

Informe de caso

Hipofisitis una presentación infrecuente de enfermedad relacionada con IgG4: reporte de caso



Guillermo Guzmán^a, Andrés Hormaza^b, Luz Fernanda Sua^c, Sergio Ortega^d, Daniel Ortiz^d y Veline Martínez^{e,*}

^a Departamento de Endocrinología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

^b Departamento de Reumatología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

^c Departamento de Patología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

^d Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

^e Departamento de Medicina Interna, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de julio de 2020

Aceptado el 28 de abril de 2021

On-line el 31 de julio de 2021

Palabras clave:

IgG4

Enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4

Hipofisitis

R E S U M E N

La enfermedad relacionada con IgG4 es una entidad recientemente descrita, capaz de involucrar diversos órganos y sistemas. El compromiso de órganos aislados es la excepción a la regla, dado que generalmente se trata de una entidad multisistémica. Se presenta el caso de una mujer de 36 años, sin antecedentes patológicos previos, en quien como causa de cefalea se documenta un macroadenoma quístico llevado a resección transesfenoidal, cuyo resultado de patología documenta zonas de fibrosis con infiltrado de predominio plasmolinfocitario y la tinción para IgG4 positiva en más de 20 células por campo de alto poder, lo que configura criterios diagnósticos para enfermedad esclerosante relacionada con IgG4; se descartó compromiso de otros órganos y hubo mejoría clínica posterior al manejo.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

Hypophysitis an uncommon manifestation of IgG4-related disease: Case report

A B S T R A C T

IgG4-related disease is a recently described disease that can involve various organs and systems. Single organ involvement is the exception to the rule, it is generally a multi-system entity. We present a 36-year-old woman, with no previous pathological history or autoimmune disease, with headache caused by cystic macroadenoma. A transsphenoidal resection was performed and pathology documented areas of fibrosis with a predominantly plasmolymphocytic infiltrate and positive IgG4 staining in more than 20 cells per high-power

Keywords:

IgG4

Immunoglobulin G4-Related Disease

Hypophysitis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: velinemartinez@gmail.com (V. Martínez).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.04.010>

0121-8123/© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

field, meeting diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing disease. Involvement of other organs was ruled out, and the patient improved clinically after management.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La hipofisitis es una condición médica excepcional que cursa con inflamación de la glándula hipófisis, lo cual ocasiona diferentes grados de hipopituitarismo¹. Se estima una incidencia anual de un caso por cada 9.000.000 de personas². Esta enfermedad comprende un espectro clínico amplio que abarca desde manifestaciones derivadas del déficit hormonal hasta sintomatología producto del efecto masa resultante del compromiso de estructuras locales³.

La enfermedad por IgG4 es un trastorno multisistémico descrito recientemente⁴, caracterizado por compromiso fibroinflamatorio de diferentes grupos de órganos, fibrosis estoriforme e infiltrado linfoplasmocitario rico en células plasmáticas positivas para IgG4^{5,6}. Su forma de presentación más común incluye afección de páncreas, vía biliar, retroperitoneo y glándulas salivares⁷⁻⁹. Sin embargo, puede comprometer un gran número de sistemas, como el cardiovascular, el pulmonar, el renal, el tegumentario y el sistema nervioso¹⁰.

Son poco frecuentes las manifestaciones en el sistema nervioso central, pero se ha descrito afección meníngea, parenquimatosa e hipofisaria^{9,11}. En este artículo se documenta el caso de una mujer joven con manifestaciones neurológicas como única forma de presentación de hipofisitis relacionada con IgG4, confirmada por biopsia e inmunohistoquímica.

Caso clínico

Paciente de 36 años, sin antecedentes personales de importancia, inició con cuadro de 3 meses de evolución consistente en cefalea de predominio frontal, irradiado en banda hacia región posterior, episódico, intensidad moderada, que en el transcurso de este tiempo se fue haciendo más frecuente, con mayor duración. Asociado al cuadro, empezó a presentar diplopía y fotofobia. Consultó en repetidas ocasiones al servicio de urgencias por exacerbación de los síntomas, y allí le daban manejo sintomático, con lo cual los síntomas cedían parcialmente. En la última atención de urgencia se indicó realización de resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro contrastada, en la que se evidenció lesión selar con componente supraselar de $1,3 \times 1,3 \times 2,4$ cm, con infundíbulo desplazado hacia posterior, sin compromiso del quiasma óptico, por lo que se hizo diagnóstico presuntivo de macroadenoma quístico (fig. 1).

La paciente fue remitida a valoración por neurocirugía, debido a la persistencia de la sintomatología con el tratamiento médico analgésico habitual (no se emplearon corticoides). Allí se solicitó perfil hepático, tiroideo e hipofisario, entre lo que se incluía cortisol basal, ACTH, prolactina,

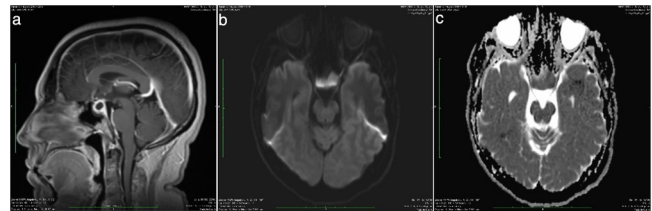


Figura 1 – A) Lesión intraselar con extensión supraselar. B) Comportamiento hipovascular posterior a la aplicación de contraste intravenoso. C) El infundíbulo y la glándula hipofisaria se encuentran desplazados posteriormente, ejerciendo efecto compresivo extrínseco sobre la vía optoquiasmática.

FSH, LH, estradiol e IGF1, reportados todos dentro de parámetros normales (tabla 1), por lo cual, ante la falta de claridad diagnóstica, se decidió resección de la lesión por abordaje endonasal para extirpación de la masa y estudio histopatológico, incluyendo inmunohistoquímica. El procedimiento quirúrgico se efectuó sin complicaciones. El estudio de patología documentó zonas de fibrosis con infiltrado de predominio plasmolinfocitario, además de tinción para IgG4 positiva en más de 20 células por campo de alto poder, lo que configuró criterios diagnósticos para enfermedad esclerosante relacionada con IgG4.

En el seguimiento postoperatorio a 3 y 6 meses, la estructura hipofisaria por RMN y a su vez los valores de IG4 séricos (2,36 mg/dl VR 2,2-201) fueron normales. Sin embargo, continuó en manejo multidisciplinario por reumatología, con corticoesteroide tipo prednisolona 2,5 mg de forma interdiaria hasta un año posterior al cuadro, cuando finalmente fue suspendido (noviembre del 2018). Es de aclarar que no se contó con valores prequirúrgicos de IgG4.

Discusión

La inmunoglobulina G (IgG) es una de las proteínas plasmáticas más abundantes, representa aproximadamente el 75% de los anticuerpos humorales producidos por el ser humano¹². Existen 4 tipos de subclases de esta inmunoglobulina (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4), de las cuales el tipo IgG4 corresponde a la proporción más escasa <4%¹³, y la cual se ha asociado con diferentes enfermedades alérgicas y trastornos autoinmunes¹⁴. Solo desde el año 2010 se ha empezado a generalizar la nomenclatura «enfermedad relacionada con IgG4»¹⁵ como un término que describe esta entidad, capaz de involucrar diversos órganos y sistemas¹⁶. Históricamente, se ha descrito como una afección que compromete principalmente páncreas¹⁷⁻¹⁹, sin embargo, diversas publicaciones

Tabla 1 – Resultado de laboratorios prequirúrgicos de la paciente

Ayudas diagnósticas (unidades de medición)	Resultados	Rango normal
Creatinina (mg/dl)	0,9	0,51-0,95
DHL (U/l)	438	135-214
ALT (U/l)	24	0-31
AST (U/l)	28	0-32
Fibrinógeno (mg/dl)	53	228-415
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	7,9	3,98-10,04
Hemoglobina (g/dl)	12	11,2-15,7
Hematocrito (%)	32	34,1-44,9
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	350.000	182-369
TSH ($\mu\text{UI/ml}$)	3,0	0,27-4,2
T4 libre (ng/dl)	1,5	0,93-1,7
Anti-TPO (UI/ml)	4,0	<5,61
Cortisol basal ($\mu\text{g/dl}$)	11	5,0-20
ACTH (pg/ml)	18	9-52
Sodio (mEq/l)	138	136-145
Prolactina (ng/ml)	24	3-25
FSH (fase folicular) (UI/l)	9	2-10
LH (fase folicular) (UI/l)	6	2-6
Estradiol (pg/ml)	50	20-120
IGF1 (ajustado a edad y sexo) (ng/ml)	220	117-329

CTH: hormona adrenocorticotropa; ALT: alanina aminotransferasa; Anti-TPO: anticuerpos antiperoxidasa tiroidea; AST: aspartato aminotransferasa; DHL: deshidrogenasa láctica; FSH: hormona foliculoestimulante; IGF1: factor de crecimiento insulínico tipo 1; LH: hormona luteinizante; TSH: hormona estimulante de tiroides.

Tabla 2 – Criterios de diagnóstico para hipofisitis relacionada con IgG4

- Criterio I - Histopatología hipofisaria:** Infiltración mononuclear de la glándula hipófisis rica en linfocitos y células plasmáticas con > 10 células positivas para IgG4 por campo de alta potencia
- Criterio II - RMN hipófisis:** Masa selar o tallo hipofisiario engrosado
- Criterio III - Compromiso comprobado por biopsia en otros órganos:** Asociación con lesiones positivas para IgG4 en otros órganos
- Criterio IV - Serología:** Aumento de la concentración sérica de IgG4 (> 140 mg/dl)
- Criterio V - Respuesta a glucocorticoides:** Disminución del tamaño de la masa hipofisaria y mejoría sintomática con glucocorticoides

RMN: resonancia magnética nuclear.

Criterio diagnóstico se establece cuando se cumple uno de los siguientes:

- Criterio I.
- Criterio II y III
- Criterio II, IV y V.

Fuente: Leporati et al.²², Yuen et al.³⁵.

han descrito compromiso concomitante de glándulas salivares, órganos retroperitoneales e incluso del parénquima pulmonar²⁰. El compromiso de órganos aislados es la excepción a la regla, dado que la enfermedad relacionada con IgG4 se trata en su mayor parte de una enfermedad multisistémica²¹. Al ser una entidad recientemente descrita, los criterios diagnósticos para definirla se concertaron hasta hace menos de una década (tabla 2)^{1,16,22}. Estos criterios dan preponderancia a hallazgos clínicos e imagenológicos, así como a la respuesta al tratamiento como métodos para establecer el diagnóstico.

Las hipofisitis pueden ser primarias (linfocitaria, autoinmune, granulomatosa, xantomatosa, necrosante y relacionada con enfermedad por IgG4²³) o secundaria (como resultados de enfermedades sistémicas, inmunoterapia o enfermedad selar). El caso correspondería al subgrupo de hipofisitis por IgG4, una condición rara que involucra compromiso fibroinflamatorio de la glándula hipófisis^{5,24}, y que toma lugar entre el grupo de tumores de la región selar no secretores de hormona²². Esta característica dificulta el establecimiento

de un diagnóstico definitivo previo a la intervención quirúrgica y al análisis patológico del tejido hipofisario resecado²⁵.

La hipofisitis relacionada con enfermedad por IgG4 se describió por primera vez en el 2004²⁶, pero solo se confirmó histopatológicamente hasta el 2007²³. En la actualidad, en la literatura se han reportado 85 casos, de los cuales apenas 38 cuentan con confirmación por biopsia y tinciones de histopatología. Sin embargo, podría estar presente en el 30% de las hipofisitis y ser subdiagnosticada^{1,27-33}. Esta entidad clínica se puede manifestar en más del 52% de los casos con panhipopituitarismo³³ y diabetes insípida^{28,30,34}, secundariamente al déficit de hormona antidiurética (ADH)³³. Solo una proporción menor desarrolla síntomas compresivos tales como cefalea y trastornos visuales^{1,10,28,35}. En nuestro caso, la presentación fue un cuadro de cefalea de intensidad en ascenso asociada a un macroadenoma quístico hipofisario sin afectación funcional hipofisaria y confirmación histológica de enfermedad relacionada por IgG4.

En este momento no existe una terapia médica definida para la hipofisitis por IgG4, pero se han reportado múlti-

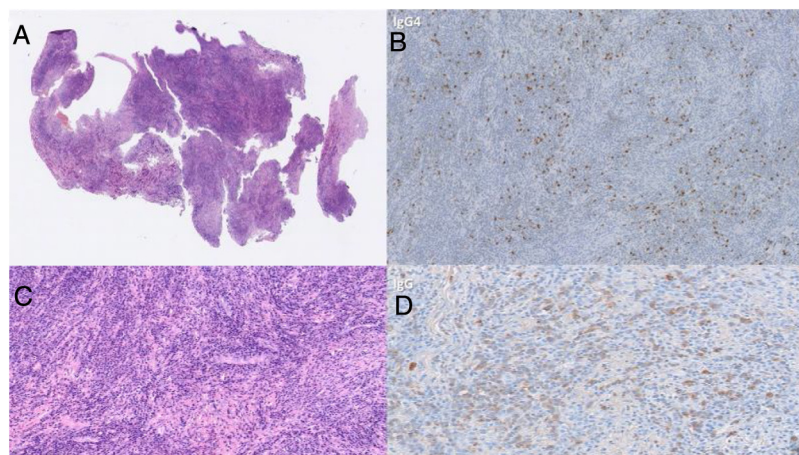


Figura 2 – A y C) Coloración de H&E. Hipófisis con infiltrado linfoplasmocitario abundante dentro del estroma colágeno, con focos escleróticos. B y D) Técnica de inmunohistoquímica. Relación incrementada de IgG4:IgG del 60%.

ples casos de efectividad en el uso de glucocorticoides como manejo de primera línea en pacientes con enfermedad relacionada con IgG4³⁶. Por otro lado, en el 2013, Hattori et al. describieron el primer caso de un paciente con un cuadro de hipofisitis en ausencia de insuficiencia hipofisaria que respondió satisfactoriamente al manejo médico³⁷, por lo que plantearon la importancia de optimizar las estrategias diagnósticas frente a esta enfermedad emergente; incluso la respuesta a este tipo de terapia hace parte de los criterios diagnósticos. No obstante, el diagnóstico por imágenes puede ser difícil si solo se hace confirmación por patología, como en el caso presentado, en el que la coloración de H&E confirma infiltrado linfoplasmocitario abundante dentro del estroma colágeno, con focos escleróticos, y la inmunohistoquímica demuestra una relación incrementada de IgG4:IgG del 60% (fig. 2), cumpliéndose así los criterios I y II para el diagnóstico de hipofisitis relacionada con IgG4.

Para finalizar, la variabilidad de manifestaciones presentadas en los diferentes estudios de cohortes podría sugerir que existe una predisposición genética o factores de riesgo desconocidos que influyen en la aparición de la enfermedad, sin dejar de lado la importancia de los métodos empleados al momento de realizar el diagnóstico²⁰. Es necesario optimizar las estrategias de diagnóstico para esta patología y poder ofrecer así abordajes terapéuticos óptimos para los pacientes.

Conclusiones

La enfermedad relacionada con IgG4 es una entidad descrita recientemente, capaz de involucrar diversos órganos y sistemas. Un índice de sospecha alto es importante para el diagnóstico y el manejo oportuno.

Consideraciones éticas

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Biomédica IRB/EC No. 242 – 2020 - Fundación Valle del Lili. Investigador Principal: Dr. Guillermo E. Guzmán. CoInvestigadores: Dr. Andrés Hormaza, Dra. Luz Fernanda Sua, Dr. Sergio

Ortega, Dr. Daniel Ortiz, Dra. Veline Martínez. Sus certificados de curso Buenas Prácticas Clínicas han sido aprobados por este Comité en la misma revisión, asimismo como el consentimiento informado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses para la elaboración de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sosa GA. Hipofisitis linfoplasmocitaria con expresión de IgG4. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2017;54:76–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2017.01.001>.
2. Mittal R, Kalra P, Dharmalingam M, Verma RG, Kulkarni S, Shetty P. Lymphocytic hypophysitis masquerading as pituitary adenoma. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:S304–6, <http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.104069>.
3. Pérez G, Almeda-Valdés P, Cuevas-Ramos D, Juárez-Comboni SC, Higuera-Calleja J, Gómez-Pérez FJ. Hipofisitis autoinmune. Serie de casos y revisión de la literatura. *Gac Med Mex.* 2013;149:229–36.
4. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol.* 2003;38:982–4, <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-003-1175-y>.
5. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med.* 2012;336:539–51, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1104650>.
6. Regev K, Nussbaum T, Cagnano E, Giladi N, Karni A. Central nervous system manifestation of IgG4-related disease. *JAMA Neurol.* 2014;71:767–70, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.40>.
7. Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:57–66, <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283418057>.
8. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2006;41:1197–205.

9. Lin W, Lu S, Chen H, Wu Q, Fei Y, Li M, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: A prospective study of 118 Chinese patients. *Rheumatology*. 2015;54:1982-90, <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-006-1908-9>.
10. Divatia M, Kim SA, Ro JY. IgG4-related sclerosing disease, an emerging entity: A review of a multi-system disease. *Yonsei Med J*. 2012;53:15-34, <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2012.53.1.15>.
11. Vanegas-García A, Calle Y, Zapata CH, Álvarez DM, Saavedra YA, Arango JC. Afección del sistema nervioso central en la enfermedad relacionada con IgG4: Descripción de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol*. 2016;63:119-24, <http://dx.doi.org/10.33588/rn.6303.2016090>.
12. Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: From structure to effector functions. *Front Immunol*. 2014;5:1-17, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00520>.
13. Schroeder HW, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S41-52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.046>.
14. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344:732-8, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200103083441005>.
15. Martínez Valle F, Fernández Codina A. Enfermedad relacionada con la IgG4. *Medicine*. 2017;12:1716-24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2017.03.004>.
16. Deshpande V, Zen Y, Chan JKC, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25:1181-92, <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2012.72>.
17. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: A variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol*. 1991;22:387-95, [http://dx.doi.org/10.1016/0046-8177\(91\)90087-6](http://dx.doi.org/10.1016/0046-8177(91)90087-6).
18. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe SI, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality - Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1995;40:1561-8, <http://dx.doi.org/10.1007/BF02285209>.
19. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guieu C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas-An autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis*. 1961;6:688-98, <http://dx.doi.org/10.1007/BF02232341>.
20. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, et al. IgG4-related disease: Dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:1-8, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000680>.
21. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, et al. IgG4-related disease: Clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:2466-75, <http://dx.doi.org/10.1002/art.39205>.
22. Loporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, Chiovato L, Caturegli P. IgG4-related hypophysitis: A new addition to the hypophysitis spectrum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1971-80, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-2970>.
23. Wong S, Lam WY, Wong WK, Lee KC. Hypophysitis presented as inflammatory pseudotumor in immunoglobulin G4-related systemic disease. *Hum Pathol*. 2007;38:1720-3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2007.06.011>.
24. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JKC, Heathcote JG, Aalberse R, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3061-7, <http://dx.doi.org/10.1002/art.34593>.
25. Howlett TA, Levy MJ, Robertson IJ. How reliably can autoimmune hypophysitis be diagnosed without pituitary biopsy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73:18-21, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03765.x>.
26. Van Der Vliet HJJ, Perenboom RM. Multiple pseudotumors in IgG4-associated multifocal systemic fibrosis. *Ann Intern Medicine*. 2004;11:896-7, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00033>.
27. Sosa G, Bell S, Christiansen S, Pietrani M, Glerean M, Loto M, et al. Histologically confirmed isolated IgG4-related hypophysitis: Two case reports in young women. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2014;2014:1-5, <http://dx.doi.org/10.1530/EDM-14-0062>.
28. Baptista B, Casian A, Gunawardena H, D'Cruz D, Rice CM. Neurological manifestations of IgG4-related disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2017:1-25, <http://dx.doi.org/10.1007/s11940-017-0450-9>.
29. Iseda I, Hida K, Tone A, Tenta M, Shibata Y, Matsuo K, et al. Prednisolone markedly reduced serum IgG4 levels along with the improvement of pituitary mass and anterior pituitary function in a patient with IgG4-related infundibulo-hypophysitis. *Endocr J*. 2014;61:195-203, <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.ej13-0407>.
30. 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*. 2014;170:161-72, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-13-0642>.
31. Ngaosuwan K, Trongwongsa T, Shuangshoti S. Clinical course of IgG4-related hypophysitis presenting with focal seizure and relapsing lymphocytic hypophysitis. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:1-8, <http://dx.doi.org/10.1186/s12902-015-0062-x>.
32. Guarda F, Méndez G, Espinosa R, Gejman R, Vega J. Hipofisitis linfoplasmocitaria y fibrosis retroperitoneal asociadas a un síndrome poliglandular autoinmune, Enfermedades relacionadas con IgG4. Caso clínico. *Rev Med Chil*. 2018;146:1486-92, <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018001201486>.
33. Shikuma J, Kan K, Ito R, Hara K, Sakai H, Miwa T, et al. Critical review of IgG4-related hypophysitis. *Pituitary*. 2016;20:282-91, <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-016-0773-7>.
34. Isaka Y, Yoshioka K, Nishio M, Yamagami K, Konishi Y, Inoue T, et al. A case of IgG4-related multifocal fibrosclerosis complicated by central diabetes insipidus. *Endocr J*. 2008;55:723-8, <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.k08e-034>.
35. Yuen K, Popovic V, Trainer P. New causes of hypophysitis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33:1-16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2019.04.010>.
36. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol*. 2010;45:471-7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-010-0221-9>.
37. Hattori Y, Tahara S, Ishii Y, Kitamura T, Inomoto C, Osamura RY, et al. A case of IgG4-related hypophysitis without pituitary insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1808-11, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-1088>.