

Hipofizit

Hypophysitis: Review

Dr. Zeliha HEKİMSOY^a

^aEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa

Geliş Tarihi/Received: 08.12.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 13.01.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Zeliha HEKİMSOY
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD,
Manisa,
TÜRKİYE/TURKEY
zhekimsoy@hotmail.com

ÖZET Hipofizit, hipofiz bezinin heterojen inflamatuvar bir hastalıdır. Primer ve sekonder olmak üzere iki formu vardır. Primer hipofizit, hipofiz bezinin fokal veya difüz inflamatuvar infiltrasyonu ve destrüksiyonu ile karakterize olup, değişik derecelerde hipofiz disfonksiyonuna neden olur. Sekonder hipofizitte, hipofizer inflamasyonun nedeni hipofize komşu lezyonlar veya sistemik hastalıklardır. Histolojik olarak primer hipofizit üç tipe ayrılır: lenfositik (otoimmün), granülatöz ve ksantomatoz hipofizit. Lenfositik hipofizit en sık görülen primer hipofizit formudur. Lenfositik hipofizit, anatomik lokalizasyona göre lenfositik adenohipofizit (LAH), lenfositik infundibuloneurohipofizit (LİNH) ve lenfositik panhipofizit (LPH) olarak sınıflandırılabilir. Bu değerlendirmede, yeni literatür bilgileri ışığında hipofizitin etiyolojisi, epidemiyolojisi, sınıflandırması, klinik bulguları, tanısı, ayırıcı tanısı ve tedavisi tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hipopituitarizm, hipofiz hastalığı, otoimmünite

ABSTRACT Hypophysitis are heterogeneous inflammatory processes of the pituitary and are classified in primary and secondary forms. Primary hypophysitis is characterized by focal or diffuse inflammatory infiltration and destruction of the pituitary gland leading to various degrees of pituitary dysfunction. Secondary hypophysitis is a pituitary inflammation that originates from neighboring lesions or is part of systemic diseases. Histologically, primary hypophysitis is classified into three types: lymphocytic (autoimmune) hypophysitis, granulomatous hypophysitis, and xanthomatous hypophysitis. Lymphocytic hypophysitis is the most frequent type of primary hypophysitis. Based on the anatomical location, lymphocytic hypophysitis can be classified as lymphocytic adenohypophysitis (LAH), lymphocytic infundibuloneurohypophysitis (LINH), and lymphocytic panhypophysitis (LPH). In this review, aetiology, epidemiology, classification, clinical findings, diagnosis, differential diagnosis and treatment of hypophysitis are discussed with a special emphasis on the most recent literature.

Key Words: Hypopituitarism, pituitary disease, autoimmunity

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2009;4(3):97-103

TANIM

Hipofiz lezyonları tümöral (%90) ve nontümöral (%10) olarak ikiye ayrılır. Hipofizit, nontümöral lezyonlardan bir tanesi olup, hipofiz bezinin heterojen inflamatuvar bir hastalıdır.¹

SINIFLANDIRMA

Hipofizitin primer ve sekonder olmak üzere iki formu vardır (Tablo 1). Primer hipofizit formlarında belirli bir neden olmadan inflamasyon hipofiz bezini primer olarak etkiler. Bu formlar klinik ve radyolojik olarak sellar ve parasellar tümörleri taklit edebilir ve gözden kaçabilir. Hipofiz bezi lo-

kal enfeksiyonlara, neoplazilere ve otoimmün olaylara yanıt olarak gelişen inflamasyonun hedefi olabilir. Sekonder hipofizit formlarında sistemik hastalıklar veya enfektif etkenler gibi altta yatan belirli bir nedenin varlığı söz konusudur. Primer hipofizit histolojik olarak 3 tipe ayrılır: lenfositik (otoimmün), granümatöz ve ksantomatoz hipofizit (Tablo 1). Bazı otörler nekrotizan hipofiziti de primer hipofizitin alt tipi olarak kabul eder. Bu hipofizit tipleri ayrı hastalık mı, yoksa aynı hastalığın farklı ekspresyonu mu bilinmemektedir.^{1,2}

NEKROTİZAN HİPOFİZİT

Nekrotizan hipofizit ilk kez 1993 yılında diabetes insipidus ve panhipopituitarizm bulguları olan iki erkek hastada histolojik olarak tanımlanmıştır.³ Daha sonra 1995 yılında bir çocuk olguda da radyolojik olarak şüphelenilmiştir.² Histopatolojik olarak fibrozis, lenfosit, plazma ve az sayıda eozinofil hücreleri ile çevrelenmiş nekroz alanları ile karakterizedir.

KSANTOMATOZ HİPOFİZİT

Ksantomatoz, hipofizitte nadir görülen primer hipofizit formudur. Literatürde yaklaşık 12 olgu bildirilmiştir. Hastalığın etiyojisi, epidemiyolojisi ve

doğal seyri bilinmemektedir. Histopatolojik olarak kistik alanlar, saydam sitoplazmalı, lipid yüklü köpüksü histiositler (ksantoma hücreleri) ve lenfosit hücrelerinin görüldüğü bildirilmiştir.^{1,2,4-6}

GRANÜLOMATÖZ HİPOFİZİT

İlk kez 1917 yılında Simmonds, 2000 olgu içeren hipofiz otopsi serisinde 4 olguda sistemik granümatöz hastalık olmaksızın primer granümatöz hipofizit tanımlamıştır. Granümatöz hipofizit, lenfositik hipofizitten sonra ikinci sıklıkta görülen primer hipofizit formudur. Literatürde yaklaşık 30 olgu bildirilmiştir. Granümatöz süreç birincil olarak hipofizi etkilemektedir. Her iki cinsiyette eşit oranda görülmektedir. Patogenezi tam belli değildir. Otoimmün veya viral patojenetik mekanizmalar öne sürülmektedir. Otoimmün mekanizmayı savunan otörlere göre lenfositik ve granümatöz hipofizit aynı hastalığın iki farklı evresidir. Erken evre lenfositik, ileri evre granümatöz evredir. Histopatolojik olarak hipofiz mimarisi bozulmuştur. Lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu, fibrozis, histiosit ve plazma hücrelerinden oluşmuş çok çekirdekli dev hücreler içeren granümatöz görülmektedir.^{1,2,4-7}

LENFOSİTİK HİPOFİZİT

Lenfositik (otoimmün) hipofizit en sık görülen primer hipofizit formudur. Hipofiz bezinin lenfosit ve plazma hücreleri tarafından yoğun infiltrasyonu ile karakterizedir. Anatomik lokalizasyona göre lenfositik hipofizit üç alt tipe sınıflandırılabilir. İnflamatuar süreç sadece ön hipofizi etkiledi ise LAH, infundibulumu ve nörohipofizi etkiledi ise LİNH, hipofiz bezin tamamını etkiledi ise LPH olarak isimlendirilir (Tablo 2).¹

ETYOPATOGENEZİ VE HİSTOPATOLOJİ

Lenfoplazmositik infiltrasyona bağlı panhipopituitarizm, ilk Rapp ve Pashkis adında iki otör tarafından 1953 yılında tanımlanmış olup bu olay otoimmün olarak değerlendirilmemiştir. 1962 yılında Gaudie ve Pinkerton lenfositik hipofizitin patogenezi otoimmün olabilir görüşünü bildirmiştir.⁸ Lenfositik hipofizit bir organ spesifik otoimmün hastalıktır. Çünkü organ spesifik otoimmün hastalı-

TABLO 1: Hipofizitin sınıflandırılması.¹

Primer Hipofizit	Sekonder Hipofizit
■ Lenfositik (otoimmün)	■ Lokal lezyonlar
■ Granümatöz	■ Germinoma
■ Ksantomatoz	■ Rathke kleft kisti
■ Nekrotizan	■ Kraniofaringioma
	■ Hipofiz adenomları
	■ Sistemik hastalıklar
	■ Sarkoidoz
	■ Wegener granümatözis
	■ Langerhans hücre histiositozis
	■ Takayasu hastalığı
	■ Crohn hastalığı
	■ Sifiliz
	■ Tüberküloz
	■ Enfektif etiyojisi
	■ Bakteriyal
	■ Viral
	■ Fungal

TABLO 2: Anatomik lokalizasyona göre lenfositik hipofizitin sınıflandırılması.¹

Etkilenen hipofiz lobu	Lenfositik hipofizitin sınıflandırılması
Hipofizin ön lobu	Lenfositik adenohipofizitis
İfundibulum ve hipofizin arka lobu	Lenfositik infundibulonörohipofizitis
Hipofizin ön ve arka lobu + infundibulum	Lenfositik panhipofizitis (infundibulohipofizitis)

ğı tanımlamak için gerekli kriterleri içermektedir. Lenfositik hipofizit olgularının %20-50'sinde başta otoimmün tiroid hastalıkları olmak üzere başka otoimmün hastalıklar da bulunabilir. Bu hastalarda organ spesifik otoantikolar da pozitif olabilir. Lenfositik hipofizit otoimmün poliglandüler sendromların (OPS) bir komponenti olabilir (Tablo 3).^{1,9}

Hipofiz lenfosit, plazma hücreleri ve makrofajlar tarafından infiltre olmuştur. Lenfositler bazen germinal merkezli lenfoid folliküllere

yerleşmiştir. Hipofiz hücrelerinin çevresinde lenfoplazmositik agregatlar ve reaktif fibrozis alanları vardır. Granülom ve ksantom lenfositik hipofizitte yoktur.

EPİDEMİYOLOJİ

Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi lenfositik hipofizit kadınlarda daha sık görülür. Kadın/erkek oranı 5-8/1'dir. Lenfositik adenohipofizitli hastaların %80-90'ı kadın hasta olup, çoğu premenopozal dönemdedir. Premenopozal kadın hastaların %50-75'inde hastalık peripartum dönemde (gebeliğin 3. trimesteri ve postpartum 1. yıl arası) gelişir. Ortalama tanı yaşı kadınlarda 35, erkeklerde 45'tir. LİNH'de cinsiyet dağılımı eşittir. LLPH de kadınlarda daha sık olup, kadın/erkek oranı 1.9/1'dir. LİNH ve LPH'nin ortalama tanı yaşı 42 olup, hamilelikle ilişki göstermemektedir. Son yıllarda çocuk, postmenopozal kadın ve erkek lenfositik hipofizit olgularında artış bildirilmektedir.

TABLO 3: Lenfositik hipofizit ve otoimmün poliglandüler sendromlar (OPS).^{1,9}

Hastalık	İlişkili antikorlar
OPS 1	
■ Hipoparatiroidi	Adrenokortikal antikor, 21 hidroksilaz antikor
■ Mukokutanöz kandidiyazis	
■ Addison hastalığı	
OPS 2	
■ Addison hastalığı	Anti-Tg/ anti TPO antikor
■ Kronik Otoimmün tiroid	TSH reseptör antikor
■ Graves hastalığı	
■ Tip 1 DM	
OPS 3	
■ Otoimmün tiroid hastalığı	Adacık antikor, anti-GAD
■ Tip 1 DM	AV hücre antikor
■ Santral Diabetes insipidus	Parietal hücre antikor
■ Kronik atrofik gastrit	LKM antikor
■ Otoimmün Hepatit	Doku transglutaminaz antikor
■ Çölyak hastalığı	
OPS 4	
■ Santral Diabetes insipidus	AV hücre antikor
■ Tip 1 DM	Adacık antikor, anti-GAD
■ Pernisiöz anemi	
■ Primer Biliyer siroz	
■ Sistemik lupus eritematozis	

Anti-Tg: Antitiroglobulin, anti-TPO: Anti tiroid peroksidaz, TSHR: Tirotropin reseptör antikor, anti-GAD: Anti glutamik asit dekarboksilaz, AV: Arjinin vazopresin, LKM: Liver kidney mikrosomal.

KLİNİK BULGULAR

Lenfositik hipofizitin semptomları 4 başlık altında toplanabilir.

1. Kitle etkisine bağlı semptomlar
 - Baş ağrısı
 - Görme bozukluğu
2. Ön hipofiz hipofonksiyon semptomları
 - Parsiyel hipopituitarizm
 - Panhipopituitarizm
3. Hiperprolaktinemiye bağlı semptomlar
 - Kadın hastalarda-amenore, galaktore
 - Erkek hastalarda-seksüel disfonksiyon
4. Nörohipofiz tutulumuna bağlı semptomlar
 - Diabetes insipidus

Hastalığın erken ve ileri (disfonksiyon) olmak üzere iki evresi vardır (Tablo 4).^{1,9} Semptom ve bulgular başlangıçta hipofizin büyümesine bağlıdır. Ödematöz hipofiz komşu dokulara bası uygulamaktadır. İlk semptom baş ağrısı olabilir. Bilateral frontal, retroorbital veya temporal bölgede lokalizedir. Optik sinire basıya bağlı veya kavernoöz sinüse invazyona bağlı olarak görme bozuklukları ortaya çıkabilir. Görme alanı bozuklukları bitemporal hemianopsi ve superior quadrantopsi şeklinde olabilir. Diplopi de gelişebilir. Laboratuvar olarak bu evrede prolaktin yüksekliği (%30 oranında) ve subklinik hipopituitarizm saptanabilir. Çok nadir olarak prolaktin düşüklüğü de olabilir. Hasta

çok erken dönemde başvurdu ise hipofiz hormonları ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları normal olabilir.

Disfonksiyon evresinde hipofiz hücrelerinin yıkımı söz konusudur. Fibrozis ve atrofi gelişir. Kortikotrof hücreler en erken etkilenen hücrelerdir. Kortikotrofların yıkımını sırasıyla tirotrof, gonadotrof ve somatotrofların yıkımı izlemektedir. İzole adrenokortikal hormon (ACTH) veya tiroid stimulan hormon (TSH) eksikliği de olabilir. İnfundibulum ve arka hipofiz etkilenirse diabetes insipidus gelişir. Klinik bulguların sıklığı Tablo 5'te verilmiştir.⁶ Lenfositik hipofizitin lokalizasyonuna göre klinik bulgular değişebilir. Lenfositik adenohipofizitte bası bulgularının yanı sıra ön hipofiz hormon eksiklikleri görülürken, infundibulonörohipofizitte diabetes insipidus, panhipofizitte ise bası bulguları, ön hipofiz hormon eksiklikleri ve diabetes insipidus görülür.

DOĞAL SEYRİ

Lenfositik hipofizitin doğal seyri değişken olup, tahmin edilmesi mümkün değildir. Genelde progresif seyir gösterir. Hastalarda başlangıçta inflamasyonlu, ödemli ve büyük hipofize sekonder kitle etkisi bulguları ortaya çıkar. Daha sonra pituisitlerin yıkımı, fibrozis ve pituiter atrofiye bağlı hipofizer yetmezlik gelişir. Bazı olgularda seyir agresif olabilir ve hızlı bir şekilde nörolojik defisit gelişebilir. Bununla birlikte inflamasyon spontan olarak iyileşebilir veya glukokortikoid tedavisi ile gerileyebilir. Spontan iyileşme olan olgularda hastalık tekrar nüks edebilir.^{6,10}

TABLO 4: Lenfositik hipofizitin klinik ve laboratuvar bulguları.^{1,9}

Evre	Klinik Bulgular	Laboratuvar Bulgular
Erken evre	Baş ağrısı Görme bozuklukları	Hipofiz hormonları normal olabilir Hiperprolaktinemi Hipoprolaktinemi (çok nadir) Subklinik hipopituitarizm (geçici olabilir)
İleri (disfonksiyon) evresi	Sekonder adrenal yetmezlik Sekonder hipotiroidizm Hipogonadotropik hipogonadizm GH eksikliği (çocuk ve erişkin)	ACTH ↓ TSH ↓ LH ve FSH ↓ GH ↓

TABLO 5: Klinik semptomların sıklığı.⁶

Semptomlar	Sıklık (%)
Kitle etkisi	
■ Baş ağrısı	60
■ Görme bozukluğu	
Bitemporal hemianopsi	40
Görme keskinliğinde azalma	32
Diplopi	<5
Endokrin disfonksiyon	
■ Adrenal yetmezlik	65
■ Hipotiroidi	60
■ GH eksikliği	54
■ Hipogonadizm	40
■ Hiperprolaktinemi	30
■ Dİ	15

TANI

Hipofizitin kesin tanısı doku biyopsisi ile, olası tanısı klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularına dayanarak konulur. Modern MRG yöntemlerine rağmen hipofizit %40 oranında hipofizer adenom olarak yanlış tanımlanabilir.²

Hipofizer disfonksiyon bulguları ve aşağıdaki bulgulardan en az üç tanesi bulunan her hastada lenfositik hipofizitten şüphelenilmelidir:

- Peripartum dönemde kadın hasta.
- Genç hasta (<30 yaş).
- ACTH ve TSH sekresyonunun erken etkilenmesi veya izole ACTH veya TSH eksikliği.
- Diğer otoimmün hastalıkların varlığı ve/veya organ spesifik otoantikörlerin pozitif olması.
- Bası bulgularının (baş ağrısı, oftalmopleji, görme bozuklukları, bulantı, kusma) hızlı gelişmesi.
- Bası bulguları ile birlikte diabetes insipidusun akut başlaması (sarkoidoz ve histiyositoz gibi granülatöz ve infiltratif hastalıklar dışlandıktan sonra).
- Serum antipituiter antikörlerin pozitif olması.
- Serebrospinal sıvıda lenfomonositik pleositoz (menenjit kliniği yokluğunda).
- Karakteristik MRG bulguları.

MRG BULGULARI

Lenfositik hipofizit ve hipofizer makroadenom arasındaki ayırıcı MRG bulguları Tablo 6'da verilmiştir. Hipofizitli olguların %85-95'inde MRG'de hipofiz büyümüşür ve suprasellar uzanım gösterir. Hipofizer adenomlarda hipofiz asimetric büyüme ve suprasellar uzanım gösterirken, hipofizitte hipofiz simetric olarak büyümüşür ve simetric suprasellar uzanım (dil benzeri) gösterir. Stalkın difüz olarak kalınlaşması ve median eminanse düzeyinde 3-3.5 mm'yi geçmesi hipofizitin önemli bir bulgusudur. Hipofizitte kontrast tutulumu belirgin olup, tutulum paterni homojendir ve dural tutulum sık görülür. Sağlıklı bireylerde T1 ağırlıklı görüntülerde nörohipofiz hiperintensdir. Normal nörohipofizin hiperintens görüntüsü antidiüretik hormon içeren nörosekretuar granüllerin fosfolipid membranına bağlıdır. Hipofizitte nörohipofizde T1 hiperintensite kaybı vardır. Ancak sağlıklı bireylerin yaklaşık %10'unda hiperintens görünüm (parlak spot) olmayabilir.^{2,10}

Hipofizitin çok erken evresinde hipofiz MRG bulguları normal olabilir. Bu nedenle hastaların MRG ile takibi yapılmalıdır. Geç evresinde ise Tablo 6'daki MRG bulguları olmayabilir. İnflamatuar olayın gerilemesine, fibrozis ve atrofi gelişmesine bağlı olarak "boş sella" görüntüsü olabilir.

ANTİPİTÜİTER ANTİKÖRÖLÖR

Organ spesifik antikörler otoimmün hastalıklar için iyi bir belirteçtir. Antipituiter antikörler (APA) da

TABLO 6: Lenfositik hipofizit ve hipofizer makroadenomun MRG bulguları.

MRG özellikleri	Hipofizit	Makroadenom
Asimetric kitle	- (simetric)	+
Kontrast öncesi homojen sinyal	+	-
Sella tabanı erozyonu	-	+
Suprasellar uzanım	+ (simetric-'dil benzeri')	+ (asimetric)
Stalk kalınlaşması	+	-
Stalk itilmesi	-	+
Kontrast tutulumu	Belirgin	İlmi
Tutulum paterni	Homojen	Fokal
Dural tutulum	Yaygın	Nadir
Posterior hiperintensite kaybı	+	-

pituiter otoimmünitenin bir göstergesidir. APA'nın klinik değeri sınırlıdır. Çünkü patojenik hipofiz otoantijenleri hâlâ tam olarak bilinmemektedir. Yıllar içerisinde beş hipofiz otoantijeni aday gösterilmiştir:

- 2001 yılında – büyüme hormonu (GH)
- 2002 yılında – α enolaz (49 kDa pituiter sitozolik protein)
- 2002 yılında – pituiter gland spesifik faktör 1a ve 2
- 2007 yılında – sekretogranin II

Bu listeye yeni otoantijen adayları eklenmektedir. APA için kullanılan yöntemlerin (immünofloresan, immüno blot) duyarlılık ve özgünlüğü de düşüktür. Antijen bazlı immünoassay yöntemi henüz geliştirilmemiştir.^{11,12} APA hipofizit, izole hormon eksiklikleri, çoklu hormon eksiklikleri, diabetes insipidus, idiyopatik prolaktin yüksekliği, hipofiz adenomu, Sheehan sendromu, boş sella sendromu gibi otoimmün olan ve olmayan hipofiz hastalıklarında gösterildiği gibi hipofiz dışı otoimmün ve otoimmün olmayan hastalıklarda ve sağlıklı bireylerde de gösterilmiştir.¹³

AYIRICI TANI

Lenfositik hipofizitin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar diğer primer hipofizit formları, hipofiz adenomları, Sheehan sendromu ve sekonder hipofizit formlarıdır.

Primer hipofizit formlarının birbirinden kesin ayırımı histolojik inceleme ile yapılır. Ancak bazı klinik özellikler ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Gutenberg ve ark. 21'i lenfositik, 6'sı granülo-matöz ve 4'ü ksantomatoz olmak üzere toplam 31 primer hipofizitli hastanın klinik özelliklerini karşılaştırmıştır.⁵ Lenfositik hipofizitin hamilelikle ilişkili ortaya çıktığı ve diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte görüldüğü, granülo-matöz ve ksantomatoz hipofizitin ise hamilelikle ve diğer otoimmün hastalıklarla ilişkisi olmadığı görülmüştür. Yine ksantomatoz hipofizitte suprasellar uzanım görülmediği ve ona bağlı olarak görme alanı bozukluklarının da gelişmediği saptanmıştır. Steroid tedavisine en iyi yanıtın lenfositik hipofizitli hastalarda alındığı bildirilmiştir.

Fonksiyonel hipofiz adenomlarının salgıladığı hormona göre klinik ve laboratuvar bulgu verdikleri için tanınması kolaydır. Nonfonksiyonel hipofiz adenomları ile ayırıcı tanı daha zordur. Klinik olarak bası bulguları adenomda hipofizite göre daha yavaş gelişir. Önemli ayırıcı tanı bulgusu hormon eksikliklerinin ortaya çıkış sırasıdır. Lenfositik hipofizitte önce ACTH, sonra sırasıyla TSH, folikül stimüle edici hormon/luteinleştirici hormon (FSH/LH) ve en son GH eksikliği gelişirken, adenomda önce GH, sonra sırasıyla FSH/LH, ACTH ve TSH eksikliği gelişir. Karakteristik MRG bulguları lenfositik hipofizit ve hipofiz adenomunun ayırıcı tanısında yardımcı olabilir (Tablo 6). Ancak kesin tanı histopatolojik inceleme ile konur.

Sheehan sendromu ön hipofizin iskemik nekrozudur. Hastaların öyküsünde peripartum hemoraji varlığı ve laktasyonun olmaması Sheehan sendromu yönünden önemli bir ipucudur. PRL düzeyi düşüktür ve diabetes insipidus nadir görülür. Diğer otoimmün hastalıklar ile ilişkisi yoktur. MRG'de "boş sella" görüntüsü vardır ve hipofizitin fibrozis, atrofi dönemi ile karışabilir.

Sekonder hipofizit formları ile ayırıcı tanıda hastaların öyküsü ve laboratuvar bulguları (örneğin: tüberküloz yönünden tüberkülin testi, PCR, akciğer grafisi; sarkoidoz yönünden anjiyotensin dönüştürücü enzim düzeyi, akciğer grafisi) önemlidir (Tablo 1). Yine kesin tanı için histopatolojik inceleme gereklidir.

TEDAVİ

Lenfositik hipofizitli hastaların tedavisi semptomatiktir. Tedavinin amacı artmış hipofiz boyutlarının küçültülmesi (bası bulgularının ortadan kaldırılması) ve endokrin disfonksiyonunun düzeltilmesi olmalıdır.

Medikal tedavide antiinflamatuvar/immünsüpresif ilaçlar (kortikosteroid, metotreksat, azatioprin, siklosporin A) kullanılır. Kortikosteroid tedavisi hipofiz boyutunun küçülmesine neden olur. Dozu ve gereksinimi hastalığın evresine göre değişebilir. Fibrozis geliştikten sonra steroide cevap azalır. Hastalık süresi (< 6 ay) kısa ise tedaviye yanıtın daha iyi olduğu bildirilmektedir. Literatürde randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. İlk ve tek

prospektif kortikosteroid kullanımını gerçekleştiren çalışma Kristof ve ark.nın yaptığı çalışmadır.¹⁴ Yedisi kadın, ikisi erkek olmak üzere 9 hastaya metilprednizolon 120 mg/g iki hafta süreyle verilmiş ve sonra 80 mg/g/hafta, 60 mg/g/hafta, 40 mg/g/hafta, 20 mg/g/hafta olarak doz azaltımı yapılmıştır. Hastalar ortalama 29 ay süre ile takip edilmiş olup, laboratuvar ve radyolojik (MRG) değerlendirme 3., 6. ve 12. ay, sonra 12 ayda bir yapılmıştır. Sonuç olarak, 7 hastada hipofiz boyutlarında küçülme, 4 hastada ön hipofiz fonksiyonlarında düzelme ve diabetes insipidus olan 4 hastanın da düzeldiği bildirilmiştir.

Dopamin agonistleri (bromocriptin, kabergolin) PRL düzeyini düşürür ve görme alanı bozukluklarını düzeltebilir. Ancak hastalığın seyri üzerine etkisi bilinmemektedir.¹

Hipofizite bağlı hipofiz yetmezliği gelişen hastalara uygun replasman tedavisi verilmelidir.

Tıbbi tedaviye yanıt alınamaması, görme bozuklukları ve dirençli baş ağrısı gibi bası bulgularının varlığı cerrahi tedavi gerektirir. Perioperatuar frozen inceleme tanının doğrulanması ve gereksiz geniş cerrahinin önlenmesi açısından önerilir. Hipopituitarizm riskini azaltmak için sağlam doku korunurken, anormal görünen doku çıkartılmalıdır. Cerrahi tedavinin bir avantajı da kesin histopatolojik tanıyı sağlıyor olmasıdır.

Tıbbi ve cerrahi tedaviye yanıt alınamayan lenfositik hipofizitli hastaların tedavisinde son yıllarda radyoterapi de kullanılmaya başlanmıştır.^{15,16}

TAKİP

Hastalar hipofizitin rekürrensi ve progresyonu yönünden klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak takip edilmelidir. Yeni hormon eksikliklerinin gelişip gelişmediği ve hormon replasman tedavisinin uygun şekilde yapılıp yapılmadığı yönünden 6 ayda bir hormon düzeylerinin ölçümü yapılmalıdır. Periyodik MRG'nin ilk 4 yıl - yılda en az bir kez, sonra hastalığın seyrine göre yapılması önerilir.¹⁷

ÖNEMLİ NOKTALAR

Hipofizit, pituitary yıkımına ve hipopituitarizme neden olan bir hastalıktır. Nadir, ancak artan sıklıkta tanınmaktadır. Lenfositik hipofizit en sık görülen primer hipofizit formudur. Pituitary kitlelerin ve/veya hipopituitarizm olgularının ayırıcı tanısında düşünülmalıdır. APA'nın klinik değeri bugün için sınırlıdır. Kesin tanı için doku biyopsisi gereklidir. Olguların çoğunda bası bulguları ve parsiyel veya panhipopituitarizm görülür. Tedavide tıbbi ve/veya cerrahi tedavi yöntemleri kullanılır. Hormon eksikliği gelişen olgulara uygun hormon replasman tedavisi verilmelidir. Hastalar klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak yakın takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bellastella A, Coronella C, Conte M, Bellastella G, Ruocco G, Stile LA, et al. The spectrum of hypophysitis. In: Webb SM, Chanson P, eds. A Decade of HypoCCS: The Changing Face of Pituitary Disease. HypoCCS Series. Vol. 10. 1st ed. Bristol: BioScientifica Ltd; 2008. p.115-27.
2. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev* 2005;26(5):599-614.
3. Ahmed SR, Aiello DP, Page R, Hopper K, Towfighi J, Santen RJ. Necrotizing infundibulohypophysitis: a unique syndrome of diabetes insipidus and hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(6):1499-504.
4. Burt MG, Morey AL, Turner JJ, Pell M, Sheehy JP, Ho KK. Xanthomatous pituitary lesions: a report of two cases and review of the literature. *Pituitary* 2003;6(3):161-8.
5. Gutenberg A, Hans V, Puchner MJ, Kreutzer J, Brück W, Caturegli P, et al. Primary hypophysitis: clinical-pathological correlations. *Eur J Endocrinol* 2006;155(1):101-7.
6. Molitch ME, Gillam MP. Lymphocytic hypophysitis. *Horm Res* 2007;68(Suppl 5):145-50.
7. Shi J, Zhang JM, Wu Q, Chen G, Zhang H, Bo WL. Granulomatous hypophysitis: two case reports and literature review. *J Zhejiang Univ Sci B* 2009;10(7):552-8.
8. Goudie RB, Pinkerton PH. Anterior hypophysitis and Hashimoto's disease in a young woman. *J Pathol Bacteriol* 1962;83:584-5.
9. De Bellis A, Ruocco G, Battaglia M, Conte M, Coronella C, Tirelli G, et al. Immunological and clinical aspects of lymphocytic hypophysitis. *Clin Sci (Lond)* 2008;114(6): 413-21.
10. Rivera JA. Lymphocytic hypophysitis: disease spectrum and approach to diagnosis and therapy. *Pituitary* 2006;9(1):35-45.
11. De Bellis A, Bizzarro A, Bellastella A. Pituitary antibodies and lymphocytic hypophysitis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19(1): 67-84.
12. Lupi I, Broman KW, Tzou SC, Gutenberg A, Martino E, Caturegli P. Novel autoantigens in autoimmune hypophysitis. *Clin Endocrinol* 2008;69(2):269-78.
13. Caturegli P, Lupi I, Landek-Salgado M, Kimura H, Rose NR. Pituitary autoimmunity: 30 years later. *Autoimmun Rev* 2008;7(8):631-7.
14. Kristof RA, Van Roost D, Klingmüller D, Springer W, Schramm J. Lymphocytic hypophysitis: non-invasive diagnosis and treatment by high dose methylprednisolone pulse therapy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(3): 398-402.
15. Selch MT, DeSalles AA, Kelly DF, Frighetto L, Vinters HV, Cabatan-Awang C, et al. Stereotactic radiotherapy for the treatment of lymphocytic hypophysitis. *J Neurosurg* 2003; 99(3):591-6.
16. Ray DK, Yen CP, Vance ML, Laws ER, Lopes B, Sheehan JP. Gamma Knife surgery for lymphocytic hypophysitis. *J Neurosurg* 2010; 112(1):118-21.
17. Laws ER, Vance ML, Jane JA Jr. Hypophysitis. *Pituitary* 2006;9(4):331-3.