



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.4.047>



Мохорт Т.В.¹✉, Лихорад Н.М.², Даниленко Д.А.², Мохорт Е.Г.¹, Дурдыгылыджова Д.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 1-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Гипофизит с проявлениями гипопитуитаризма у пациента с ВИЧ-инфекцией и раком предстательной железы: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Мохорт Т.В., Мохорт Е.Г. – сбор материала, написание текста, редактирование; Лихорад Н.М., Даниленко Д.А., Дурдыгылыджова Д. – сбор материала.

Информированное согласие: пациент подписал информированное согласие.

Подана: 31.08.2024

Принята: 02.12.2024

Контакты: tatsianamokhort@gmail.com

Резюме

Гипофизит включает в себя широкий спектр воспалительных заболеваний, которые приводят к увеличению размеров гипофиза и синдрому компрессии. Это состояние является редкой причиной гипопитуитаризма, патогенез которого до сих пор плохо изучен. Распространенность гипофизита составляет 1 случай на 1 миллион человек. Распознавание новых причин, более широкое использование методов визуализации, а также увеличение количества патологических образцов после операции на гипофизе привели к увеличению заболеваемости гипофизитом. Полифакторность развития гипофизита приобретает особую актуальность в связи с лекарственными, вирусными и соматическими влияниями. Представленное клиническое наблюдение пациента с гипофизитом, развившимся после спленэктомии на фоне ВИЧ-инфекции и метастазирующего рака предстательной железы, оставляет широкое поле для дискуссии по выделению основного этиологического агента. Гипопитуитаризм на фоне гипофизита является состоянием, требующим адекватной заместительной терапии, так как наличие эндокринных дисфункций, особенно надпочечниковой недостаточности, оказывает негативное влияние на качество жизни пациента и определяет высокие риски в стрессовых ситуациях.

Ключевые слова: гипофизит, гипопитуитаризм, надпочечниковая недостаточность, рак предстательной железы, ВИЧ-инфекция

Mokhort T.¹✉, Likhorad N.², Danilenko A.², Mokhort D.¹, Durdygylyjova D.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 1st City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Hypophysitis with Hypopituitarism Manifestations in a Patient with HIV and Prostate Cancer: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Mokhort T., Mokhort A. – material collection, text writing, editing; Likhorad N., Danilenko D., Durdygylyjova D. – material collection.

Informed consent: the patient signed an informed consent.

Submitted: 31.08.2024

Accepted: 02.12.2024

Contacts: tatsianamokhort@gmail.com

Abstract

Hypophysitis includes a wide range of inflammatory diseases leading to increased pituitary gland size and compression syndrome. This condition is a rare cause of hypopituitarism, the pathogenesis of which is still poorly understood. The incidence of hypophysitis is 1 case per 1 million people. Recognizing new causes, more extensive use of imaging techniques, and increased number of pathological specimens after pituitary surgery have led to an increase in hypophysitis diagnoses. The multifactorial nature of hypophysitis becomes of particular relevance due to medicinal, viral, and somatic impacts. The presented clinical case of a patient with hypophysitis occurring after splenectomy against HIV infection and metastatic prostate cancer leaves a wide field for discussion aimed at identifying the main etiologic agent. Hypopituitarism on the background of hypophysitis is a condition requiring adequate replacement therapy, since endocrine dysfunctions, especially adrenal insufficiency, impact negatively patients' quality of life and determine high risks in stressful situations.

Keywords: hypophysitis, hypopituitarism, adrenal insufficiency, prostate cancer, HIV infection

■ ВВЕДЕНИЕ

Гипофизит – это обобщающий термин, который охватывает широкий спектр воспалительных заболеваний, поражающих гипофиз, являющихся редкой причиной гипопитуитаризма, патогенез которого до сих пор плохо изучен. Термин «гипофизит» включает в себя ряд состояний, вызывающих воспаление гипофиза, которое сопровождается увеличением его размеров и компрессией. Различают первичные (идиопатические) и вторичные по отношению к поражениям турецкого седла и параселлярной области, системным заболеваниям или лекарственным препаратам (в основном ингибиторам иммунных контрольных точек). Независимо от этиологии, у пациентов с гипофизитом наблюдаются различные признаки и симптомы, вызванные воспалением гипофиза, которое приводит к тотальному или парциальному гипопитуитаризму, а также сдавлению турецкого седла и параселлярных структур. Первоочередными проявлениями гипофизита являются дефицит адренокортикотропного



гормона (АКТГ) и тиреотропного гормона (ТТГ), что требует активных мер по диагностике и коррекции. Истинная заболеваемость гипофизитом в год неизвестна. Ранее сообщавшиеся данные – 1 случай на 9 миллионов человек [1]. Распознавание новых причин, более широкое использование и сложность визуализации, а также увеличение количества патологических образцов после операции на гипофизе привели к увеличению заболеваемости гипофизитом.

В данной статье мы представляем клиническое наблюдение пациента с гипофизитом, развившимся после спленэктомии на фоне ВИЧ-инфекции и метастазирующего рака предстательной железы.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Т., 57 лет, госпитализирован в отделение эндокринологии для уточнения диагноза (надпочечниковая недостаточность?) и определения тактики лечения. На момент госпитализации пациент предъявлял жалобы на общую слабость, выраженное снижение зрения, шаткость походки, головокружения, нарушение аппетита, тошноту, эпизодическую рвоту, снижение веса с 78 до 68 кг.

При осмотре сознание ясное, состояние психики, настроение спокойное, рост 170 см, вес 68 (ИМТ – 23,5 кг/м²). Кожные покровы, видимые слизистые сухие, чистые, равномерно гиперпигментированы в местах, доступных солнечным лучам, отсутствует растительность на лице, теле. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Пульс 85 уд./мин, ритмичный, АД 105/70–110/60 мм рт. ст., тоны сердца ясные, ритмичные. Со стороны органов пищеварения патологии не выявлено. Стул кашицеобразный, 1 раз в день. Мочеиспускание без особенностей.

Из данных анамнеза известно, что с 2014 г. получает лечение по поводу рака предстательной железы (pT3bN0M0, III стадия) – радикальная простатэктомия в 2014 г. (низкодифференцированная аденокарцинома, сумма Глисона 3+4, с поражением обеих долей, прорастанием капсулы и семенных пузырьков), в 2019 г. хирургическое лечение лимфоидной кисты; дистанционная лучевая терапия на ложе предстательной железы и семенных пузырьков – суммарная очаговая доза (СОД) 66 Гр. Тогда же выявлено прогрессирование процесса (метастаз в тазовом лимфоузле слева) и проведена лимфаденэктомия, прогрессирование патологического процесса продолжилось (выявлены метастазы в тазовых лимфоузлах, костях). 22.11.2019 проведена биорхэктомия и инициирована химиотерапия (6 курсов доцетаксела с 01.06.2020) с частичным эффектом. Продолжилось прогрессирование опухолевого процесса: рост PSA, выявлены метастазы в забрюшинных и общих подвздошных лимфоузлах, поэтому терапия доцетакселом продолжена (7 курсов 05.2023–09.2023). Несмотря на проводимое лечение прогрессирование патологического процесса продолжалось (рост метастазов в общих подвздошных и забрюшинных лимфатических узлах). Проведен повторный курс дистанционной лучевой терапии на тазовые и забрюшинные лимфатические узлы (04–05.2024 СОД 50 Гр).

Также в 2014 г. установлен диагноз: ВИЧ-инфекция, 2-я клиническая стадия, по поводу которого пациент получает долутегравир, ламивудин, тенофовир в течение последних 2 лет (на фоне лечения CD4 – 28%).

Дополнительные данные анамнеза: спленэктомия (после дорожно-транспортного происшествия в 2001 г.) и хирургическое лечение по поводу кишечной непроходимости (2013 г.).

В конце июня 2024 г. появились жалобы на выраженную общую слабость, головные боли, тошноту, рвоту, жидкий стул, снижение зрения, шаткость походки, что повлекло за собой экстренную госпитализацию в неврологический стационар, где на основании клинических проявлений заболевания, осмотра и результатов МРТ выявлено увеличение гипофиза за счет его передней доли (аденогипофиза) с изменением сигнальных характеристик (нерезко выраженная неоднородность структуры на T1- и FLAIR-последовательностях) и невыраженным утолщением воронки гипофиза. Общие размеры гипофиза 15×14×14 мм. После контрастного усиления отмечается невыраженное неравномерное усиление аденогипофиза и воронки. Параселлярные структуры: хиазма, сифоны внутренних сонных артерий, кавернозные синусы, супраселлярная цистерна не изменены) был выставлен диагноз вторичного гипофизита с глазодвигательными нарушениями и цефалгическим синдромом, дисэлектролитными нарушениями (гипохлоремия, гипонатриемия). Оценка функции гормонов гипофиза на этом этапе не была проведена. Пациент был госпитализирован для лечения поверхностного рефлюкс-эзофагита и очаговой эритематозной гастропатии в гастроэнтерологическое отделение, где осмотрен эндокринологом и высказано предположение о наличии надпочечниковой недостаточности.

В течение суток были выполнены профили АКТГ и кортизола (АКТГ 3,26–6,43 пг/мл (РИ 7,2–63,3 пг/мл) и кортизол 53,7–67,3 нмоль/л (РИ 79–536 нмоль/мл). Параллельно исследованы Т4 свободный 7,92 ммоль/л (РИ 9,01–19,05 ммоль/л), ТТГ 0,76 мкМЕ/мл (РИ 0,27–4,2 мМЕ/мл), ЛГ 0,33 мЕд/л (РИ 0,8–8,4 мМЕ/мл), ФСГ 4,95 (РИ 1,37–13,58 мЕд/мл), в связи с проведенной биорхэктомией и наличием противопоказаний для заместительной терапии тестостероном уровень тестостерона не исследовали. Гликемический профиль позволил выявить эпизоды низких уровней гликемии (2,45; 3,76 ммоль/л). Электролитных нарушений выявлено не было.

В результате был установлен эндокринологический диагноз: пангипопитуитаризм: вторичная надпочечниковая недостаточность, вторичный гипотиреоз, сочетание вторичного и первичного гипогонадизма на фоне гипофизита.

После установления диагноза была начата заместительная терапия вторичной надпочечниковой недостаточности глюкокортикоидами (гидрокортизон 20 мг утром и 10 мг вечером). Через 3 дня от начала терапии глюкокортикоидами инициировали терапию левотироксином натрия (50 мкг утром натоцак). Лечение препаратами тестостерона не рассматривалось в связи с наличием прогрессирующего рака предстательной железы.

Через неделю общее состояние пациента существенно улучшилось: исчезли выраженная слабость, головокружения и головные боли, восстановились зрение и аппетит, стабилизировалось артериальное давление (120/70–125/70 мм рт. ст.), нормализовались уровни гликемии.

Было запланировано проведение контрольной МРТ, но пациент отказался в связи с плановым проведением позитронно-эмиссионной томографии с 18F-PSMA-1007, показанной для оценки прогрессии рака предстательной железы. Заключение: ПЭТ/КТ-картина появления множественных PSMA-активных очагов в динамике от 29.02.24: в костях скелета, внутригрудных лимфоузлах, гипофизе; PSMA-негативных очагов в обеих долях печени, метакронный опухолевый процесс (лимфома?), прогрессирующее основное заболевание (?), требуется морфологическая верификация (оптимальна трепанобиопсия печени). Сохраняются PSMA-активные mts в левых общих



подвздошных л/узлах. Изменения в легких в пользу лимфангита. Пациент консультирован онкологом и совместно сформулирован окончательный диагноз: пангипопитуитаризм: вторичная надпочечниковая недостаточность, вторичный гипотиреоз, сочетание вторичного и первичного гипогонадизма на фоне гипофизита и метастаза рака предстательной железы в гипофиз. Кардиомиопатия дисметаболическая. Киста правой почки. Состояние после спленэктомии. Полифакторная анемия легкой степени тяжести. ВИЧ-инфекция, клиническая стадия, вирусная нагрузка CD4 – 28%). Рак предстательной железы pT3bN0M0 III стадия. Прогрессирование: метастазы в костях скелета, внутригрудных лимфоузлах, гипофизе. Susp. метастазы в печени, 2-я клиническая группа.

Пациент выписан из отделения эндокринологии в стабильном состоянии компенсированной надпочечниковой недостаточности с рекомендациями продолжить постоянный прием гидрокортизона (20 мг утром) и левотироксина натрия (50 мкг утром натощак) и дальнейшее лечение у онкологов.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Выделяют первичную форму заболевания, которая возникает вследствие аутоиммунного поражения гипофиза, и вторичную – развивающуюся вследствие системного процесса при саркоидозе, гемохроматозе, гранулематозе Вегенера, болезни Такаюсу, гистиоцитозе Лангерганса, сифилисе, туберкулезе, кисте кармана Ратке [2]. За последнее десятилетие произошли существенные диагностические успехи и возросли знания по проблеме гипофизита. Диапазон заболеваний, вызывающих гипофизит, пополнили новые причины: заболевание, связанное с иммуноглобулином G4 (IgG4), гипофизит, вызванный иммунотерапией, и паранеопластический гипофизарно-направленный аутоиммунитет [3]. Пандемия коронавирусной инфекции продемонстрировала потенциал вируса SARS-CoV-2 в развитии посткоронавирусного лимфоцитарного гипофизита и возможность манифестации гипофизита после вакцинации против SARS-CoV-2 [4–6]. Обратимый или необратимый гипофизит может быть редким побочным эффектом после лечения ингибиторами иммунных контрольных точек (ипилимумаб, пембролизумаб, ниволумаб), интерфероном- α , комбинированной терапии интерфероном- α /рибавирином, моноклональным антителом против интерлейкина-12 и -23, устекинумабом [7, 8]. Гипофизит, возникающий после лечения ингибиторами иммунных контрольных точек, представляет собой отдельную проблему. Ипилимумаб, моноклональное антитело против цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA-4), является препаратом, который был сильнее связан с этим иммунологически обусловленным нежелательным явлением. Общая частота гипофизита составляет 12% у пациентов, получавших лечение антителами против CTLA-4, и 0,5% у пациентов, получавших лечение антителами против запрограммированной смерти 1 (PD1) [9–12]. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) может оказывать воздействие на функцию гипофиза и вызывать развитие гипофизита, апоплексии гипофиза или лимфомы [13]. Хорошо известно, что ВИЧ считается фактором риска для нескольких видов рака, включая СПИД-определяющие виды рака, такие как саркома Капоши, инвазивный рак шейки матки, первичные лимфомы центральной нервной системы и неходжкинская лимфома. Кроме того, антиретровирусная терапия может оказывать отрицательное воздействие на функцию гипофиза. При этом различные комбинации антиретровирусных препаратов, с одной стороны,

позволяют контролировать течение ВИЧ-инфекций, а с другой стороны, их использование ассоциировано с рядом нежелательных явлений, обусловленных этой терапией. Одним из них является синдром восстановления иммунитета или синдром иммунной перестройки (синдром реконструкции иммунной системы, воспалительный синдром иммунной перестройки и др.). Спектр аутоиммунных заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией, оказался достаточно широким и включает поражение легких (саркоидоз), щитовидной железы (болезнь Грейвса), печени (аутоиммунный гепатит), соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, узелковый полиартериит и другие типы васкулита, антифосфолипидный синдром) или кроветворной системы (аутоиммунные цитопении). К наиболее частым неинфекционным проявлениям данного синдрома относятся болезнь Грейвса, саркоидоз, системная красная волчанка, полимиозит и другие заболевания [14–17]. И наконец, следует понимать, что различные коинфекции и коморбидные состояния добавляют разнообразия в клинические проявления и естественное течение заболевания [18].

Первичный гипофизит может проявляться в 5 гистологических вариантах: лимфоцитарный, гранулематозный, ксантоматозный, связанный с IgG4 и некротизирующий. Лимфоцитарный гипофизит – наиболее распространенная форма, которая относится к аутоиммунным заболеваниям и чаще наблюдается у женщин во время беременности или после родов. Все формы первичного гипофизита отчетливо устанавливаются по результатам гистопатологических исследований биопсии гипофиза, однако биопсия гипофиза – инвазивная процедура, поэтому в реальной практике могут быть использованы другие клинические критерии. Кроме того, точная классификация иногда невозможна из-за перекрытия патологических признаков [19]. Визуализационные методы, в частности магнитно-резонансная томография (МРТ), являются важнейшими при дифференциальной диагностике гипофизита с аденомами гипофиза и другими локальными процессами, включая распространенные аденомы гипофиза и редкие метастазы в гипофиз.

Классически гипофизит проявляется симптомами, связанными с недостаточностью гипофиза, с головными болями или без них, а также с изменениями зрения, связанными с массовым эффектом увеличенного гипофиза и инфундибулума. Примерно половина пациентов с первичным гипофизитом жалуются на головные боли, а от 10 до 30% – на нарушения зрения, связанные с масс-эффектом [20–23]. В реальной клинической практике гипофизит устанавливается методом исключения опухолей, кисты кармана Ратке, метастазов, герминомы при наличии объемного увеличения гипофиза, сопровождающегося проявлениями гипопитуитаризма (парциального или тотального), и выявления потенциального фактора, вызывающего развитие патологии [23]. В соответствии с анатомическим строением гипофиза выделяют поражение передней доли гипофиза, инфундибулонейрогипофизит (поражение воронки и задней доли гипофиза), пангипофизит (поражение всего гипофиза), что оказывает влияние на симптоматику гормональной недостаточности.

Основой лечения пациентов с гипофизитом является компенсация гипофизарной недостаточности. Однако в исключительных случаях при возникновении симптомов компрессии и риска потери зрения применяют высокие дозы глюкокортикоидов, что, как правило, дает превосходный первоначальный ответ, хотя и рецидивы являются частым явлением [24].



Гипофизит чаще всего затрагивает переднюю долю гипофиза и сопровождается упорными головными болями, нарушениями зрения из-за компрессии хиазмы и симптомами гипокортизолизма, представляющего большой риск при несвоевременной инициации лечения. Также может быть нарушена секреция ТТГ, гонадотропинов, гормона роста. Сдавление стебля гипофиза может привести к гиперпролактинемии. Реже в патологический процесс вовлекается задняя доля гипофиза.

При оценке данного клинического случая важно обратить внимание на следующие факты:

1. Спленэктомия. Селезенка играет важную роль в поддержании гомеостаза популяции периферических иммунокомпетентных клеток, их цитокинпродуцирующей функции, фагоцитарной активности гранулоцитов, а также обеспечивает элиминацию низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов из периферической крови, поэтому спленэктомия является серьезной иммунокомпрометирующей операцией, приводящей к развитию вторичного индуцированного иммунодефицита, проявляющегося цитокиновой дисрегуляцией, нарушением функционирования клеточной, гуморальной и фагоцитарной систем иммунитета [25, 26].
2. ВИЧ-инфекция и антиретровирусная терапия могут оказывать отрицательное прямое воздействие на функцию гипофиза и синдром иммунной перестройки, сопровождающийся развитием аутоиммунной патологии. Провести дифференциальный диагноз в данной ситуации не представляется возможным, однако нарушения зрения, имевшие место при ухудшении состояния и купировавшиеся после начала терапии гидрокортизоном, свидетельствуют в пользу гипофизита.
3. Прогрессирующий рак предстательной железы и проведенная химиотерапия не могли вызвать развитие гипофизита, но выявление метастаза в гипофиз является фактором, который мог усугубить проявления гипофизита в результате увеличения его размеров.
4. Классификация формы гипофизита (первичный или вторичный) – с учетом наличия в анамнезе ВИЧ-инфекции, скорее проходит думать о первичном генезе заболевания в результате аутоиммунного поражения непосредственно гипофиза, а не о вторичной форме, возникающей вследствие наличия системного аутоиммунного заболевания. В то же время этот вопрос носит риторический характер, так как, с одной стороны, окончательный диагноз может быть верифицирован только после проведения биопсии и морфологического исследования, а с другой – уточнение генеза заболевания в данном конкретном случае не оказывает влияния на лечебную тактику.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае заболевание манифестировало с проявлений надпочечниковой недостаточности и нарушений зрения на фоне гипогонадизма, обусловленного биорхэктомией. Данный случай иллюстрирует потенциальную многофакторность поражения гипофиза и диктует необходимость внимательного отношения к данным анамнеза для трактовки клинических проявлений и определения тактики лечения. Гипопитуитаризм на фоне гипофизита является состоянием, требующим адекватной заместительной терапии, так как наличие эндокринных дисфункций, особенно надпочечниковой недостаточности, оказывает негативное влияние на качество жизни пациента и определяет высокие риски в стрессовых ситуациях.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, et al. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev.* 2005;26(5):599–614.
2. Kluczyński Ł, Gilis-Januszewska A, Rogoziński D, et al. Hypophysitis – new insights into diagnosis and treatment. *Endokrynol Pol.* 2019;70(3):260–269.
3. Langlois F, Varlamov EV, Flesteriu M. Hypophysitis, the Growing Spectrum of a Rare Pituitary Disease. *JCEM.* 2022;107(1):10–28.
4. Kyo C, Kobayashi T, Iwama S, et al. A case of hypophysitis after COVID-19 vaccination with a detection of anti-pituitary antibody, with review of literature. *Endocr J.* 2024;71(8):799–807.
5. Morita S, Tsuji T, Kishimoto S, Uraki S, Takeshima K, et al. Isolated ACTH deficiency following immunization with the BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine: a case report. *BMC Endocr Disord.* 2022;22:85.
6. Ankireddyapalli AR, Chow LS, Radulescu A, et al. A Case of Hypophysitis Associated With SARS-CoV-2 Vaccination. *AACE Clin Case Rep.* 2022;8(5):204–209.
7. Tebben PJ, Atkinson JL, Scheithauer BW, Erickson D. Granulomatous adenohypophysitis after interferon and ribavirin therapy. *Endocr Pract.* 2007;13(2):169–175.
8. Ramos-Levi AM, Gargallo M, Serrano-Somavilla A et al Hypophysitis following Treatment with Ustekinumab: Radiological and Pathological Findings. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:83.
9. Sakane N, Yoshida T, Yoshioka K, et al. Reversible hypopituitarism after interferonalfa therapy. *Lancet.* 1995;345(8960):1305.
10. Zhai Y, Ye X, Hu F, et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: a real-world study leveraging US Food and Drug Administration adverse events reporting system. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):286.
11. Sato K, Mano T, Iwata A, Toda T. Neurological and related adverse events in immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study from the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J Neurooncol.* 2019;145(1):1–9.
12. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):173–182.
13. Faje A, Reynolds K, Zubiri L, et al. Hypophysitis secondary to nivolumab and pembrolizumab is a clinical entity distinct from ipilimumab-associated hypophysitis. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(3):211–219.
14. Youssef J, Sadera R, Mital D, Ahmed MH. HIV and the Pituitary Gland: Clinical and Biochemical Presentations. *J Lab Physicians.* 2021;13(1):84–90.
15. Roszkiewicz J, Smolewska E. Kaleidoscope of autoimmune diseases in HIV infection. *Rheumatol Int.* 2016;36(11):1481–1491.
16. Chen F, Day SL, Metcalfe RA, et al. Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(2):98–106.
17. Jubault V, Penfornis A, Schillo F, et al. Sequential occurrence of thyroid autoantibodies and Graves' disease after immune restoration in severely immunocompromised human immunodeficiency virus 1-infected patients. *JCEM.* 2000;85(11):4254–4257.
18. Alves R, França M. Subacute Hypophysitis with Panhypopituitarism as First Presentation of HIV and Syphilis Coinfection. *Case Rep Infect Dis.* 2017;2017:1489210.
19. Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Verbalis JG, Koch CA. Hypophysitis: an update on the novel forms, diagnosis and management of disorders of pituitary inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(6):101371.
20. Amereller F, Küppers AM, Schilbach K, et al. Clinical characteristics of primary hypophysitis: a single centre series of 60 cases. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021;129(3):234–240.
21. Korkmaz OP, Sahin S, Ozkaya HM, et al. Primary hypophysitis: experience of a single tertiary center. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021;129(1):14–21.
22. Krishnappa B, Shah R, Sarathi V, et al. Early pulse glucocorticoid therapy and improved hormonal outcomes in primary hypophysitis. *Neuroendocrinology.* Published online March 2021. doi: 10.1159/000516006
23. Vorontsov A.V., Babaeva D.M., Vladimirova V.P., Dubovitskaya T.A., Gavrilova A.O., Belaya Zh.E., Mokrysheva N.G. Clinical and radiological diagnosis of hypophysitis: a review of literature and own data. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(2):16–33.
24. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1688–1699.
25. Pavlova I.E. Features of the functioning of the immune system after splenectomy in patients with diseases of the blood system and spleen injuries (PhD Theses). 14.00.29, 14.00.36. St. Petersburg; 2007. 42 p.
26. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. *Br J Haematol.* 2011;155:308.