gravidez<sup>1</sup>, metástases (particularmente gastro-intestinais, pulmonares e mamárias), cistos<sup>2</sup>, malformações arterio-venosas<sup>42</sup> e a hiperplasia hipofisária, por exemplo secundária a hipotiroidismo ou hipogonadismo primários ou a hiperplasia lactotrófica da gravidez.<sup>2,34,42</sup>

O aparecimento de testes serológicos mais fiáveis irá, provavelmente, contribuir para aumentar o número de casos reconhecidos pré-cirurgia e para um diagnóstico mais precoce de hipofisite linfocítica.<sup>35</sup>

No que respeita ao diagnóstico diferencial, pode ser importante dosar a enzima de conversão da angiotensina, a contagem diferencial de leucócitos, a proteína C reactiva, a velocidade de sedimentação, bem como considerar testes laboratoriais e cultu-

rais para doenças infecciosas, particularmente tuberculose e fungos.<sup>34</sup>

Pode ser particularmente difícil o diagnóstico diferencial entre hipofisite linfocítica e síndrome de Sheehan que foi descrito pela primeira vez por Sheehan em 1937. Actualmente ocorre com menor frequência nos países desenvolvidos, por melhoria dos cuidados obstétricos.<sup>9,48</sup> A apresentação varia desde o desenvolvimento de choque hipovolémico, com vasospasmo dos vasos da adeno-hipófise e necrose hipofisária, ao desenvolvimento gradual de insuficiência hipofisária parcial ou completa, ao longo de meses ou anos. Entre os sintomas mais proeminentes estão a incapacidade de amamentar e a amenorreia pós-parto.<sup>9,46,48</sup>

A tabela II sumariza as características mais importantes que podem auxiliar a distinção entre estas duas entidades.

TABELA II: Distinção entre Síndrome de Sheehan e Hipofisite Linfocítica<sup>46</sup>.

	S. Sheehan	Hipofisite Linfocítica
História de hemorragia obstétrica	+	-
Ausência de leite na amamentação	+ (comum)	-
Retorno da função hipofisária	+	+
Sexo	F	F e M
Hiperprolactinemia	-	+
Imagiologia	Sela turca vazia; raramente aumento não hemorrágico	Aumento hipófise; haste espessada; sela turca vazia
Auto-imunidade	?	+
Outras doenças autoimunes	-	+
Diabetes insípida	+ (muito raro)	+ (raro)
Apoplexia	+	?

## HIPOFISITES: COMO TRATAR?

O tratamento da hipofisite primária é dirigido ao alívio sintomático dos distúrbios visuais e/ou endócrinos existentes. Na hipofisite secundária é dirigido à doença sistémica subjacente.<sup>1</sup>

A abordagem da hipofisite primária deve ser guiada pelo mecanismo predominante responsável pelo hipopituitarismo. Deve considerar-se destruição difusa de toda a glândula nas formas linfocítica e granulo-

matosa e lesão mais circunscrita que leva a compressão da glândula, sem alteração da haste e do quiasma óptico, na forma xantomatosa. O resultado da biópsia transesfenoidal é geralmente bom, mas recomenda-se tratamento inicial com imunossuppressores, como os glicocorticoides em casos suspeitos de hipofisite linfocítica ou granulomatosa, sem perturbação da visão<sup>29,31</sup>, embora frequentemente falhe a melhoria endócrina e neuro-radiológica.<sup>29</sup> Na forma granulomatosa deve esperar-se uma resposta ambivalente. Só há uma descrição de eficácia de glicocorticoides no subtipo xantomatoso, recomendando-se, portanto, cirurgia trans-esfenoidal, mesmo sem alteração da visão, uma vez que esta normalmente acarreta bons resultados. Aiás pode haver melhoria clínica e endócrina com a simples biópsia trans-esfenoidal.<sup>29</sup>

Foi proposta a administração de 1mg/Kg de prednisona (60mg/dia) intravenosa, durante duas semanas, com posterior desmame. Uma dose de cerca de 10mg/dia, que se usa sobretudo para tratamento de substituição, também pode ser eficaz em reduzir a massa hipofisária em alguns casos.<sup>31</sup> Também há relatos de terapêutica de pulsos com metilprednisolona.<sup>18,31,37</sup>

Mais recentemente, outros imunossuppressores como a azatioprina (150mg/dia, durante 4 semanas)<sup>49</sup> e o metotrexato<sup>34</sup> foram administrados a doentes com má resposta aos glicocorticoides, com resultados variáveis.<sup>5,31,37</sup>

A radioterapia foi utilizada num número limitado de casos de doentes com hipofisite refractária, com resultados satisfatórios com o uso da radiocirurgia por Gamma Knife.<sup>5,34,37</sup>

Agonistas da dopamina (bromocriptina e cabergolina) podem diminuir a hiperprolactinemia e melhorar as alterações do campo visual, mas o seu impacto no curso da hipofisite linfocítica ainda não está provado.<sup>2,37</sup>

Em suma, é difícil generalizar um algoritmo de abordagem da hipofisite, atendendo a que a maioria dos casos é diagnosticada

após intervenção cirúrgica. Genericamente, pode defender-se que se a apresentação for clássica, inicialmente deve optar-se por um tratamento médico com glucocorticoides e, se não houver resposta, ou houver recidiva, ou desenvolvimento de efeito de massa com perda visual, segue-se a cirurgia. Se a apresentação for atípica, alguns doentes podem ser tratados medicamente, mas frequentemente será necessária cirurgia. Se o tratamento médico e cirúrgico falharem, a radioterapia com baixa dose ou o uso de metotrexato podem ser considerados.<sup>35</sup>

Note-se que a cirurgia não é isenta de riscos, uma vez que nalguns casos em que foi tentada a remoção total da massa, se verificou um agravamento da situação oftalmológica e da insuficiência ante-hipofisária, por aderência do tecido hipofisário fibroso às estruturas envolventes.<sup>35</sup>

Assim, o prognóstico de uma hipofisite é muito variável, dependendo de uma série de factores: grau de infiltração hipofisária, percentagem de fibrose, efeitos compressivos locais, resposta ao tratamento glucocorticoide.<sup>38</sup> Num número significativo de casos, a história natural é benigna, ocorrendo resolução espontânea, pelo que a abordagem conservadora expectante pode ser frequentemente aconselhada.<sup>35,36,40</sup>

É ainda de ter em conta que mais de 50% dos doentes requer terapêutica de substituição para toda a vida.<sup>5,38</sup> A terapêutica de substituição hormonal com glucocorticoides, levotiroxina, esteroides sexuais, hormona de crescimento e desmopressina normalmente não acarreta complicações.<sup>47</sup>

### Seguimento dos doentes

Após o tratamento, o “timing” e modo de “follow-up” varia de caso para caso. Por exemplo, os doentes com recuperação completa apenas precisam de exame endocrinológico periódico. Se a recuperação for parcial, é necessário um programa específico para avaliar a função hipofisária e a invasão local (imagiologia e exame oftalmológico).

co). Nestes, o seguimento deve incluir a realização de estudo imagiológico periódico, pelo menos uma vez por ano, durante os primeiros 3-4 anos e depois a frequência dependerá do curso da doença. Alguns doentes requerem tratamento de substituição permanente, que deve ser cuidadosamente monitorizado pelos doseamentos hormonais hipofisários a cada 6 meses.<sup>34</sup>

## CONCLUSÕES

As doenças inflamatórias que envolvem a hipófise são raras, quando comparadas com os adenomas.<sup>1</sup> As hipofisites primárias são as mais frequentes e, ao contrário das secundárias, são confinadas à hipófise, logo requerem maior nível de suspeita clínica para a sua adequada abordagem.<sup>2</sup>

Apesar da sua raridade, representam um problema significativo porque mimetizam clínica e radiologicamente outras massas hipofisárias não secretoras, como os adenomas, que são muito mais frequentes, ocorrendo com uma prevalência de cerca de 0,1% na população geral.<sup>34</sup> Aliás as manifestações iniciais são semelhantes às de outras massas selares e para-selares, relacionando-se com o aumento do tamanho da hipófise, por infiltração glandular e edema local.<sup>37</sup> Existem, inclusive, casos descritos de coexistência de adenomas e hipofisites.<sup>38</sup>

Seria conveniente uma distinção pré-cirúrgica, porque a hipofisite pode ser frequentemente abordada medicamente, enquanto outras massas hipofisárias normalmente requerem ressecção cirúrgica. Contudo o seu diagnóstico é difícil e mesmo com a RM hipofisária, cerca de 40-50% dos casos são diagnosticados pré-operatoriamente como adenomas hipofisários. Na realidade, a maioria dos casos relatados na literatura referem-se a diagnósticos histológicos obtidos após cirurgia ou autópsia. São poucos os casos de diagnóstico pré-cirurgia, o que dificulta o estabelecimento de um adequado tra-

tamento, seguimento e prognóstico.<sup>1,31</sup>

Genericamente poderá defender-se que o tratamento da hipofisite primária é dirigido ao alívio sintomático dos distúrbios visuais e/ou endócrinos concomitantes. Na hipofisite secundária é dirigido à doença sistémica subjacente. A cirurgia deve ser evitada sempre que possível, reservando-se para os casos em que a massa hipofisária compromete seriamente a visão do doente.<sup>1</sup>

## BIBLIOGRAFIA

- Lury KM. Inflammatory and infectious processes involving the pituitary gland. *Top Magn Reson Imaging*. 2005;16:301-6.
- Cheung CC, Ezzat S, Smyth HS, Asa SL. The spectrum and significance of primary hypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1048-53.
- Molitch ME, Gillam Mp. Lymphocytic hypophysitis. *Horm Res* 2007;68(suppl 5):145-50.
- Rao S, Rajkumar A, Kuruvilla S. Sellar lesion: Not always a pituitary adenoma. *Indian J Pathol Microbiol* 2008; 51:269-70.
- Caturegli P; Newschaffer C, Olivi A, Pomper Mg, Burger PC, Rose NR. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev* 2005;26:599-614.
- Sharma MC, Arora R, Mahapatra AK, Sarat-Chandra P, Gaikwad SB, Sarkar C. Intrasellar tuberculoma - an enigmatic pituitary infection: a series of 18 cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2000;72-7.
- Brisman MH, Morgello S, Silvers A, Klein I, Post KD. Idiopathic granulomatous hypophysitis. *Neurosurg Focus* 1996;1:e7.
- Pereira J, Vaz R, Carvalho D, Cruz C. Thickening of the pituitary stalk: a finding suggestive of intrasellar tuberculoma? Case report. *Neurosurgery* 1995;36:1013-15.
- Melmed S, Kleinberg D. Anterior Pituitary. In: Kronenberg HM, Melmed Shlomo, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology* 11<sup>th</sup> edition; Saunders Elsevier 2008:155-261.
- Melo PC, Alves J, Oliveira J, Costa JC, Teixeira JA. Granulomatous Hypophysitis/Pituitary Tuberculoma A Rare Cause of Panhypopituitarism. *Endocrine Society Abstract Book* 2008 – P1-399.
- Husain N, Husain M, Rao P. Pituitary tuberculosis mimicking idiopathic granulomatous hypophysitis. *Pituitary* 2008;11:313-5.
- Trabelsi L, Majdoub-Rekik N, Bouaziz H, *et al*. Pituitary tuberculosis: a case report. *Ann Endocrinol (Paris)* 2005; 66: 340-6.
- Kaltsas GA, Powles TB, Evason J, *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.
- Makras p, Samara C, Antoniou M, *et al*. Evolving radiological features of hypophthalmo-pituitary lesions in adult patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH). *Neuroradiology* 2006;48:37-44.
- Goyal M, Kucharczyk W, Keystone E. Granulomatous Hypophysitis due to Wegener's Granulomatosis. *ANJR Am J Neuroradiol* 2000;21:1466-9.
- Colli ML, Migowski W Jr, Czepielewski MA, Ferreira N, Gross JL. Pituitary abscess simulating apoplexy. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:1122-6.
- Su YH, ChenY, Tseng SH. Pituitary abscess. *J Clin Neurosci* 2006;13:1038-41.
- Bellastella A, Bizarro A, Coronella C, Giuseppe B, Sinisi AA, De Bellis A. Lymphocytic hypophysitis: a rare or underestimated disease? *Eur J Endocrinol* 2003;149:363-376.
- Kayali H, Onguru O, Erdogan E, Sirin S, Timurkaynak E. Isolated intracranial Rosai-Dorfman mimicking meningioma. *Clin Neuropathol* 2004;23:204-8.
- Juric G, Jakic-Razumovic, Rotim K, Zarkovic K. Extranodal sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman disease) of the brain parenchyma. *Acta Neurochir (wien)* 2003;145:145-9.
- Valentini D, Cappelli C, Mizzoni F, *et al*. Erdheim-Chester disease: a non-Langerhans cell histiocytosis. A clinical-case and review of the literature. *Valentini Clin Ter* 2004;155:205-8.
- Wright RA, Hermann RC, Parisi JE. Neurological manifestations of Erdheim-Chester disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:72-5.
- Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D, *et al*. Erdheim-Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:157-68.
- Yagci B, Varan A, Altinok G, Söylemezoglu F, Cila A, Büyükpamukçu M. Xanthoma disse-

- natum in a child with cranial bone involvement. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:310-2.
25. Chepuri NB, Challa VR. Xanthoma disseminatum: a rare intracranial mass. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:105-8.
  26. Tóth M, Szabó P, Rácz K, *et al.* Granulomatous hypophysitis associated with Takayasu's disease. *Clin Endocrinol (Of)* 1996;45:499-503.
  27. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12:4819-31.
  28. Folkerth RD, Price DL, Jr, Schwartz M, Black PM, Girolami U. Xanthomatous hypophysitis. *Am J Surg Pathol* 1998;22:736-41.
  29. Gutenberg A, Hans V, Puchner MJ, *et al.* Primary hypophysitis: clinical-pathological correlations. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(1):101-7.
  30. Gutenberg A, Buslei R, Fahlbusch R, Buchfelder M, Brück W. Immunopathology of primary hypophysitis: implications for pathogenesis. *Am J Surg Pathol.* 2005;29: 329-38.
  31. Miyake I, Takeuchi Y, Kuramoto T, *et al.* Autoimmune hypophysitis treated with intravenous glucocorticoid therapy. *Intern Med* 2006; 45:1249-52.
  32. Bhansali A, Velayutham P, Radotra BD, Pathak A. Idiopathic granulomatous hypophysitis presenting as non-functioning pituitary adenoma: description of six cases and review of literature. *Br J Neurosurg* 2004; 18:489-94.
  33. Gazioglu N, Tüzgen S, Oz B, *et al.* Idiopathic granulomatous hypophysitis: are there reliable, constant radiological and clinical diagnostic criterias? *Neuroradiology.*2000;42:890-4.
  34. Laws ER, Vance ML, Jane JA Jr. Hypophysitis. *Pituitary.* 2006;9(4):331-3.
  35. Paiva I., L. Gomes, C. Ribeiro, M. Carvalheiro, and M.M. Ruas. Autoimmune hypophysitis or lymphocytic hypophysitis. *Acta Med Port* 2003;16:459-463.
  36. Rivera JA. Lymphocytic hypophysitis: disease spectrum and infectious processes involving the pituitary gland. *Pituitary* 2006;9:35-45.
  37. De Bellis A, Ruocco G, Battaglia M, *et al.* Immunological and clinical aspects of lymphocytic hypophysitis. *Clin Sci (Lond)* 2008;114:413-21.
  38. Moskowitz SI, Hamrahian A, Prayson RA, Pineyro M, Lorenz RR, Weil RJ. Concurrent lymphocytic hypophysitis and pituitary adenoma. Case report and review of the literature. *J Neurosurg.* 2006;105:309-14.
  39. Caturegli P. Autoimmune hypophysitis: an underestimated disease in search of its autoantigen(s). *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:2038-40.
  40. Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Hypothalamus & Pituitary Gland. In: Gardner DG, Shoback D, editors. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology* 8<sup>th</sup> edition; McGraw Hill 2007:101-156.
  41. Cannavò S, Curtò L, Venturino M, *et al.* Abnormalities of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with primary empty sella. *J Endocrinol Invest* 2002;25:236-9.
  42. UpToDate: Causes, presentation and evaluation of sellar masses, last update em Maio de 2007.
  43. Freitas P, Carvalho D, *et al.* Incidentalomas da hipófise. *Endoc Met Nut* 1998;7: 109-122.
  44. Barbosa AP, Varela A, Carvalho D, *et al.* Craniofaringeomas: aspectos clinicopatológicos em diferentes grupos etários. *Acta Med Port* 2002;15:123-9).
  45. De Bellis A, Kelestimur F, Sinisi AA, *et al.* Anti-hypothalamus and anti-pituitary antibodies may contribute to perpetuate the hypopituitarism in patients with Sheehan's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:147-52.
  46. Kelestimur F. Sheehan's syndrome. *Pituitary.* 2003;6(4):181-8.
  47. Melmed S, Jameson JL. Disorders of the anterior pituitary and hypothalamus. In: Jameson JL, editor. *Harrison's Endocrinology*; McGraw-Hill, 2006:19-56.
  48. Goswami R, Kochupillai N, Crock PA, Jaleel A, Gupta N. Pituitary autoimmunity in patients with Sheehan's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4137-41.
  49. Lecube A, Francisco G, Rodríguez D, *et al.* Lymphocytic hypophysitis successfully treated with azathioprine: first case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(11):1581-3.