

Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores hipofisarios no funcionantes y gonadotropinomas

A. GILSANZ^a, B. MORENO^a, G. OBIOLS^a, A. ZUGASTI^a, M. CATALÀ^a, T. LUCAS^a, C. PÁRAMO^a, A. PICÓ^a, E. TORRES^a, F. TORTOSA^a, C. VARELA^a Y C. VILLABONA (COORDINADOR)^{a,b}

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NONFUNCTIONING PITUITARY TUMORS AND GONADOTROPHINOMAS

Nonfunctioning pituitary adenomas (NFPA) are characterized by the lack of associated hormone overproduction. They constitute the most frequent form of macroadenoma and represent 25-30% of all pituitary tumors. Gonadotrophinomas are tumors that produce intact gonadotrophins and/or alpha-subunit. Both NFPA and gonadotrophinomas derive from the same gonadotropic cell line. The absence of symptoms of excess hormone production in both types of tumor can delay their diagnosis, whether made incidentally or based on symptoms of compression, with visual impairment or neurological symptoms (headache, cranial nerve involvement, etc.). These tumors can also be accompanied by symptoms of hypopituitarism, especially hypogonadism. The diagnosis of NFPA and gonadotrophinomas includes complete ophthalmologic examination and hormone evaluation. Associated hypopituitarism should be ruled out and serum gonadotropin and alpha- or beta-subunit determinations should be performed at baseline and after thyrotropin-releasing hormone (TRH) stimulation. Magnetic resonance imaging of the pituitary with gadolinium allows the lesion and its relationship to neighboring structures to be characterized. The initial treatment of these tumors consists of transsphenoidal resection when possible. Conventional radiotherapy, or preferably stereotactic radiotherapy, is used to treat and prevent recurrences as well as to reduce the size of postsurgical remnants. Pharmacological therapy has not been demonstrated to be effective.

Key words: Nonfunctioning pituitary tumor. Gonadotrophinoma. Alpha-subunit.

^aGrupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.

^bServei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Los adenomas hipofisarios secretores no funcionantes (AHNF) son aquellos que no se acompañan de ninguna manifestación de hipersecreción hormonal. Son los macroadenomas más frecuentes y representan el 25-30% de todos los tumores hipofisarios. Los gonadotropinomas son tumores que producen gonadotropinas intactas y/o la subunidad α . Tanto los AHNF como los gonadotropinomas derivan de la misma línea celular gonadotropa. La ausencia de sintomatología de hipersecreción hormonal de ambos tipos de tumores ocasiona que se diagnostiquen con retraso, bien de forma incidental, bien por clínica de compromiso de espacio, con afección visual o sintomatología neurológica (cefalea, afección de los pares craneales, etc.). Pueden, también, acompañarse de clínica de hipopituitarismo, especialmente hipogonadismo.

El abordaje diagnóstico de los AHNF y de los gonadotropinomas incluye una exploración oftalmológica completa y una evaluación hormonal. Se deben descartar el hipopituitarismo que puede estar asociado y realizar la determinación en suero de las gonadotropinas y de las subunidades α o β en situación basal y después de estímulo con hormona liberadora de tirotropina. La resonancia magnética con gadolinio centrada en la hipófisis permite caracterizar la lesión y la relación con las estructuras vecinas.

El tratamiento inicial de estos tumores es la extirpación quirúrgica por vía transesfenoidal, si es posible. La radioterapia convencional o, preferiblemente, la estereotáctica se utiliza para tratar y prevenir las recurrencias, así como para reducir el tamaño de las persistencias posquirúrgicas. El tratamiento farmacológico no ha demostrado tener eficacia.

Palabras clave: Tumor hipofisario no funcionante. Gonadotropinoma. Subunidad α .

INTRODUCCIÓN

Los adenomas hipofisarios se clasifican según su carácter secretor y si son funcionantes o no. Un adenoma secretor tiene gránulos secretores que contienen una o varias hormonas detectables por in-

Correspondencia: Dr. C. Villabona.
Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari de Bellvitge.
Feixa Llargà, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: 13861cva@comb.es

Manuscrito recibido el 17-10-2005; aceptado para su publicación el 24-10-2005.

TABLA 1. Tipos de adenomas hipofisarios. Frecuencia y características patológicas

Adenoma	Frecuencia (%)	Inmunohistoquímica	Hibridación <i>in situ</i>
Lactotropos	27-29	PRL	PRL
Somatotropos	10-14	GH	GH
Mixtos lactosomatotropos	9	GH/PRL	GH/PRL
Corticotropos	12-14	ACTH	POMC
Tirotropos	1	TSH	TSH, subunidad α
Plurihormonales	4-10	GH/PRL, glucoproteínas	GH/PRL
Clínicamente no funcionantes			
Gonadotropos	7-15	FSH/LH	FSH/LH, subunidad α
<i>Null cell</i>		Glucoproteínas	FSH,LH, subunidad α
No oncocíticos	15		
Oncocíticos	6-9		
Corticotropos	3-6	ACTH	POMC
Silentes			

PRL: prolactina; GH: hormona de crecimiento; ACTH: corticotropina; POMC: proopiomelanocortina; TSH: tirotropina; FSH: hormona foliculostimulante; LH: hormona luteinizante.

Modificada de Kovacs et al¹, y Lamberts y Nobels².

munohistoquímica. Se califica de funcional si existe una hipersecreción hormonal detectable en plasma y es causante de un síndrome clínico específico, en función del tipo de hormona secretada. Algunos adenomas secretores no son funcionantes porque no se acompañan de ninguna manifestación de hipersecreción hormonal; en tal caso son clasificados como silenciosos o clínicamente no funcionantes (AHNF).

La clasificación ideal de los adenomas hipofisarios debería correlacionar los hallazgos morfológicos y la actividad endocrina, es decir, la estructura-función. Tradicionalmente, los adenomas hipofisarios se han clasificado desde el punto de vista histológico, según las distintas tinciones de sus células, en acidófilos, basófilos y cromófilos. En la actualidad, se categorizan en función de sus características histológicas, inmunohistoquímicas, de microscopía electrónica, composición celular y citogénesis¹. Con arreglo a estos parámetros los adenomas hipofisarios se clasifican según la tabla 1.

Las hormonas gonadotropas son hormonas glucoproteínicas compuestas de 2 subunidades: α y β . La subunidad α es común a todas las hormonas de esta categoría (hormona foliculostimulante [FSH], hormona luteinizante [LH], tirotropina [TSH] y gonadotropina coriónica humana [HCG]). La subunidad β es específica de cada hormona.

PREVALENCIA

Los adenomas hipofisarios son raros, suponen el 10% de todas las neoplasias intracraneales y son la tercera causa más frecuente de neoplasias intracraneales, tras los gliomas y los meningiomas. Se hallan presentes en el 6-11% de series necrópsicas. En estudios neurorradiológicos de población general no seleccionada, aparecen en el 10%. La prevalencia es de 200 casos por millón de habitantes y la incidencia anual, de 15 por millón de habitantes.

Los AHNF, por su ausencia de signos y síntomas de secreción hormonal, son los macroadenomas más fre-

cuentes y representan el 25-30% de todos los tumores hipofisarios². La incidencia anual de los AHNF es de 3-5 casos nuevos por millón de habitantes. La distribución por sexos es igual o ligeramente más elevada en varones. La mayoría de casos se presenta en pacientes con edades superiores a los 50 años. Los adenomas gonadotropos son más frecuentes en varones (relación 1,5:1), en edades superiores a los 50 años.

TIPOS

La mayoría de AHNF son escasamente secretores, más que completamente no secretores. Diversos estudios han mostrado que muchos adenomas no secretores, *in vivo*, secretan gonadotropinas y/o sus subunidades cuando se cultivan o estudian por técnicas de ARNm. En cultivos celulares sintetizan y secretan hormonas gonadotropas, FSH, LH y/o sus subunidades α o β . En general, producen hormonas glucoproteínicas biológicamente inactivas, aunque, en casos excepcionales, producen LH y/o FSH intactas activas.

La denominación *AHNF* describe los tumores que producen bajas cantidades de hormonas, que no causan cuadros clínicos reconocibles³. El término *gonadotropinoma* se refiere al tumor que produce gonadotropinas intactas o la subunidad α , que puede activar los ovarios o los testículos⁴. Los AHNF y los gonadotropinomas son, casi con seguridad, derivados de la misma línea celular gonadotropa y forman parte de un espectro que va desde el adenoma *null cell* (verdadero no secretor) al gonadotropinoma, que puede, incluso, asociarse a valores séricos elevados de gonadotropinas⁵. El momento relativamente tardío del diagnóstico de los adenomas gonadotropos refleja tanto el ritmo lento de crecimiento tumoral como las escasas manifestaciones clínicas del exceso de secreción de las gonadotropinas y/o sus subunidades.

Los adenomas *null cell* no se asocian a producción hormonal excesiva clínica o bioquímica y representan el 25% de los casos. Aparecen tanto en varones como en mujeres de edad avanzada y provocan síntomas lo-

cales. No muestran inmunorreactividad para las hormonas adenohipofisarias pero la microscopía electrónica revela diferenciación endocrina y la presencia de gránulos secretores. Tienen una tasa muy baja de síntesis hormonal o bien producen precursores hormonales biológicamente inactivos o fragmentos de hormonas, u hormonas no identificadas todavía. Se distinguen 2 subtipos: no oncocíticos y oncocíticos, también llamados oncocitomas hipofisarios, los cuales tienen un gran número de mitocondrias, que pueden ocupar el 50% del citoplasma. Por inmunohistoquímica, los adenomas *null cell* son capaces de secretar FSH, LH y las subunidades α .

Los adenomas corticotropos silentes son un subgrupo de AHNF que se presentan clínicamente como lesiones selares no funcionantes con concentraciones hormonales normales en plasma y orina, pero con inmunohistoquímica positiva para ACTH y fragmentos de proopiomelanocortina (POMC). Estas hormonas no tienen actividad biológica, o bien la liberación hormonal es defectuosa. Hay pocos casos publicados, su historia natural no se conoce y existen 3 subtipos (1, 2 y 3); los últimos tienen una evolución más agresiva y se presentan en mujeres jóvenes⁶. También se han descrito algunos casos de adenomas productores de hormona de crecimiento (GH) sin actividad biológica (GH silentes).

CLÍNICA

La ausencia de sintomatología hormonal de los AHNF y los gonadotropinomas ocasiona retraso en el diagnóstico, hasta que el hallazgo incidental o la clínica por compromiso de espacio llevan al paciente al médico⁷⁻¹⁰. La conducta tumoral es variable; algunos crecen lentamente y otros invaden estructuras vecinas, como los senos esfenoidal o cavernoso. Muchos se detectan, tal como se ha comentado, como hallazgos incidentales al aplicar técnicas neurorradiológicas por otros motivos⁷.

Entre los síntomas más frecuentes cabe destacar:

1. *Síntomas oftalmológicos*. Son los más frecuentes, con una prevalencia del 70%, e incluyen:

- Hemianopsia temporal por afectación del quiasma.
- Afección de la visión central, disminución de la agudeza visual y oftalmoplejía^{7,9}.

2. *Síntomas neurológicos*. Relacionados con el crecimiento tumoral.

- Cefalea, cuya intensidad no está relacionada con el tamaño del adenoma ni con la presencia de extensión supraselar.

– Afección de los pares III, IV y VI, y las ramas oftálmica y maxilar del V (diplopía, ptosis palpebral, alteraciones pupilares y alteración de la sensibilidad en

el territorio del trigémino) debido al crecimiento lateral del tumor.

- Licuorrea por crecimiento inferior con destrucción del suelo selar.
- Crisis uncinadas, trastornos de la personalidad y anosmia, si se afectan los lóbulos temporal o frontal^{9,10}.

3. *Síntomas hormonales*. Los síntomas de hipogonadismo son los más frecuentes, seguidos de síntomas de hipotiroidismo e insuficiencia adrenal. La hiperprolactinemia, secundaria a la compresión del tallo hipofisario, contribuye al desarrollo de hipogonadismo. La deficiencia de GH, si no se explora, puede pasar inadvertida, dada la clínica inespecífica asociada¹¹.

La presentación clínica debida a hipersecreción hormonal es poco frecuente. Provoca una hiperestimulación ovárica y, en mujeres premenopáusicas, se manifiesta con amenorrea y oligomenorrea, y en niñas, con pubertad adelantada. En la ecografía ovárica destaca la presencia de quistes, con concentraciones séricas de estradiol superiores a 500 pg/ml y disminución del espesor del endometrio. En el caso de los varones, el aumento de testosterona debido a concentraciones séricas elevadas de LH puede producir pubertad precoz⁷⁻¹⁰.

DIAGNÓSTICO

Exploración oftalmológica

Se debe realizar campimetría, fondo de ojo y evaluación de la agudeza visual, para determinar la extensión y la repercusión del proceso, así como para el control evolutivo tras el tratamiento. Los potenciales visuales evocados son útiles para descartar lesiones desmielinizantes de la vía óptica^{7,11}.

Pruebas de imagen

La resonancia magnética (RM) con gadolinio centrada en la hipófisis es, actualmente, la técnica de elección. Es capaz de diferenciar lesiones intraselares de lesiones vasculares como aneurismas. La tomografía computarizada (TC) hipofisaria permite la visualización de las estructuras óseas y la identificación de calcificaciones, y es especialmente útil para diferenciar un AHNF de un craneofaringioma. La gammagrafía con octreótido marcado es una prueba morfológica funcional que permite visualizar las zonas ricas en receptores de somatostatina¹¹.

Evaluación hormonal

Hay que valorar la secreción de algún marcador bioquímico, que aunque no tenga repercusión clínica puede ser útil para el control evolutivo, y descartar el hipopituitarismo que puede asociarse por compresión de los tejidos sanos adyacentes^{7,9-11}.

El diagnóstico preoperatorio de un gonadotropinoma se basa en la determinación de los valores séricos

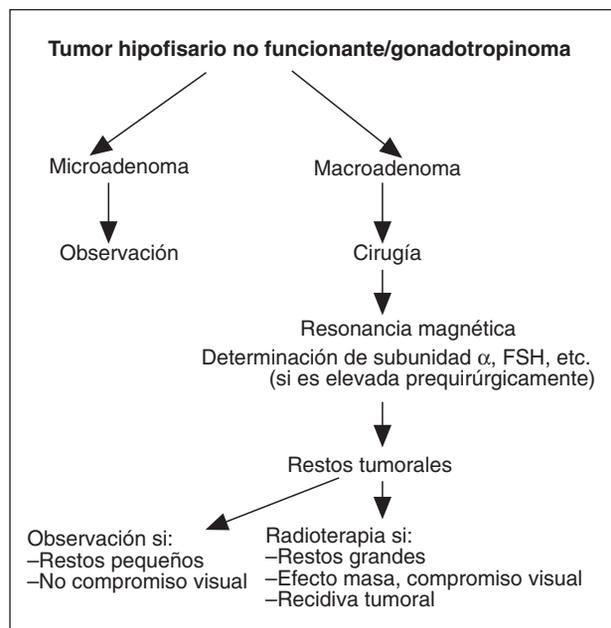


Fig. 1. Guía del manejo de los adenomas no funcionantes y gonadotropinomas.

de gonadotropinas y sus subunidades. Sin embargo, sólo un 35% de estos tumores secretan hormonas en cantidad suficiente como para ser detectadas. Las determinaciones hormonales que se deben practicar son⁷⁻¹¹:

En el varón

La concentración sérica de FSH basal elevada junto con una lesión intraselar generalmente sugiere un gonadotropinoma. El diagnóstico es más de certeza si además presenta:

- Elevación de la subunidad α o aumento de FSH, LH intacta o subunidad β de LH tras estímulo con hormona liberadora de tirotrópina (TRH). La elevación de la subunidad α es el hallazgo bioquímico más frecuente de los AHNF, aunque también se puede observar una elevación en los tumores secretores de TSH.
- Valores elevados de LH y testosterona en el caso de gonadotropinomas secretores de LH intacta.

En la mujer

El diagnóstico de un gonadotropinoma fundamentándose en los valores séricos basales elevados de LH y FSH es más difícil, ya que también pueden estar elevados en estados fisiológicos, como la menopausia, o en el caso de un fallo ovárico precoz. Sugerirá gonadotropinoma si existen:

- Concentraciones séricas elevadas de FSH y descendidos de LH.

- Valores séricos de FSH y LH intactas normales y aumento de subunidad α .
- Aumento de valores de estradiol y de FSH, junto con hiperplasia endometrial, quistes ováricos y amenorrea u oligomenorrea.
- El dato analítico más frecuente es el aumento de la FSH o la LH o, lo que es más frecuente, la subunidad β de la LH tras el estímulo con TRH.

En hipogonadismos primarios de larga evolución, se puede detectar una hipertrofia de las células gonadotropas y de los valores séricos de gonadotropinas. Se diferencian de los gonadotropinomas en que, en estos casos, el aumento de las gonadotropinas es menor, están elevadas tanto las concentraciones de LH como las de FSH y ni los valores séricos de las gonadotropinas intactas ni de las subunidades responden al estímulo con TRH.

Habitualmente, los gonadotropinomas no secretan otras hormonas pero se ha descrito la secreción concomitante de TSH y prolactina.

- Las concentraciones séricas elevadas de prolactina son muy frecuentes como expresión de la compresión del tallo hipofisario por el tumor. Concentraciones séricas mayores de 200 ng/ml sugieren la presencia de un prolactinoma.
- Otras hormonas: se han observado elevaciones séricas de cromogranina, gastrina y β -HCG en los AHNF, pero la determinación sistemática es poco útil, dada su escasa sensibilidad y especificidad.

TRATAMIENTO

En el momento de planificar el esquema terapéutico se debe tener en cuenta el cuadro clínico, la actividad secretora, el tamaño y la invasión de estructuras vecinas, los hallazgos histológicos (adenoma o carcinoma) y otros parámetros, como el perfil inmunohistoquímico y detalles ultraestructurales (fig. 1).

Objetivos

- Mejora de la calidad de vida y supervivencia del paciente.
- Neutralización del efecto masa.
- Reversión de las alteraciones secretoras.
- Preservación de la normalidad de la función hipofisaria.
- Prevenir la recurrencia.

Cirugía

La cirugía transesfenoidal es el tratamiento primario de los AHNF. Los grandes tumores, los niños y los pacientes con fosas nasales pequeñas a menudo requieren un abordaje sublabial, pero la vía endonasal proporciona una visión adecuada en una gran proporción de éstos. No obstante, en los últimos años, las técnicas endoscópicas han ido ganando terreno en el tratamiento quirúrgico de estos casos, ya que suponen un método mucho menos traumático y ofrecen una visión pa-

norámica de la lesión, sobre todo el compartimiento supraselar y los senos cavernosos^{12,13}.

Tratamiento médico perioperatorio

- Hidrocortisona durante las primeras 24 h para todos los casos (100 mg por vía intravenosa cada 6-8 h).
- Si existe un déficit prequirúrgico de cortisol, el tratamiento debe prolongarse durante semanas/meses, hasta su valoración definitiva.
- Tratamiento sustitutivo con tiroxina si existe hipotiroidismo central. Se debe tener presente que ello puede desencadenar una insuficiencia suprarrenal en déficit latentes de ACTH, lo que añade importancia al aporte de hidrocortisona.
- Determinación de cortisol sérico en el segundo y el tercer días. Si fuese menor de 8 µg/dl (225 nmol/l), iniciar tratamiento sustitutivo (hidrocortisona, 20 mg por la mañana y 10 mg por la noche).
- Monitorización de la diuresis, la ingesta de fluidos y la natremia: detectar la posible diabetes insípida. Tratar con vasopresina, si fuera necesario¹⁴.

Resultados

- Los déficit campimétricos mejoran en un 70-90% de los casos. La normalidad absoluta se consigue en un 25%.
- La función hipofisaria mejora en el 25%.
- Hasta un 40% puede presentar nuevos déficit hormonales.
- Hasta un 30% puede presentar poliuria postoperatoria, aunque persiste en sólo un 10% de éstos.
- Otras complicaciones: perforaciones del septo nasal, hematomas, fístula del líquido cefalorraquídeo, meningitis.
- Recurrencia: un 16% a los 10 años.

Valoración posquirúrgica

1. Glucocorticoides y GH. Entre la semana 6 y 8 después de la intervención, se debe suspender el tratamiento con hidrocortisona durante 24 h y determinar las concentraciones de cortisol sérico y de ACTH en plasma. El paciente seguirá, posteriormente, la misma dosis hasta conocer el resultado.

Si la concentración de cortisol sérico es mayor de 10 µg/dl, se deberá confirmar posteriormente, con la prueba de la hipoglucemia insulínica, la integridad del eje suprarrenal. Al mismo tiempo, se valorará la secreción de GH.

Si la concentración de cortisol sérico es menor de 10 µg/dl, sobre todo si se trata de grandes tumores y si el déficit ya existía preoperatoriamente, no es precisa la prueba de la hipoglucemia insulínica. La secreción de GH se valorará por otros estímulos (L-arginina, hormona liberadora de GH [GHRH], glucagón...).

2. Diabetes insípida. Aparece con frecuencia en la cirugía de los grandes macroadenomas con extensión supraselar. Las necesidades de desmopresina (DDAVP) se valorarán según las diuresis (generalmente superior

a 1.500 ml en 12 h). A largo plazo, se debe suspender el tratamiento y valorar la diuresis nocturna. Raramente será necesaria una prueba de privación acuosa.

3. Esteroides gonadales. La valoración se efectuará a los 3-4 meses. En las mujeres premenopáusicas se establecerá un tratamiento cíclico con estrógenos y progestágenos si las menstruaciones no se reanudan. En caso de desear fertilidad será necesario administrar gonadotropinas para inducir la ovulación. En los varones, se deberá valorar la función eréctil y la concentración sérica de testosterona antes de instaurar el tratamiento con andrógenos. Será necesario controlar el antígeno específico prostático (PSA) en pacientes de más de 40 años.

4. Tiroxina. Si el paciente recibía tratamiento sustitutivo antes de la intervención, para valorar un posible déficit definitivo, deberá suspenderse el tratamiento y revalorar 6-8 semanas más tarde. La concentración de TSH no tiene valor.

5. RM. Valorar la extirpación completa y/o restos tras la cirugía (debe realizarse a los 6 meses de la cirugía y, después, anualmente).

Si la resección no es completa, cabe considerar radioterapia o el tratamiento médico.

Radioterapia externa

– Está indicada, desde hace muchos años, para tratar y prevenir las recurrencias. Asimismo, se ha utilizado para reducir el tamaño de persistencias residuales posquirúrgicas¹⁵.

– Tratamiento primario de grandes tumores difíciles de extirpar completamente, para que no produzcan compromiso visual. Sin embargo, la mayoría de autores no recomiendan la radioterapia (RT) como tratamiento inicial¹⁵.

Anualmente, es preciso practicar una RM para valorar posibles recurrencias de la lesión.

Efectos secundarios

Los más graves, aunque raros, son la afección del quiasma y la necrosis del tejido cerebral circundante por la RT. En algunas series se ha descrito un aumento de la incidencia de tumores cerebrales¹⁵.

Durante las primeras semanas puede ocasionar náuseas y astenia. En algunos casos, existen alteraciones del gusto y el olfato que pueden durar hasta 6 meses.

A largo plazo, el hipopituitarismo es el efecto más frecuente. Más de la mitad de los casos presentarán una deficiencia aislada o combinada de ACTH, TSH o gonadotropinas. Estos pacientes requerirán una valoración de la función hipofisaria semestral y, a partir del segundo año, anual^{12,13,15}.

Radiocirugía

La radiocirugía, o cirugía estereotáctica, es un método más avanzado que permite administrar una dosis

alta de radiación sobre una porción mucho mejor delimitada de tejido, que permite respetar los márgenes de la lesión y, de esta manera, preservar el tejido sano circundante. Existen 3 formas disponibles de administración: el haz de protones, el *gamma-knife* con ^{60}Co y el acelerador lineal^{15,16}.

Los resultados son variables como en la RT convencional, si bien presenta un número menor de efectos secundarios.

Fármacos

Existe poca experiencia sobre el tratamiento médico de los AHNF. Los análogos de la somatostatina y los agonistas dopaminérgicos no han demostrado tener utilidad en la reducción del tamaño tumoral. Se ha estudiado la expresión de receptores D2 dopaminérgicos en el tejido tumoral mediante gammagrafía con ^{123}I -metoxibenzamida. La captación intensa del radiotrazador fue predictiva de buena respuesta al tratamiento en una serie de 10 pacientes^{17,18}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kovacs K, Horvath E. Pathology of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1987;16:529-51.
2. Lamberts SWJ, Nobels FRE. Clinically non-functioning pituitary tumours and gonadotrophinomas. En: Wass JAH, Shalet SM, editores. *Oxford textbook of endocrinology and diabetes.* Oxford: Oxford University Press; 2002. p. 192-8.
3. Klibanski A. Nonsecreting pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1987;16:793-804.
4. Snyder PJ. Gonadotroph cell pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1987;16:755-64.
5. Harris PE. Biochemical markers for clinically non-functioning pituitary tumours. *Clin Endocrinol.* 1998;49:163-4.
6. Bradley KJ, Wass JAH, Turner HE. Non-functioning pituitary adenomas with positive immunoreactivity for ACTH behave more aggressively than ACTH immunonegative tumours but do not recur more frequently. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:59-64.
7. Snyder PJ. Clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993;22:163-75.
8. Salvador J, Sopena M. Tumores hipofisarios no funcionantes. *Endocrinología.* 1996;43:350-61.
9. Liuzzi A, Tassi V, Pirro MT, Zingrillo M, Ghiggi MR, Chiodini I, et al. Nonfunctioning adenomas of the pituitary. *Metabolism.* 1996;45 Suppl 1:80-2.
10. Chanson P. Gonadotroph pituitary adenomas. *Ann Endocrinol.* 2000;61:258-68.
11. Lusa M, Mortini P, Barzaghi R, Franzin A, Giovannelli M. Endocrine inactive and gonadotroph adenomas: diagnosis and management. *J Neurooncol.* 2001;54:167.
12. Laws ER Jr, Thapar K. Pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:119-31.
13. Cappabianca P, De Divitis E. Endoscopy and transsphenoidal surgery. *Neurosurgery.* 2004;54:1043-50.
14. Vance ML. Perioperative management of patients undergoing pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32:355-65.
15. Jackson IM, Noren G. Role of gamma knife therapy in the management of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:133-42.
16. Marcou Y, Plowman PN. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11:132-7.
17. Colao A, Ferone D, Lastoria S, Cerbone G, Di Sarno A, Di Somma C, et al. Hormone levels and tumour size response to quinagolide and cabergoline in patients with prolactin-secreting and non-functioning pituitary adenomas: predictive value of pituitary scintigraphy with ^{123}I -methoxybenzamide. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52:437-45.
18. Nobels FRE, De Herder WW, Van den Brink WM, Kwekkeboom DJ, Hofland LJ, Zuyderwijk J, et al. Long-term treatment with the dopamine agonist quinagolide of patients with clinically non-functioning pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol.* 2000;143:615-21.