

## Hipopituitarismo: Diagnóstico

*Autoria: Sociedade Brasileira de  
Endocrinologia e Metabologia  
Sociedade Brasileira de Clínica Médica*

---

**Elaboração Final:** 26 de junho de 2006

**Participantes:** Portes ES, Maccagnan P, Vieira TCA, Ribeiro SR

---

---

*O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

## **DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:**

Revisão de literatura e consensos.

## **GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:**

**A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

**B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

**C:** Relatos de casos (estudos não controlados).

**D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## **OBJETIVO:**

Fornecer orientações sobre diagnóstico do hipopituitarismo.

## **CONFLITO DE INTERESSE:**

Nenhum conflito de interesse declarado.

## INTRODUÇÃO

A hipófise é uma glândula formada por vários tipos celulares, cujos produtos de secreção estimulam outras glândulas endócrinas periféricas a sintetizar e secretar hormônios envolvidos em funções diversas, como crescimento, desenvolvimento neuropsicomotor, maturação sexual, fertilidade, controle do gasto energético, regulação do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, manutenção do balanço hidroeletrolítico. A secreção hormonal hipofisária é regulada por hormônios hipotalâmicos e pelos hormônios produzidos pelas glândulas endócrinas periféricas<sup>1</sup>(D).

A região anterior da hipófise, ou adenohipófise, de origem ectodérmica, produz o hormônio do crescimento (GH), as gonadotrofinas (LH e FSH), o hormônio estimulador da tireóide (TSH), o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e a prolactina (PRL). A região posterior, ou neurohipófise, de origem neural, produz o hormônio antidiurético (ADH) e a ocitocina<sup>1</sup>(D).

A deficiência na produção ou na ação de qualquer um dos hormônios da adenohipófise é denominada hipopituitarismo. Quando ocorre deficiência de mais de um hormônio, denominamos panhipopituitarismo.

## Causas de Hipopituitarismo<sup>2</sup>(D):

### Tumores

Adenomas hipofisários  
Craniofaringeomas  
Meningeomas  
Gliomas  
Cordomas  
Pinealomas  
Metástases (câncer de pulmão, mama, etc)

### Outras lesões compressivas ou mecânicas

Aneurismas da artéria carótida  
Cistos de hipófise ou hipotálamo  
Cirurgia prévia da região hipofisária  
Traumatismo crânio-encefálico  
Sela vazia

### Necrose e/ou Infarto

Síndrome de Sheehan  
Apoplexia hipofisária

### Auto-imunidade

Hipofisite linfocítica

### Lesões infiltrativas

Histiocitose X  
Sarcoidose  
Hemocromatose

### Infecções

Meningoencefalites  
Tuberculose  
Sífilis  
Abscessos

### Genética

Mutação do receptor GHRH  
Mutação isolada no gene do GH  
Mutação nos genes dos fatores de transcrição hipofisários (Pit1, Prop1, Rpx, Lhx3, Lhx4, etc)

### Outras

Radioterapia  
Hipopituitarismo familiar  
Síndrome de Kallmann  
Idiopático

Os sintomas do hipopituitarismo são variáveis e dependem de qual ou quais setores celulares foram acometidos, intensidade da deficiência hormonal, tempo desde o início desta afecção, e da idade do paciente. Uma história clínica detalhada, associada a exame clínico apropriado e a avaliação laboratorial e de imagem direcionadas, conduz ao diagnóstico e, provavelmente, à etiologia<sup>2</sup>(D).

O diagnóstico do hipopituitarismo deve ser estabelecido a fim de iniciar o tratamento clínico,

pois os portadores de hipopituitarismo apresentam maior mortalidade, quando comparados à população geral, principalmente quando não recebem reposição hormonal adequada<sup>3</sup>(B).

A deficiência de ADH, levando ao quadro clínico de *diabetes insipidus*, é menos freqüente do que as deficiências de hormônios da hipófise anterior. Esta deficiência ocorre mais em tumores que acometem o hipotálamo e/ou a haste hipofisária, sendo rara nos adenomas hipofisários<sup>4</sup>(C).

Discutiremos, a seguir, o diagnóstico das deficiências hormonais de cada setor da adenohipófise, em ordem de prevalência, observando que elas podem ocorrer de forma isolada ou associada.

## DEFICIÊNCIA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

A deficiência do hormônio do crescimento (DGH) é a deficiência adenohipofisária mais freqüente, nos portadores de doenças hipotálamo-hipofisárias. A prevalência de DGH, nestes pacientes, aumenta de acordo com o número de deficiências hormonais associadas. Está presente em 45% dos pacientes com única deficiência hormonal e em 100% dos pacientes com dois ou mais setores comprometidos<sup>5</sup>(D).

### DGH EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

São consideradas suspeitas de serem portadoras de DGH as crianças com estatura abaixo de 3 desvios-padrão; ou com estatura abaixo de 2 desvios-padrão associada à velocidade de crescimento menor que 2 desvios-padrão; ou criança abaixo de 1,5 desvio-padrão com velocidade de crescimento menor que 1,5 desvio-padrão por 2 anos consecutivos, sempre comparados à altura média e à velocidade de crescimento média para a sua idade e sexo; ou as portadoras de lesões ou traumas na região hipotalâmica hipofisária<sup>6</sup>(D).

A presença de DGH no período neonatal, habitualmente, vem acompanhada de hipoglicemia, icterícia conjugada prolongada, microfalus e/ou nistagmo. A obesidade truncal, fronte olímpica, nariz em sela e voz aguda, que são características da DGH, podem estar presentes. A história de parto traumático, consanguinidade e outro membro da família afe-

tado, defeitos de linha média e presença de outras deficiências hormonais, também devem levantar a hipótese de DGH<sup>7</sup>(B).

### Diagnóstico da DGH

- Exames laboratoriais
  - IGF-1 (*Insulin-like growth factor-1*) e IGFBP-3 (*Insulin-like growth factor binding protein -3*)

Os níveis séricos de IGF-1 e de IGFBP-3 estão normalmente baixos na criança com DGH, porém, também estão reduzidos em crianças portadoras de retardo constitucional do crescimento e desenvolvimento, e nas portadoras de doenças crônicas. Por isto, devemos considerar o estado nutricional, as doenças associadas, a idade óssea e estadió puberal na interpretação dos níveis séricos destes peptídeos, principalmente do IGF-1. Quando estão abaixo do segundo desvio-padrão para o sexo, estadió puberal e idade óssea, são altamente sugestivos de DGH, principalmente em portadores de doença hipotalâmica hipofisária<sup>8</sup>(B).

- GH basal

O GH sérico basal normalmente é baixo ou indetectável e sua dosagem não contribui para o diagnóstico de DGH. Somente terá valor diagnóstico quando estiver elevado, como na síndrome de resistência ao GH, condição muito rara<sup>9</sup>(C). Não deve ser dosado isoladamente.

- Testes de estímulos para liberação do GH

Embora pouco reprodutíveis e tenham valores de corte arbitrários, ainda fazem parte do arsenal de exames para avaliar o paciente com suspeita de DGH<sup>10</sup>(B).

A hipoglicemia (glicemia < 40 mg/dl) induzida por infusão endovenosa de insulina na dose 0,05 a 0,1 U por kg de peso é considerada “padrão-ouro” no diagnóstico de DGH. A necessidade de supervisão médica e o risco de hipoglicemia grave fazem com que outros testes de estímulo sejam empregados como “*screening*” para DGH, dentre eles: Clonidina (0,1 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea, via oral), Glucagon (0,03 mg/kg, dose máxima de 1 mg, via intramuscular) e GHRH (1 µg/kg, via endovenosa). Devido ao elevado número de falsos positivos, dois testes devem ser utilizados para confirmação diagnóstica da DGH. Devido ao alto grau de falso positivo, o teste do exercício não tem sido mais utilizado<sup>11</sup>(C).

O nível de corte do pico de elevação de GH após o estímulo varia de acordo com o ensaio empregado para dosagem de GH. Será considerado portador de DGH, a criança ou adolescente que apresentar GH inferior a 5 µg/L<sup>12</sup>(D) e o adulto que apresentar GH inferior 3 µg/L, em pelo menos dois testes de estímulo<sup>5</sup>(D).

Com o uso de novos ensaios imunométricos para dosagem de GH, tem se proposto um nível de corte mais baixo, com alguns estudos sugerindo que, quando o nível máximo de GH após estímulo não ultrapassa 3 µg/L, o diagnóstico de DGH torna-se mais provável<sup>13</sup>(B).

- Exames de imagem

- Idade Óssea

A idade óssea está atrasada nos portadores de DGH de longa evolução<sup>12</sup>(D).

- Ressonância Magnética (RM)

O paciente com DGH, normalmente, apresenta alteração anatômica da região hipotalâmica hipofisária (tumor, lesão da haste hipofisária, neurohipófise ectópica, adenohipófise diminuída). A ausência de alteração no exame, em paciente sem outra deficiência hormonal, torna improvável esta deficiência<sup>14,15</sup>(B). Para complementação do diagnóstico etiológico da DGH, considerar o estudo molecular nas seguintes situações: pacientes com história de consangüinidade ou parente comprovadamente afetado, RM normal ou adenohipófise hipoplásica, portadores de outras deficiências hormonais associadas.

## DGH EM ADULTOS

A deficiência do GH é também a deficiência hipofisária mais freqüente entre os adultos. Os sinais e sintomas de DGH são inespecíficos e devem ser valorizados apenas nos pacientes que têm alta probabilidade para DGH. Entre os sintomas temos fadiga fácil, distúrbios do sono, depressão, ansiedade e labilidade emocional. Existe alteração da composição corporal, com aumento da massa gorda e perda de massa magra, além de perda da massa óssea<sup>5</sup>(D).

O diagnóstico deve ser pensado em paciente com doença hipotalâmica hipofisária que apresente outras deficiências hormonais, ou paciente com diagnóstico de DGH na infância. Neste paciente, a dosagem de IGF-1 pode dar o diagnóstico quando vier abaixo dos níveis normais para faixa etária. Quando necessário, o teste de estímulo de GH pode ser realizado. Utilizar o ITT e, se necessário, o teste do Glucagon. Será considerado deficiente de GH o paciente que não elevar o GH acima de 3 µg/L nestes testes. Em adultos, o teste da clonidina não deve ser realizado<sup>5</sup>(D).

## Quadro Laboratorial

Colesterol total, LDL e triglicérides aumentados, com diminuição do HDL. Aumento dos fatores trombogênicos, como o fibrinogênio e o PAI-1, aumentando o risco de doenças cardiovasculares.

## DEFICIÊNCIA DOS HORMÔNIOS GONADOTRÓFICOS (LH E FSH)

A deficiência gonadotrófica, ou hipogonadismo hipogonadotrófico (HH), pode ocorrer isoladamente ou associada a outras deficiências hormonais. Diversas mutações genéticas isoladas ou associadas estão entre as principais causas do HH<sup>16,17</sup>(D).

## QUADRO CLÍNICO

A deficiência de gonadotrofinas (LH, FSH) causa diminuição da produção de esteróides sexuais pelas gônadas. A expressão clínica desta deficiência está relacionada ao sexo e à idade na qual a deficiência se estabelece<sup>2</sup>(D).

### Crianças

Ausência de desenvolvimento puberal, atraso na maturação óssea e, nos meninos, micropênis e criptorquidia<sup>2</sup>(D).

### Adultos

- Sexo Feminino: Amenorréia, diminuição da libido, dispareunia, atrofia mamária, infertilidade, distúrbios do sono, perda de massa muscular e óssea, hiperlipemia<sup>2</sup>(D).
- Sexo Masculino: Diminuição da libido, impotência, infertilidade, hiperlipemia, distúrbios do sono, perda de massa muscular e óssea, depressão e anemia<sup>18</sup>(D).

O uso de medicamentos, ou situações clínicas que predisõem a hiperprolactinemia, doenças consuptivas agudas ou crônicas, atividade física exacerbada, anorexia nervosa e uso recente de esteróide sexual devem ser descartados como causa de HH<sup>19</sup>(D).

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Baixo nível sérico de estradiol, na mulher, e de testosterona, no homem, associados a nível inapropriadamente baixo de LH e FSH<sup>20</sup>(D).

A dosagem de testosterona total pode estar abaixo do valor normal por influência da concentração sérica da globulina transportadora de esteróides sexuais (SHBG), a qual está freqüentemente reduzida na obesidade, na resistência insulínica, no hipotireoidismo e na acromegalia. Nessas circunstâncias, o ideal é determinar a concentração de SHBG por radioimunoensaio e calcular a fração livre de testosterona no soro, a qual reflete mais precisamente a fração biologicamente ativa desse hormônio<sup>21</sup>(B).

Nos indivíduos sem lesão anatômica identificável ou doença que justifique o HH, a reserva secretória de gonadotrofinas pode ser avaliada após estímulo com clomifeno (antagonista competitivo do receptor de estrógeno ou GnRH)<sup>22</sup>(C).

O padrão-ouro para avaliação da secreção de gonadotrofinas é o teste de estímulo com infusão endovenosa de GnRH ou análogos sintéticos de GnRH. No HH, a resposta das gonadotrofinas, sobretudo do LH, encontra-se diminuída, podendo, entretanto, ser normal no HH adquirido por lesão hipotalâmica. Portan-

to, a diferenciação, por este teste, entre a etiologia hipotalâmica ou hipofisária nem sempre é possível<sup>23,24</sup>(B).

## **DEFICIÊNCIA DO HORMÔNIO TIREOTRÓFICO (TSH)**

A deficiência tireotrófica (ou hipotireoidismo central) é causada por redução da capacidade de produção de TSH pelos tireotrófos hipofisários (hipotireoidismo secundário) ou pela redução da secreção do hormônio regulador de tireotrofina (TRH) pelo hipotálamo (hipotireoidismo terciário). Normalmente, a deficiência tireotrófica está associada a deficiências de outros hormônios hipofisários<sup>2</sup>(D). Quando isolada, normalmente está associada a mutações na cadeia  $\beta$  do TSH ou no receptor do TRH<sup>25</sup>(D).

O quadro clínico é semelhante ao do hipotireoidismo primário, porém a associação com outras deficiências hormonais modifica o quadro clínico típico do hipotireoidismo<sup>26</sup>(B). Os sintomas mais frequentemente relatados pelos portadores de deficiência tireotrófica são: fadiga, bradipsiquismo, sonolência, indisposição, intolerância ao frio, pele ressecada, constipação, rouquidão, ganho de peso e anemia, além de parada de crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor nas crianças<sup>26</sup>(B)<sup>27</sup>(D).

## **DIAGNÓSTICO LABORATORIAL<sup>26,28,29</sup>(B)**

### **T4 livre sérico**

Baixo ou no limite inferior da normalidade (principalmente quando existem outras deficiências hormonais associadas).

### **TSH**

Pode estar normal, baixo ou mesmo discretamente elevado.

### **Teste de estímulo com TRH para liberação de TSH**

Pouco contribui para a elucidação diagnóstica, pois sua resposta é muito variável. Não deve ser realizado.

## **DEFICIÊNCIA DO HORMÔNIO ADRENOCORTICOTRÓFICO (ACTH)**

A deficiência de ACTH ocorre habitualmente associada a outras deficiências hormonais, embora possa ocorrer isoladamente por alteração no gene do hormônio liberador de ACTH (CRH)<sup>30</sup>(C) ou após hipofisite autoimune<sup>31,32</sup>(C).

Na hipófise, as células produtoras de ACTH estão entre as mais resistentes, sendo uma das últimas a terem sua função comprometida quando da presença de tumores, traumas (cirúrgicos ou não) e radioterapia nesta região. Entretanto, isto não impede que esta deficiência ocorra precocemente<sup>33</sup>(C).

Os principais sinais e sintomas que sugerem a deficiência de ACTH são: anorexia, náuseas, vômitos, perda de peso, astenia, cefaléia, dor abdominal, hipotensão postural, palidez cutânea, hipopigmentação da aréola mamária, diminuição de pelos axilares e pubianos. Hiponatremia com potássio sérico normal. Este quadro pode ser desencadeado ou agravado em situações de estresse agudo (trauma ou infecção)<sup>34</sup>(D).

Em todo paciente que apresente estes sintomas, principalmente quando associados à lesão da região hipotalâmica hipofisária, devemos descartar a possibilidade de hipocortisolismo secundário à insuficiência de ACTH, pela alta taxa de mortalidade associadas a esta deficiência<sup>34</sup>(D).

## DIAGNÓSTICO

Cortisol sérico pela manhã (geralmente às 8h)

- Quando  $< 4 \mu\text{g/dl}$ , praticamente confirma a deficiência de glicocorticóide;
- Quando  $> 17 \mu\text{g/dl}$ , praticamente descarta esta possibilidade;
- Valores entre 4 e  $17 \mu\text{g/dl}$  requerem teste de estímulo para avaliar a integridade do setor corticotrófico<sup>35</sup>(B).

## Testes de estímulo do ACTH

- Teste Tolerância à Insulina (ITT)  
O teste do ITT (metodologia semelhante

ao teste para liberação de GH) tem por objetivo provocar um estresse (hipoglicemia) e observar se ocorre elevação do cortisol sérico. O nível da glicemia sérica para validar o teste deve ser menor que  $40 \text{ mg/dl}$ . A integridade do eixo é confirmada quando o cortisol sérico ultrapassa a concentração de  $18 \mu\text{g/dl}$ , descartando a insuficiência adrenal<sup>35,36</sup>(B)<sup>37</sup>(D).

- Teste da Cortrosina

O teste da cortrosina com baixa ( $1 \mu\text{g}$ ) ou alta ( $250 \mu\text{g}$ ) dose é indicado quando existe contra-indicação ao ITT (cardiopatia, epilepsia, alteração nível de consciência). O padrão de resposta esperado é semelhante ao do ITT, com pico de resposta do cortisol aos 30 minutos após infusão endovenosa<sup>38,39</sup>(A)<sup>40</sup>(B).

## REFERÊNCIAS

1. Kacsoh B. The hypothalamohypophyseal system. In: Kacsoh B, ed. Endocrine physiology. New York:McGraw-Hill;2000. p.251-306.
2. Abboud CF. Anterior pituitary failure. In: Melmed S, ed. The pituitary. New York:Blackwell;2002. p.349-401.
3. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. Lancet 2001;357:425-31.
4. Wang LC, Cohen ME, Duffner PK. Etiologies of central diabetes insipidus in children. Pediatr Neurol 1994;11:273-7.
5. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:379-81.
6. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. Williams textbook of endocrinology. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia:Saunders;2003. p.1003-114.
7. Albertsson-Wikland K, Niklasson A, Karlberg P. Birth data for patients who later develop growth hormone deficiency: preliminary analysis of a national register. The Executive Scientific Committee of the Kabi International Growth Study and the Swedish Paediatric Study Group for Growth Hormone Treatment. Acta Paediatr Scand Suppl 1990;370:115-21.
8. Attie KM, Julius JR, Stoppani C, Rundle AC. National Cooperative Growth Study substudy VI: the clinical utility of growth-hormone-binding protein, insulin-like growth factor I, and insulin-like growth factor-binding protein 3 measurements. J Pediatr 1997;131(1 Pt 2):S56-60.
9. Rosenfeld RG, Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J. Growth hormone (GH) insensitivity due to primary GH receptor deficiency. Endocr Rev 1994;15:369-90.
10. Cacciari E, Tassoni P, Cicognani A, Pirazzoli P, Salardi S, Balsamo A, et al. Value and limits of pharmacological and physiological tests to diagnose growth hormone (GH) deficiency and predict therapy response: first and second retesting during replacement therapy of patients defined as GH deficient. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1663-9.
11. Carel JC, Tresca JP, Letrait M, Chaussain JL, Lebouc Y, Job JC, et al. Growth hormone testing for the diagnosis of growth hormone deficiency in childhood: a population register-based study. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:2127-21.
12. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and

- treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3990-3.
13. Mauras N, Walton P, Nicar M, Welch S, Rogol AD. Growth hormone stimulation testing in both short and normal statured children: use of an immunofunctional assay. *Pediatr Res* 2000;48:614-8.
  14. Tillmann V, Tang VW, Price DA, Hughes DG, Wright NB, Clayton PE. Magnetic resonance imaging of the hypothalamic-pituitary axis in the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1577-83.
  15. Kemp SF, Alter CA, Dana K, Baptista J, Blethen SL. Use of magnetic resonance imaging in short stature: data from National Cooperative Growth Study (NCGS) Substudy 8. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(suppl 2):675-9.
  16. Wu W, Cogan JD, Pfaffle RW, Dasen JS, Frisch H, O'Connell SM, et al. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 1998;18:147-9.
  17. Kalantaridou SN, Chrousos GP. Clinical review 148: monogenic disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2481-94.
  18. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004;350:482-92.
  19. Warren MP, Fried JL. Hypothalamic amenorrhea. The effects of environmental stresses on the reproductive system: a central effect of the central nervous system. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:611-29.
  20. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients - 2002 update. *Endocr Pract* 2002;8:440-56.
  21. Tsai EC, Matsumoto AM, Fujimoto WY, Boyko EJ. Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance: influence of sex hormone-binding globulin and body fat. *Diabetes Care* 2004;27:861-8.
  22. Snoep MC, de Lange WE, Sluiter WJ, Doorenbos H. Differential response of serum LH in hypogonadotropic hypogonadism and delayed puberty to LH-RH stimulation before and after clomiphene citrate administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;44:603-6.
  23. Degros V, Cortet-Rudelli C, Soudan B, Dewailly D. The human chorionic gonadotropin test is more powerful than the gonadotropin-releasing hormone agonist test to discriminate male isolated hypogonadotropic hypogonadism from constitutional delayed puberty. *Eur J Endocrinol* 2003;149:23-9.
  24. Kauschansky A, Dickerman Z, Phillip M, Weintrob N, Strich D. Use of GnRH

- agonist and human chorionic gonadotrophin tests for differentiating constitutional delayed puberty from gonadotrophin deficiency in boys. *Clin Endocrinol* 2002;56:603-7.
25. Collu R. Genetic aspects of central hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2000;23:125-34.
26. Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *Eur J Endocrinol* 2004;150:1-8.
27. Asteria C, Persani L, Beck-Peccoz P. Central hypothyroidism: consequences in adult life. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(Suppl 5):1263-9.
28. Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, Giambona S, Tamburrano G, Beck-Peccoz P. Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:924-9.
29. Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG, Brain CE, Preece MA, Dattani MT. Is the thyrotropin-releasing hormone test necessary in the diagnosis of central hypothyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5696-703.
30. Kylo JH, Collins MM, Vetter KL, Cuttler L, Rosenfield RL, Donohoue PA. Linkage of congenital isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency to the corticotropin releasing hormone locus using simple sequence repeat polymorphisms. *Am J Med Genet* 1996;62:262-7.
31. Powrie JK, Powell M, Ayers AB, Lowy C, Sonksen PH. Lymphocytic adenohypophysitis: magnetic resonance imaging features of two new cases and a review of the literature. *Clin Endocrinol* 1995;42:315-22.
32. Jensen MD, Handwerker BS, Scheithauer BW, Carpenter PC, Mirakian R, Banks PM. Lymphocytic hypophysitis with isolated corticotropin deficiency. *Ann Intern Med* 1986;105:200-3.
33. Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Applegate G, Sutton ML. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med* 1989;70:145-60.
34. Vance ML. Hypopituitarism. *N Engl J Med* 1994;330:1651-62.
35. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2350-4.
36. Nelson JC, Tindall DJ Jr. A comparison of the adrenal responses to hypoglycemia, metyrapone and ACTH. *Am J Med Sci* 1978;275:165-72.
37. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:923-31.

38. Abdu TA, Elhadd TA, Neary R, Clayton RN. Comparison of the low dose short synacthen test (1 microg), the conventional dose short synacthen test (250 microg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:838-43.
39. Tordjman K, Jaffe A, Trostanetsky Y, Greenman Y, Limor R, Stern N. Low-dose (1 microgram) adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 microgram) test. *Clin Endocrinol* 2000;52:633-40.
40. Gonzalbez J, Villabona C, Ramon J, Navarro MA, Gimenez O, Ricart W, et al. Establishment of reference values for standard dose short synacthen test (250 microgram), low dose short synacthen test (1 microgram) and insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in normal subjects. *Clin Endocrinol* 2000;53:199-204.