

Revisiones

PRIMARY EMPTY SELLA SYNDROME. DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP

Empty sella syndrome refers to a neuroradiological entity characterized by a cerebrospinal fluid-filled sella, with a small pituitary gland compressed to the rim of the fossa. The term primary empty sella syndrome (PESS) is used to refer to the condition when it is unrelated to previous surgical, pharmacological, or radiotherapeutic treatment of the sellar region. Due to the widespread use of computed tomography and magnetic resonance imaging techniques, diagnosis of PESS has become increasingly frequent. Although normal pituitary function has traditionally been considered to be preserved in most cases of PESS, the latest studies have reported frequent pituitary abnormalities (partial or total hypopituitarism in up to 50% of patients and hyperprolactinemia in 10%). Moreover, neurosurgical treatment is mandatory in patients with symptoms of intracranial hypertension.

We report a case of PESS and describe the epidemiological and clinical features, diagnosis, treatment and follow-up of patients with PESS.

Key words: Primary empty sella syndrome. Hypopituitarism. Hyperprolactinemia. Intracranial hypertension.

Silla turca vacía primaria. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento

FRANCISCO JAVIER ESCALADA SAN MARTÍN

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. España.

La silla turca vacía es una entidad neurorradiológica que se caracteriza por la herniación del espacio subaracnoideo dentro de la silla turca, con la consiguiente compresión de la hipófisis contra el suelo selar. Se denomina silla turca vacía primaria (STVP) cuando no existen antecedentes de procesos patológicos hipofisarios ni tratamientos previos de la hipófisis. Debido al uso generalizado de la tomografía computarizada y la resonancia magnética craneal, el diagnóstico de STVP es cada vez más frecuente. Aunque clásicamente se ha considerado que la función hipofisaria casi siempre es normal, en los últimos estudios publicados se ha demostrado que es una entidad en la que se encuentran con frecuencia alteraciones de la función hipofisaria (hipopituitarismo total o parcial hasta en el 50% de los pacientes, hiperprolactinemia en el 10%), y que en ocasiones es preciso recurrir a tratamientos neuroquirúrgicos ante los síntomas de hipertensión intracraneal. Se describe el caso de una paciente con STVP y se analizan los aspectos relacionados con su epidemiología, clínica, diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

Palabras clave: Silla turca vacía primaria. Hipopituitarismo. Hiperprolactinemia. Hipertensión intracraneal.

CASO CLÍNICO

Mujer de 68 años remitida por su médico de atención primaria en agosto de 2002 para estudio de astenia. Aporta analítica general dentro de la normalidad, incluido tirotropina (TSH) de 1,105 mUI/ml. En los antecedentes familiares figura bocio en la abuela paterna y la hermana. Antecedentes personales: tiroidectomía subtotal por bocio multinodular tóxico a los 40 años edad, con situación funcional eutiroidea hasta el momento actual. Colectectomía por coleditiasis. Hipertensión arterial en tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina II. Hernia de hiato en tratamiento con omeprazol. Vértigo periférico en tratamiento con betahistina. Tres hijos (2 macrosómicos). Menopausia a los 51 años sin llevar tratamiento sustitutivo hormonal.

Enfermedad actual: la paciente refería clínica de astenia de 6 meses de evolución, con sensación de inestabilidad, acúfenos y calambres musculares nocturnos en extremidades inferiores. No refería clínica de insuficiencia suprarrenal ni de hipotiroidismo.

En la exploración física destacan: peso, 78,5 kg; talla, 1,56 m; índice de masa corporal, 31,5; perímetro abdominal, 96 cm. El resto

Correspondencia: Dr. F.J. Escalada San Martín.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universitaria de Navarra.
Av. Pío XII, 36. 81008 Pamplona. España.
Correo electrónico: javescalada@msn.com

Manuscrito recibido el 14-2-2007 y aceptado para su publicación el 21-5-2007.

TABLA 1. Evolución de la función hipofisaria de la paciente

	23-8-2002	28-4-2003	8-3-2004	1-10-2004	30-12-2005
FSH	8,16			5,52	7,8
LH	9,71			7,96	11
GH	0,07			0,08	2,21
IGF-I	54,06			51,2	66,7
ACTH	22			10,8	< 5
Cortisol	18	14	17,1	12	< 1
E2	< 20				
TSH	1,6	1,5	0,9	1,71	2,18
T4 libre	1	1,17	0,89	0,68	1,07
Prolactina	6,61	3,06	3,28	4,08	5,62

Valores normales: corticotropina (ACTH), 9-52 pg/ml; cortisol, 5-25 µg/dl; somatotropina (GH), 0-8,6 ng/ml; factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I), 71-290 ng/ml; lutropina (LH), 11-40 mUI/ml (posmenopausia); folitropina (FSH), 22-153 mUI/ml (posmenopausia); estradiol (E2), < 20 pg/ml (posmenopausia); tirotropina (TSH), 0,35-5,6 mUI/ml; T4 libre, 0,58-1,64 ng/ml; prolactina, 3-32 ng/ml.

de la exploración era normal, incluida la neurológica, excepto por una cicatriz de tiroidectomía y la obesidad centrípeta, pero sin organomegalias palpables.

En el estudio hormonal (tabla 1) destacaban los siguientes hallazgos: folitropina (FSH), 9,71 mU/ml; lutropina (LH), 8,16, y estradiol (E2) < 20 pg/ml; somatotropina (GH), 0,07 ng/ml, y factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I), 54,06 ng/ml.

Ante estos datos analíticos se realizó una resonancia magnética (RM) craneal (figs. 1 y 2).

Pregunta 1. ¿Cuál es su diagnóstico?

- Hipopituitarismo por macroadenoma hipofisario.
- Hipopituitarismo por silla turca vacía primaria.
- Hipopituitarismo por metástasis hipofisaria.
- Hipopituitarismo por hipofisitis autoinmune.

El término silla turca vacía (STV) es un cuadro anatomorradiológico específico y se define como la silla turca que está completa o parcialmente llena de líquido cefalorraquídeo (LCR) debido a la herniación del espacio subaracnoideo dentro de la silla, y que se asocia con cierto grado de aplastamiento de la glándula hipofisaria^{1,2}.

La prevalencia de STV es muy variable en diferentes estudios. En series autopsicas su frecuencia es del 5,5%¹ al 23%³, mientras que en la población general va del 8 al 35%^{4,5}; es más frecuente en mujeres⁶. Además, debido al amplio uso de técnicas de imagen como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) craneal, la STV es un hallazgo casual cada vez más frecuente.

Pregunta 2. ¿Cuáles de los siguientes factores que presenta o ha presentado la paciente no se ha considerado un factor etiopatogénico en la STVP?

- Obesidad.
- Multiparidad.
- Hipertensión arterial.
- Hipertiroidismo.

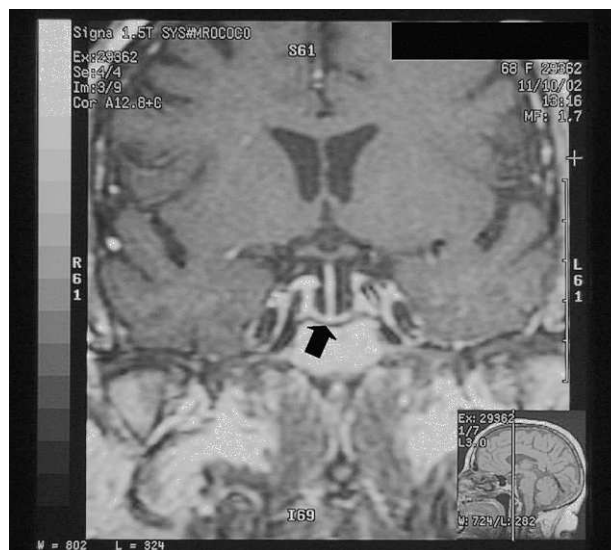


Fig. 1. Resonancia magnética de la paciente (corte coronal). Se observa la silla turca rellena de líquido cefalorraquídeo y la hipófisis aplastada contra el suelo selar (flecha).

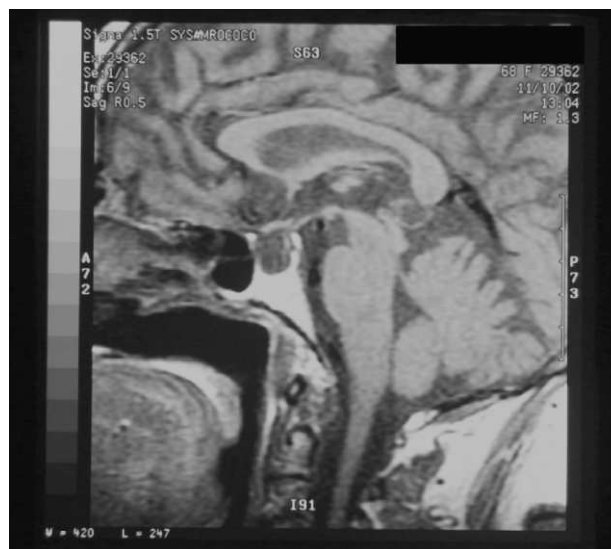


Fig. 2. Resonancia magnética de la paciente (corte sagital). No se observa la glándula hipofisaria. La silla turca está rellena de líquido cefalorraquídeo (color gris).

La etiología de la STVP es desconocida, aunque se ha propuesto que hay un defecto congénito consistente en una formación incompleta del diafragma selar⁷ al que se suman factores supraselares como el aumento estable o intermitente de la presión intracraneal y los cambios volumétricos hipofisarios, como los que se observan durante el embarazo². La STVP también se ha descrito en asociación con diversas enfermedades endocrinológicas autoinmunitarias, e incluso se ha propuesto que puede ser consecuencia de una hipofisitis linfocítica⁸, aunque otros estudios descartan esta

asociación^{9,10}. El embarazo también se ha implicado en su patogenia¹¹. De hecho, el volumen hipofisario puede doblarse durante el embarazo, particularmente en caso de múltiples embarazos. Esto podría contribuir a la herniación del espacio subaracnoideo en caso de diafragma selar hipoplásico y/o hipertensión intracraneal. La STV también se ha descrito relacionada con la obesidad. En caso de obesidad mórbida, la hipercapnia acompañante puede ser causa de elevación crónica de la presión del LCR, que en pacientes con defectos del diafragma selar puede dar lugar a dicho cuadro¹¹. Finalmente, se han propuesto también como factores etiopatogénicos la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial, ciertos fármacos y un pseudotumor cerebral previo⁶. Por el contrario, la STV secundaria puede originarse por la aparición de necrosis espontánea (isquemia o hemorragia) sobre adenomas hipofisarios previos o por procesos infecciosos, autoinmunitarios o traumáticos, o tratamientos de acción sobre la hipófisis (radioterapia, fármacos o cirugía).

Pregunta 3. Desde el punto de vista endocrinológico, la función hipofisaria se caracteriza por lo siguiente:

- Siempre hay hiperprolactinemia
- El déficit de gonadotropinas es el más frecuente.
- El hipopituitarismo siempre se inicia por un déficit de GH.
- Las alteraciones en la función hipofisaria se encuentran hasta en el 50% de los pacientes.

Clínicamente su presentación es muy variable, desde el descubrimiento casual de una bolsa aracnoidea asintomática dentro de la silla turca hasta datos de hipertensión intracraneal grave y rinorrea. De cualquier forma, tras el diagnóstico de STVP hay que buscar datos clínicos neurológicos, oftalmológicos y endocrinológicos.

Desde el punto de vista endocrinológico, la función hipofisaria está conservada en muchos de los casos, aunque se puede demostrar cierto grado de disfunción hipotálamo-hipofisaria en un porcentaje no despreciable de pacientes. Hay que remarcar, sin embargo, que la incidencia de hipopituitarismo aislado o completo es muy variable entre los diferentes estudios, con prevalencias desde el 8%¹⁰ hasta el 50%¹²⁻¹⁴; es más frecuente el déficit aislado de GH cuando se utilizan pruebas de estímulo de forma sistemática en todos los pacientes. Incluso hay casos descritos de diabetes insípida asociada a STV^{15,16}. La hiperprolactinemia, por su parte, varía entre el 3 y el 10%^{6,10}. Así pues, la necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo en la STVP, como en cualquier síndrome que puede causar hipopituitarismo, debe ser valorada para cada una de las hormonas hipofisarias, incluido GH. El estudio debe iniciarse por una valoración basal de la función hipofisaria, que incluya la determinación de LH, FSH, estradiol (mujeres) o testosterona (varones), prolacti-

na, TSH, T4 libre, corticotropina (ACTH), cortisol, GH e IGF-I. En caso de sospecha de déficit de alguno de los ejes hipotálamo-hipofisarios hay que explorar su función mediante la prueba de estímulo más conveniente para ello.

En el caso de nuestra paciente, al diagnóstico se detectó en el estudio basal una situación de hipogonadismo hipogonadotropo y unas concentraciones plasmáticas bajas de GH e IGF-I, que hacían pensar en un déficit de GH, con normalidad del resto de las hormonas hipofisarias basales, incluida prolactina. No se realizó prueba de estímulo para GH por negativa de la paciente a su posible tratamiento con GH. El hipogonadismo hipogonadotropo no se sustituyó por la edad de la paciente. En su seguimiento, el estudio basal no mostró cambios hasta su última revisión, en la que se objetivó un déficit de ACTH, y se inició tratamiento sustitutivo con hidroaltesona. La paciente de nuevo rechazó someterse a estudio con pruebas de estímulo para explorar la función hipofisaria (tabla 1).

Desde el punto de vista neurológico, los síntomas más frecuentemente descritos son: cefalea, que en ocasiones es el síntoma que desencadena la petición del estudio radiológico¹⁷, rinorrea, inestabilidad, convulsiones, depresión, disfunciones de nervios craneales (neuralgia del trigémino), etc. Ocasionalmente, la cefalea puede acompañarse de síntomas de hipertensión intracraneal (papiledema y alteraciones visuales). La fístula espontánea de LCR se ha descrito como parte de la presentación clínica en el 8-20,7% de los pacientes¹⁸. En cuanto a los síntomas oftalmológicos, en el 1,6-16% de los casos^{19,20}, se han referido empeoramiento de la agudeza visual, diplopía, neuritis óptica y, como ya se ha citado, papiledema.

Pregunta 4. Desde el punto de vista radiológico, señale la respuesta falsa:

- Se define como STV parcial cuando menos del 50% de la silla está ocupada por LCR y la hipófisis mide ≥ 3 mm.
- Se define como STV total cuando más del 50% de la silla está ocupada por LCR y la hipófisis mide ≤ 2 mm.
- El grado de silla vacía se correlaciona con la gravedad del cuadro clínico.
- En el seguimiento radiológico, la mayoría de los pacientes permanece estables.

Hallazgos radiológicos en la STV. Según el grado de afectación radiológica, la STV puede ser parcial (cuando el LCR ocupa menos del 50% del contenido selar y la hipófisis mantiene un tamaño ≥ 3 mm) o total (cuando el LCR ocupa $> 50\%$ del contenido selar y la hipófisis es ≤ 2 mm)⁹. Es preciso realizar una exploración cuidadosa para descartar signos directos o indirectos de adenoma hipofisario, particularmente en aquellos con STV parcial. A pesar de esta clasificación, diversos estudios han demostrado que el grado

de STV no se correlaciona con la gravedad y/o la naturaleza del cuadro clínico¹⁷.

Seguimiento radiológico. En la mayoría de los casos el cuadro radiológico permanece estable durante el seguimiento. En el estudio de De Marinis et al¹⁰, de los 116 pacientes sometidos a seguimiento radiológico con TC o RM craneal, 85 (73,3%) pacientes permanecieron estables, 12 (10,3%) progresaron de una STV parcial a una completa y 19 (16,4%) experimentaron una mejoría radiológica parcial. A pesar de estos datos, debido al riesgo teórico de progresión, los autores de ese trabajo recomiendan una reevaluación radiológica a los 24 o 36 meses, o antes si aparecen síntomas que lo aconsejen.

En el caso de nuestra paciente, que presentaba desde el diagnóstico inicial una STV total, el cuadro radiológico permaneció estable.

Pregunta 5. Respecto al tratamiento de la silla turca vacía primaria señale la correcta:

- La presencia de signos/síntomas de hipertensión intracraneal es indicación de cirugía.
- La mayoría de los pacientes precisa tratamiento farmacológico.
- La hiperprolactinemia responde mal al tratamiento con agonistas dopaminérgicos, por lo que precisa de dosis muy elevadas.
- En ningún caso se ha descrito la necesidad de tratamiento de la diabetes insípida.

El tratamiento de los pacientes con STVP puede dividirse en 3 categorías: tratamiento médico, tratamiento quirúrgico y sin tratamiento.

Tratamiento médico

– **Hiperprolactinemia.** En los pacientes con hiperprolactinemia sintomática, el tratamiento de elección son los agonistas dopaminérgicos. La respuesta a dicho tratamiento suele ser excelente; se consigue la normalización clínica y de las concentraciones plasmáticas de prolactina en todos los pacientes¹⁰. Las dosis utilizadas oscilan entre 0,5 y 1,5 mg/semana de cabergolina, y la tolerancia es excelente.

– **Hipopituitarismo.** El tratamiento de los pacientes con hipopituitarismo es la sustitución hormonal de los déficit que aparezcan. En nuestro caso, la paciente presentaba déficit de gonadotropinas, que no fue sustituido por su edad (68 años), probable déficit de GH, que tampoco fue sustituido por negativa expresa de la paciente, y finalmente déficit de ACTH, que sí fue sustituido con hidroaltesona a dosis de 20 mg/día (10-5-5). En el estudio de Marinis et al¹⁰, los 9 pacientes con STVP e hipopituitarismo global anterior recibieron un tratamiento hormonal sustitutivo completo, con seguimiento anual. De los 8 pacientes con déficit aislado de GH, sólo 5 aceptaron el tratamiento con GH, y en su seguimiento no experimentaron cambios neuroendocrinos ni oftalmológicos, pero sí mejoría subje-

TABLA 2. Resultados neuroquirúrgicos

Procedimiento quirúrgico	Pacientes, n		
	Mejoría	Sin cambios	Empeoramiento
Derivación LCR	46	4	1
Derivación LCR más reparación quirúrgica	13	1	0
Reparación quirúrgica	3	0	0
Total	62	5	1

Modificado de Maira et al²¹.
LCR: líquido cefalorraquídeo.

tiva en su calidad de vida, con aumento de fuerza y sensación de bienestar.

Tratamiento neuroquirúrgico

El tratamiento quirúrgico está indicado cuando hay signos o síntomas de hipertensión intracraneal graves (cefalea, papiledema, alteraciones visuales) o cuando no hay respuesta al tratamiento médico establecido (acetazolamida a dosis de 250 a 500 mg/día, o escina a dosis de 100 a 250 mg/día).

En el estudio de De Marinis et al¹⁰, 21 pacientes fueron sometidos a neurocirugía (17 mujeres y 4 varones). A todos los pacientes (n = 7) con hipertensión intracraneal grave sin rinorrea se les realizó una derivación de LCR. En 14 pacientes con rinorrea, a 12 se les realizó una derivación ventrículo-peritoneal, y a 2, una reparación quirúrgica primaria del suelo selar. La operación detuvo la rinorrea en 10 pacientes y la redujo en 4 de los tratados con la derivación. En estos últimos, se realizó una reparación quirúrgica del suelo selar a posteriori que definitivamente cerró la fístula. En todos los pacientes se consiguió la remisión de la cefalea, el papiledema y las alteraciones visuales.

Maira et al²¹, en una publicación exclusivamente neuroquirúrgica, comunican una serie de 142 pacientes con STVP sometidos a estudios con el objeto de detectar elevaciones de la presión intracraneal y alteraciones de la dinámica del LCR (TC, RM, contraste intratecal y prueba de infusión lumbar²²). Los pacientes en quienes se detectó elevación de la presión intracraneal o alteración de la dinámica del LCR junto con clínica neurológica (papiledema, cefalea grave y defectos visuales) o rinorrea recibieron tratamiento neuroquirúrgico: derivación lumboperitoneal (16 casos), ventriculoperitoneal (30 casos) y ventriculoauricular (22 casos), en total 68 pacientes de los 142 iniciales (47,8%). En los pacientes con rinorrea de LCR sin alteración de la dinámica (3 casos) o en los que la derivación fue insuficiente para resolver la fístula (13 casos), se realizó una reparación quirúrgica transfenoidal del defecto selar con pegamento biológico y duramadre. El resultado final se muestra en la tabla 2, en la que se observa que, de forma general, el resultado del tratamiento neuroquirúrgico fue satisfactorio. De hecho, 62 pacientes mejoraron, 5 no cambiaron y uno empeoró. Este último ya presentaba una

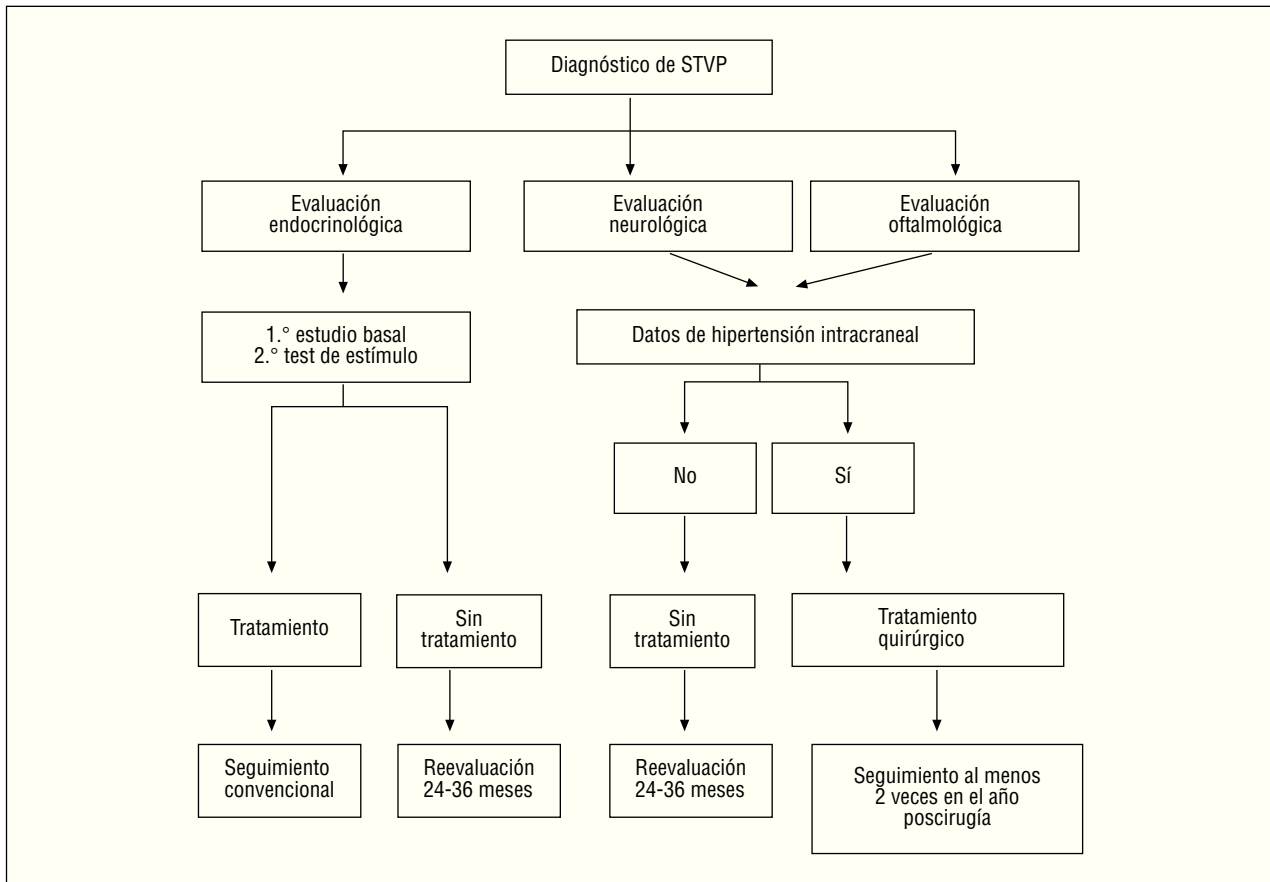


Fig. 3. Seguimiento de los pacientes con silla turca vacía primaria (STVP).

pérdida visual importante en el momento de realizar la cirugía.

Sin tratamiento

Se puede optar por no tratar a los pacientes que no presentan déficit hormonales susceptibles de tratamiento médico ni datos de hipertensión intracraneal. Estos pacientes sólo reciben tratamiento sintomático según la clínica que refieren, fundamentalmente cefalea.

En el estudio de De Marinis et al¹⁰ se optó por esta postura en 58 (27,2%) pacientes y se demostró que la mayoría permanece estable. En concreto, sólo un paciente originalmente eutiroides desarrolló un hipotiroidismo central varios años después del diagnóstico de STVP.

En conclusión, los pacientes con STVP, hasta hace poco tiempo considerada una entidad banal, siempre deberían recibir una evaluación endocrinológica, oftalmológica y neuroquirúrgica tras su diagnóstico (fig. 3) por la alta incidencia de alteraciones descritas en estos 3 aspectos médicos. Debe realizarse un estudio endocrinológico basal inicial que debe ir seguido por pruebas de estímulo específicos ante el hallazgo

de déficit hormonales. El tratamiento consiste en la sustitución hormonal de las deficiencias que se detecten y en la corrección de la hiperprolactinemia con agonistas dopaminérgicos. En los pacientes con signos y síntomas de hipertensión intracraneal grave (cefalea, alteraciones visuales, rinorrea) es necesaria la neurocirugía. Otros, en cambio, asintomáticos, se puede sólo observarlos, puesto que es muy poco probable la aparición de cambios hormonales y radiológicos en su seguimiento. Sin embargo, ante el riesgo teórico de progresión, los estudios publicados hasta la fecha recomiendan realizar una reevaluación endocrinológica, neurooftalmológica y radiológica a los 24 o 36 meses. Si no se observa progresión de la enfermedad, las evaluaciones posteriores pueden ser incluso menos frecuentes y limitadas a los pacientes que lo requieran por sospecha clínica. Se debe reevaluar a los pacientes con tratamiento hormonal sustitutivo según las guías clínicas pertinentes, y a los pacientes tratados quirúrgicamente, al menos cada 6 meses en el primer año de seguimiento y luego en función de los resultados quirúrgicos.

NOTA: respuestas correctas: 1-b; 2-d; 3-d; 4-c; 5-a.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bush W. Die morphologie der sella turcica und itse beziehungen zue hypophyse. *Virchows Arch Path Anat Physiol*. 1951; 320:437-58.
2. McLachlan MSF, Williams ED, Doyle FH. Applied anatomy of the pituitary gland and fossa: a radiological and histopathological study based on 50 necropsies. *Br J Radiol*. 1968;41: 782-8.
3. Kaufman B, Chamberlin Jr J. The ubiquitous empty sella turcica. *Acta Radiol*. 1972;13:413-25.
4. Caplan R, Dobben GD. Endocrine studies in patients with empty sella syndrome. *Arch Int Med*. 1969;123:611-9.
5. Chynn K. Neuroradiological explorations in intra and parase-llar conditions. *Radiol Clin North Am*. 1966;4:93-116.
6. Degli Uberti EC, Teodori V, Trasforini G, Tamarozzi R, Margotti A, Bianconi M, et al. The empty sella syndrome. Clinical radiological and endocrinologic analysis in 20 cases. *Minerva Endocrinol*. 1989;14:1-18.
7. Sage MR, Blumbergs PC. Primary empty sella turcica: A radiological-anatomical correlation. *Australas Radiol*. 2000;44: 341-8.
8. Komatsu M, Kondo T, Yamanouchi K, Yokokawa N, Ichikawa K, Ishihara M, et al. Antipituitary antibodies in patients with the primary empty sella syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67:633-8.
9. Bensing S, Rorsman F, Crock P, Sanjeevi C, Ericson K, Kampe O, et al. No evidence for autoimmunity as a major cause of the empty sella syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112:231-5.
10. De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, Maira G, Guistina A. Extensive Clinical Experience: Primary Empty sella. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5471-7.
11. De Marinis L, Mancini A, Giampietro A, Bianchi A, Tilaro L, Mangiola A, et al. The empty sella syndrome: general characteristics and neuroendocrine dynamics. En: Baldelli R, Casanueva FF, Tamburrano G, editores. Update in neuroendocrinology, from basic research to clinical practice. Roma: Pubblicazioni Medico Scientifiche; 2004. p. 291-320.
12. Gasperi M, Aimaretti G, Cecconi E, Colao A, Di Somma C, Cannavò S, et al. Impairment of GH secretion in adults with primary empty sella. *J Endocrinol Invest*. 2002;25:329-33.
13. Cannavò S, Curtò L, Venturino M, Squadrito S, Almoto B, Narbone MC, et al. Abnormalities of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with primary empty sella. *J Endocrinol Invest*. 2002;25:236-9.
14. Del Monte P, Foppiani L, Cafferata C, Marugo A, Bernasconi D. Primary "empty sella" in adults: endocrine findings. *Endocr J*. 2006;53:803-9.
15. De Pablos Velasco PL, Faleh A, Losada A. Silla turca vacía asociada a diabetes insípida. Presentación de un nuevo caso. *Rev Clin Esp*. 1990;186:242-3.
16. Pérez D, Pastora N, Gómez-Pan A, Marazuela M. Una causa rara de diabetes insípida aislada. *Endocrinol Nutr*. 2004;51:487.
17. Gallardo E, Schachter D, Caceres E, Becker P, Colin E, Martinez C, et al. The empty sella: results of treatment in 76 successive cases and high frequency of endocrine and neurological disturbances. *Clin Endocrinol*. 1992;37:529-33.
18. García-Uría J, Ley L, Pajaron A, Bravo G. Spontaneous cerebrospinal fluid fistulae associated with empty sellae: surgical treatment and long-term results. *Neurosurgery*. 1999;45:766-74.
19. Spaziante R, De Divitiis E, Stella L, Cappabianca P, Genovese L. The empty sella. *Surg Neurol*. 1981;16:418-26.
20. Guinto G, Del Valle R, Nishimura E, Mercado M, Nettel B, Salazar F. Primary empty sella syndrome: the role of visual system herniation. *Surg Neurol*. 2002;58:42-8.
21. Maira G, Anile C, Mangiola A. Primary empty sella syndrome in a series of 142 patients. *J Neurosurg*. 2005;103:831-6.
22. Katzman R, Hussey F. A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. I. Rationale and method. *Neurology*. 1970;20:534-44.