

## Tumores Pituitarios

*Dr. Patricio Trincado Martínez  
Unidad de Endocrinología,  
Clínica Las Condes*

Los tumores hipofisiarios corresponden aproximadamente al seis a 23 % de tumores intracraneanos detectados en autopsias, y 10 a 15 % de los tumores intracraneanos extirpados en cirugías (1.) Según su tamaño, se denomina microadenoma a aquellos menores de 10 mm, los mayores corresponden a macroadenomas.

Los pacientes con tumores hipofisiarios pueden ser completamente asintomáticos o presentar síntomas secundarios a la masa tumoral o por disfunción endocrina o ambos. Las anormalidades endocrinas pueden ser hiperfunción, hipofunción o combinaciones de las dos (2).

### Manifestaciones clínicas de tumores hipofisiarios

#### 1. Síntomas y signos relacionados con masa hipofisiarios

Debido a la masa tumoral puede existir cefalea y síntomas secundarios a compresión de tejidos adyacentes, incluyendo trastornos del campo visual, incluso ceguera en uno o los dos ojos. En general la extensión de la anormalidad depende del tamaño tumoral y de su posición anatómica (3).

La cefalea puede ser inespecífica y variable y se debe al estiramiento de la duramadre a nivel del diafragma selar sobre la fosa pituitaria, describiéndose a nivel occipital, retrorbitaria o bitemporal. A menudo disminuye con analgésicos comunes. Los grandes tumores pueden alcanzar ya sea el foramen de Monro o el acueducto de Silvio determinando obstrucción de los ventrículos laterales y del flujo del líquido cefalorraquídeo del tercer y cuarto ventrículo, causando hidrocefalia (3-4).

Los pacientes con macroadenomas usualmente tienen síntomas de masa tumoral, lo que puede llevar al diagnóstico, aunque incidentalmente pueden ser descubiertos durante la evaluación por otras causas. Alrededor de un 60% de estos pacientes presentan trastornos visuales, lo que no ocurre si los tumores se extienden inferiormente lejos del quiasma. Los tumores gigantes, más frecuentemente encontrados en hombres, se pueden extender hacia los lóbulos temporales y causar epilepsia temporal. En ocasiones se pueden extender hacia los pedúnculos cerebrales y causar alteraciones motoras, sensitivas o ambas (3).

Desde el punto de vista hormonal estos tumores pueden secretar péptidos activos que determinan una clínica característica (5), también por efecto de masa pueden llevar a un hipopituitarismo parcial o total. Esto hace que todo paciente con un tumor hipofisiario requiera una evaluación endocrinológica completa antes de decidir el tratamiento definitivo. Para ello en Clínica Las Condes existen protocolos de estudios que incluyen una evaluación inicial y postresolución quirúrgica, tanto en el intra como en el postoperatorio.

A continuación revisaremos las manifestaciones hormonales más significativas en este tipo de pacientes.

## 2. Síntomas y signos relacionados con disfunción endocrina

### a. Hiperfunción hormonal

Los tumores hipofisiarios están constituidos por células que poseen la capacidad de secretar diversos péptidos con diferente acción hormonal. Sin embargo, la manifestación en los órganos blancos dependerá de las características moleculares del producto secretado, lo que a su vez es función del grado de diferenciación celular y de la indemnidad de los mecanismos de síntesis hormonal. Los cuadros más frecuentemente observados están dados por la secreción de Prolactina, Cortisol y Hormona de crecimiento. Son menos frecuentes los tumores productores de TSH y gonadotrofinas (5-6).

**Hiperprolactinemia:** Clásicamente producida por prolactinomas que corresponden alrededor de 45 a 50 % de los tumores hipofisiarios, pero también se encuentra en acromegalía y en otros tipos de tumores que comprimen el tallo hipofisiario (7-8). En pacientes con prolactinoma la magnitud de la hiperprolactinemia se relaciona directamente con el tamaño tumoral, aunque no siempre es así. Las manifestaciones clínicas dependen del sexo, edad y duración. En las mujeres de edad fértil, es frecuente encontrar amenorrea-galactorrea, en los casos prolongados se produce hipoestrogenismo de grado variable. En hombres, las manifestaciones de hipogonadismo son paulatinas y en ellos en general el diagnóstico es más tardío y con masa tumoral de mayor tamaño (6-8). Estos tumores en su mayoría, responden al uso de agonistas dopaminérgicos como bromocriptina y cabergolina (9).

**Hipercortisolismo:** Se manifiesta en tumores que afectan a los corticotropos, determinando la llamada enfermedad de Cushing. En general son tumores pequeños, en el rango de microadenomas. Su localización es extremadamente difícil y es necesario realizar pruebas dinámicas para su diagnóstico (10). Los pacientes presentan un Síndrome de Cushing indistinguible entre los portadores de tumor hipofisiario y los de tumores suprarrenales (10-11).

**Hipersecreción de hormona de crecimiento:** Originada principalmente por adenomas somatotróficos, en menos de un 1% de los casos existe producción excesiva de GHRH por tumores hipotalámicos o periféricos. Estos pacientes presentan un cuadro larvado y es frecuente que el diagnóstico se efectúe después de 10 años de enfermedad progresiva (12). Las manifestaciones clínicas son principalmente originadas por el exceso de GH, aunque también pueden estar dadas por efecto de masa y/o hipopituitarismo. Si la secreción excesiva de GH aparece antes de la pubertad se produce un excesivo crecimiento linear y gigantismo. Si el cuadro se presenta en la edad adulta, la condición más frecuente, encontramos el cuadro típico de acromegalía con aumento de secreción sebácea, engrosamiento de la piel, crecimiento de huesos planos, cambios faciales, etc (13).

### b. Déficit hormonal

Alrededor de un 25% de los tumores hipofisiarios no secretan péptidos activos. Por lo tanto su manifestación hormonal va a estar dada por efecto de masa y la acción compresiva sobre las células hipofisiarias normales, lo que puede llevar a hipopituitarismo parcial o total, especialmente en pacientes con macroadenomas invasores (14).

Puede presentarse deficiencia de cualquiera de las seis hormonas mayores (LH, FSH, GH, TSH, ACTH, PRL). El síntoma más común tanto en hombres como en mujeres es el hipogonadismo debido a deficiencia de LH y FSH que además de ser secundario al

efecto de masa, puede ser ocasionado por hiperprolactinemia. La clásica secuencia de pérdida de hormonas hipofisiarias es la siguiente: gonadotropinas, GH, TSH, ACTH.

La deficiencia de prolactina es infrecuente salvo en el infarto hipofisiario (15).

**Deficiencia de gonadotrofinas:** Generalmente, es la primera manifestación del hipopituitarismo, a pesar de lo cual frecuentemente pasa desapercibida por el paciente. Puede ser ocasionada por un trastorno funcional como hiperprolactinemia o debido a compresión del tallo o enfermedad hipotalámico-hipofisiaria. En las mujeres se presentan trastornos menstruales o infertilidad debido a hipoestrogenismo. También pueden existir síntomas vasomotores, disminución de la libido y dispareunia, un largo tiempo con deficiencia de estrógenos determina atrofia mamaria. Esto es menos frecuente en mujeres con hiperprolactinemia. En adolescentes puede existir retraso o detención del desarrollo puberal. En hombres, disminución de la libido e impotencia y en casos severos, atenuación de caracteres sexuales secundarios con disminución del vello facial y del volumen muscular. El tamaño testicular puede disminuir y los testículos se pueden tomar de consistencia blanda. La espermatogénesis está a menudo preservada y la principal anormalidad del espermiograma es la disminución del volumen seminal. En ambos sexos se produce osteopenia (16).

**Deficiencia de GH:** Los síntomas por deficiencia de GH incluyen disminución de la fuerza muscular, de la tolerancia al ejercicio y disminución de la sensación de bienestar físico y psicológico, menos energía, labilidad emocional, sensación de aislamiento social y disminución de la libido (17). En adultos también causa un incremento en la grasa corporal, disminución de la masa magra y distribución anormal de la grasa. La excesiva grasa visceral se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (17-18).

Las manifestaciones de deficiencia de GH en niños dependen de la edad de inicio e incluyen talla baja y disminución de la velocidad de crecimiento. La causa principal de letalidad en estos pacientes es la enfermedad cardiovascular (18).

**Deficiencia de tirotropina:** El hipotiroidismo secundario ocurre relativamente tarde en el curso del hipopituitarismo y es caracterizado por malestar general, aumento de peso, falta de energía, intolerancia al frío, cefalea y constipación. Existe un aumento de los lípidos séricos especialmente del colesterol total (17).

**Deficiencia de corticotropina:** La falla suprarrenal secundaria puede ocurrir como una deficiencia aislada o en el curso del hipopituitarismo. Los síntomas son esencialmente los mismos que los de la insuficiencia suprarrenal primaria, pero difieren en dos importantes aspectos. La insuficiencia suprarrenal resulta de la falta de estimulación de ACTH, por lo cual los esteroides afectados primordialmente son el cortisol y los andrógenos. Los mineralocorticoides principalmente regulados por renina-angiotensina están preservados aunque su secreción podría no ser óptima. Los síntomas habituales son decaimiento, malestar general, anorexia, ortostatismo y cefalea. Las mujeres tienden a perder el vello púbico y axilar y presentan disminución de la libido, en los hombres la barba y el pelo corporal están preservados a menos que concomitantemente exista disminución de las gonadotrofinas. Estos pacientes no presentan hiperpigmentación y frecuentemente desarrollan un aspecto pálido amarillento. La deficiencia severa de cortisol puede llevar a hipoglicemia e hiponatremia, la hiperkalemia se produce cuando hay deficiencia de aldosterona. Estos pacientes pueden presentar un deterioro súbito frente a enfermedades relativamente triviales lo que los puede llevar a colapso circulatorio, coma e hipoglicemia. La insuficiencia suprarrenal sin importar su causa es una emergencia médica (2, 17, 19).

Nombre	Prevalencia (%)	Tinción hormonal	Manifestaciones clínicas
--------	-----------------	------------------	--------------------------

Prolactinomas	40-45	Prolactina	Signos de hiperprolactinemia
Adenomas somatotropos	20	GH±prolactina	Acromegalía
Adenomas corticotropos	10-12	ACTH±	Hipercortisolismo
Adenomas gonadotropos	15	FSH, LH, aSU, bSU	Síntomas mecánicos, hipopituitarismo.
Adenomas células nulas	5-10	Ninguno	Síntomas mecánicos, hipopituitarismo.
Adenomas tirotropos	1-2	TSH, aSU± GH	Hipertiroidismo leve, hipopituitarismo.

## Clasificación morfológica de los adenomas

La clasificación antigua de los tumores hipofisiarios se basaba en la tinción de hematoxilinaeosina de los tejidos resecados. Con el advenimiento de la inmunohistoquímica los tumores se clasifican actualmente de acuerdo a su producción hormonal y características a la microscopía electrónica. Esto tiene extraordinaria importancia en el manejo postoperatorio de estos tumores. Según la inmunohistoquímica se encuentran los siguientes tipos tumorales: productores de GH, de PRL, mixtos (GH y PRL), productores de ACTH, silentes (tres subtipos), productores de TSH, productores de gonadotropinas, células nulas (incluido el oncocitoma) y plurihormonal (2, 20, 22).

## Evaluación y manejo endocrinológico

La evaluación debe determinar:

- Presencia mayor confiabilidad. Este examen debe y tipo de hipersecreción hormonal.
- Deficiencias hormonales y terapia de reemplazo.
- Anormalidades visuales.
- Anatomía pituitaria y presencia de extensión supraselar.

Cada una de estas áreas debe ser evaluada antes de la intervención terapéutica.

**Estudio de la función hipofisiaria:** En primer lugar es imprescindible obtener una historia clínica completa y el examen físico debe ser especialmente cuidadoso. Buscando signos sugerentes de carencia o exceso de hormonas hipofisiarias. Los niveles de hormonas hipofisiarias deben interpretarse en relación a los de las hormonas periféricas respectivas. También es imprescindible considerar el carácter pulsátil de la secreción pituitaria y otros factores que puedan influir como estrés, estado nutritivo, hora del día, período menstrual, etc. En muchos casos es necesario contar con un estudio dinámico hormonal.

En cuanto a la evaluación por imágenes de la pituitaria, tanto el TAC selar como la RNM son igualmente efectivos en detectar grandes tumores hipofisiarios. La ventaja de la última es su mejor definición de estructuras vecinas a la hipófisis y también una mejor visualización de microadenomas ; el TAC selar debe realizarse con cortes finos de 1,5 mm para obtener una buena visualización de los microadenomas, por ahora su ventaja radica principalmente en su rapidez y economía respecto a la RNM (23).

Otro aspecto significativo en la evaluación de pacientes con tumores hipofisiarios es el examen neurooftalmológico con campimetría de Goldman, que es la que ofrece mayor confiabilidad. Este examen debe realizarse antes y después del tratamiento ya sea médico o quirúrgico.

## Terapia de reemplazo hormonal

La terapia de reemplazo hormonal debe ser cuidadosamente indicada en cada paciente y dependerá de la enfermedad de base, la extensión de la cirugía y el compromiso pituitario postquirúrgico.

**Deficiencia de cortisol:** Es posible evaluar con cortisol basal postquirúrgico después de 24 horas sin aporte de cortisol (hidrocortisona). En aquellos pacientes con niveles subóptimos habitualmente indicamos cortisol oral, alternativamente se puede utilizar prednisona en dosis de suplementación. Se debe evitar niveles muy elevados por el riesgo de Cushing iatrogénico. En presencia de fiebre o enfermedad, la dosis se debe aumentar al doble. En caso de estrés severo o enfermedad mayor, la dosis debe aumentarse y de preferencia administrarla como hidrocortisona intravenosa. Se debe instruir al paciente para que tenga un elemento identificatorio de su situación, como un brazalete, y debe manejar permanentemente una dosis de dexametasona para administración intramuscular en caso necesario.

**Deficiencia de hormona tiroídea:** Se debe evaluar su inicio según los niveles de tiroxina libre ya que los valores de TSH en este tipo de pacientes no son confiables.

**Hormonas sexuales:** El hipogonadismo se detecta precozmente con determinación de gonadotropinas y testosterona o estradiol. Habitualmente en los varones es necesario administrar testosterona IM cada tres a cuatro semanas y determinación de niveles plasmáticos a los 15 días o inmediatamente antes de la dosis siguiente. También es factible el reemplazo de testosterona a través de parches, que por la liberación continua parece ser más fisiológico que la administración intramuscular. Los hombres mayores de 40 años deben contar con un antígeno prostático específico y evaluación urológica antes de iniciar el reemplazo androgénico. En las mujeres el reemplazo estrogénico es similar al indicado en la menopausia, considerando en las mujeres con útero intacto el uso de estrógenos más un progestágeno, y sólo estrógenos en las pacientes hysterectomizadas. Es necesaria la evaluación ginecológica y mamografía anual.

**Hormona de crecimiento:** Está especialmente indicada en niños y en algunos adultos con clara deficiencia de GH. Su ajuste depende de los niveles plasmáticos alcanzados. La gran limitante es su alto costo.

**Hormona Antidiurética o Vasopresina:** Se utiliza desmopresina un análogo de la vasopresina, se puede administrar vía nasal, tabletas orales o inyección subcutánea una a dos veces al día. El aporte parenteral es el de elección en el perioperatorio. Sin embargo, el aporte oral se debe considerar en aquellos pacientes con déficit permanente.

## Tratamiento de los tumores hipofisiarios

### 1. Cirugía

Actualmente la cirugía hipofisiaria de elección es la transesfenoidal que se asocia a mínima invasión y secuelas (14). Sin embargo, está directamente relacionada con la experiencia del neurocirujano (14, 21). En cuanto a las indicaciones encontramos: la apoplejía hipofisiaria, compresión de quiasma, tumores secretores, salvo prolactinoma

no compresivo y falla de la terapia médica. Las complicaciones de la cirugía hipofisiaria son escasas, especialmente en manos de cirujanos expertos, la letalidad varía entre un 0,27 a 2,5 %. La incidencia de hipopituitarismo alcanza a un 3% en pacientes con microadenomas y aumenta levemente en tumores más invasivos (24).

## 2. Radiación hipofisiaria

Actualmente es recomendada en pacientes con enfermedad residual después de la cirugía y en aquellos que no pueden ser operados. Los diferentes tipos de radioterapia incluyen supervoltaje, implantación de isótopos radioactivos, radiocirugía estereotáxica con acelerador lineal, terapia con partículas alfa, radioterapia esterotáxica enfocada de gamma knife. La terapia más frecuente es el supervoltaje 45 a 50 mGy. El panhipopituitarismo es consecuencia común con este tipo de tratamientos, llegando a comprometer alrededor del 50% de los pacientes al cabo de dos años. Por lo anterior, estos pacientes requieren evaluación hormonal periódica. Otros efectos adversos incluyen daño del nervio óptico, necrosis cerebral, convulsiones y desarrollo de otros tumores cerebrales o hipofisiarios. La incidencia de estas complicaciones varía en los diferentes centros (25).

## Manejo perioperatorio de los adenomas hipofisiarios

Los pacientes sometidos a cirugía hipofisiaria presentan un alto riesgo de hipopituitarismo y trastornos neurohipofisiarios postquirúrgicos (14, 15, 19, 21). El manejo debe incluir un diagnóstico de funcionalidad hipofisiaria pre y postquirúrgico. Esto permite un manejo dirigido y evita complicaciones tanto en el intra como en el postoperatorio. Las complicaciones más importantes en estos pacientes son la diabetes insípida, la secreción inapropiada de hormona antidiurética, el síndrome cerebral perdedor de sal y el hipocortisolismo central.

**Diabetes insípida:** Se puede presentar entre un 10 a 20 % de los pacientes sometidos a cirugía transesfenoidal y se debe a un trauma neurohipofisiario (2, 26). Se caracteriza por no ser permanente en todos los casos y el mayor riesgo se encuentra dentro de las primeras 24 a 48 horas postcirugía y puede prolongarse hasta siete días. En pacientes con daño neurohipofisiario grave la respuesta es a menudo trifásica. La fase inicial es de poliuria que está relacionada con disminución de la liberación de ADH. Esto es seguido a partir de la primera semana por la fase antidiurética que traduce la liberación de ADH desde los terminales nerviosos de la neurohipófisis dañada. En este período el riesgo de intoxicación acuosa e hiponatremia grave es muy alto. Posteriormente se puede producir un déficit permanente de ADH luego de la depleción de los gránulos de ADH en una neurohipófisis permanentemente dañada. En los casos en que el trauma neurohipofisiario no es severo, se puede observar una progresión de estas tres fases dentro de la primera semana postcirugía y finalmente no resultar en un déficit neurohipofisiario permanente. Sin embargo, por la rápida evolución, el riesgo de hiper o hiposmolaridad es alto, especialmente si en las primeras horas es necesario utilizar hormona antidiurética cuyo efecto puede prolongarse y determinar intoxicación acuosa con hiponatremia grave, edema cerebral y muerte (26).

**Secreción inapropiada de ADH:** Alrededor de un 20 a 30 % de los pacientes sometidos a cirugía hipofisiaria presentan hiponatremia, siendo la principal causa la secreción inapropiada de ADH, que se manifiesta con mayor frecuencia a partir de la primera semana post cirugía. El tratamiento consiste en la restricción acuosa, que disminuye la llegada de agua a los túbulos colectores donde actúa la ADH. Estos pacientes requieren un estrecho seguimiento con determinaciones tanto plasmáticas como urinarias de Na y osmolaridad.

**Síndrome cerebral perdedor de sal (Cerebral Salt-Wasting):** Es menos frecuente en el contexto de cirugía hipofisiaria. Sin embargo, se debe considerar en el diagnóstico diferencial de toda hiponatremia en paciente

neuroquirúrgico (27). Se describió inicialmente en pacientes con hemorragia subaracnoídea en los cuales existiría liberación excesiva del factor natriurético cerebral. Sin embargo puede presentarse en el postoperatorio de tumores hipofisiarios, siendo el diagnóstico diferencial del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Se han descrito casos de aparición tardía después de cirugía y radioterapia (28). Son pacientes con hiponatremia e hipovolemia que responden al aporte de solución hipernatrémica y en los cuales la restricción hídrica está absolutamente contraindicada. En ciertos casos es necesario el uso de mineral o corticoides como flurhidrocortisona.

**Hipocortisolismo central:** En todo paciente con una masa hipofisiaria es imprescindible determinar la funcionalidad suprarrenal en el pre y en el postoperatorio con el fin de indicar la eventual terapia de sustitución con cortisol. Para esto es esencial contar con cortisol basal y test de ACTH (29). En general durante la cirugía hipofisiaria es recomendable aportar un dosis de refuerzo de hidrocortisona, la que se disminuye progresivamente en las horas siguientes hasta determinar el estado funcional definitivo de la secreción de cortisol (30). Esto último debe ser evaluado por el endocrinólogo ya sea en el postoperatorio inmediato o con un test de ACTH en el período tardío. En suma, todo lo anterior implica que la aproximación clínica de los tumores hipofisiarios requiere de un complejo abordaje multidisciplinario tanto en la etapa del diagnóstico como en la planificación terapéutica. Es imprescindible caracterizar el tipo histológico y la funcionalidad del tumor con el fin de optimizar las medidas terapéuticas y el seguimiento hormonal en cada paciente en forma individual.

## Bibliografía

1. Kovacs K, Horvath E. *Pathology of pituitary tumors.* Endocrinol Metab Clin North Am 1987;16:529-551.
2. Rodriguez JA. *Tumores pituitarios.* En *Endocrinología Clínica* JA Rodriguez, 1a Ed. Santiago de Chile. Editorial Mediterráneo 2000; 53-60.
3. Thorner M, Vance M, Laws E, Horvath E, Kovacs K. *The Anterior Pituitary williams textbook of endocrinology.* 9a Ed WB Saunders Co 1998; 249-340.
4. Post, K.D., McCormick, P.C., Bello, J.A. *Differential diagnosis of pituitary tumors.* Clin. Endocrinol. Metab. 1987;16: 609-645.
5. Klibanski A & Zervas NT *Diagnosis and management of hormone-secreting pituitary adenomas.* New England Journal of Medicine 199 1; 324: 822-831.
6. Freda PU & Post KD *Differential diagnosis of sellar masses.* Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1999; 28 :81-117.
7. Molitch ME, Thomer MO & Wilson CB *Management of prolactinomas: overview and introduction.* Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997; 82: 996-1000.
8. Melmed S, Braunstein G, Chang J & Becker DP. *Pituitary tumors secreting growth hormone and prolactin.* Annals of Internal Medicine 1986;105: 238-253.
9. Ciccarelli E & Camanni F. *Diagnosis and drug therapy of prolactinomas.* Drugs 1996;51:954-965.
10. Orth DN. *Cushing's syndrome.* New England Journal of Medicine 1995; 332: 791-803.

11. Findling JW & Raff H . *Newer diagnostic techniques and problems in Cushing's disease. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1999;28: 191-210.
12. Melmed S *Acromegaly. New England Journal of Medicine* 1990;322: 966-977.
13. Melmed S, Jackson I, Kleinberg D & Klibanski A *Current treatment guidelines for acromegaly. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83: 2646-2652.
14. Gsponer J, DeTritolet N, Janzer R, Uske A, Mirimanoff RO, Peymond MJ, Rey F, Temler E, Gaillard RC & Gomez F *Diagnosis, treatment and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients. Medicine* 1999; 78 : 236-269.
15. Arafah BM, Gold R & Selman WR *Clinical manifestations and management of hypopituitarism. Contemporary Neurosurgery* 1995 ;17 :1-6.
16. Behre HM, Von Eckardstein S, Kliesch S & Nieschlag E *Long-term substitution therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone over 7-10 years. Clinical Endocrinology* 1999; 50: 629-635.
17. Arafah B M, Nasrallah M P *Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management* *Endocrine-Related Cancer* 2001; 8 : 287-305.
18. Sahhi M, Bestryash SA, Hacker D, Sharp PS, Johnston DG & Fcale RA . *Myocardial dysfunction in treated adult hypopituitarism : a possible mechanism for increased cardiovascular mortality. Brittsh Heart Journal* 1992; 67 : 92-96.
19. Arafah BM, Ybarra J, Tarr RW, Madhun Z & Selman WR. *Pituitary tumor apoplexy: pathophysiology, clinical manifestations, and management. Journal of Intensive Care Medicine* 1997 ; 12: 123-134.
20. Melmed S *Pathogenesis of pituitary tumors [review]. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1999 ;28:1-12.
21. Freda PU & Wardlaw SL *Clinical review 110: diagnosis and treatment of pituitary tumors. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 ;84 :3859-3866.
22. Klibanski A & Zervas NT . *Diagnosis and management of hormone-secreting pituitary adenomas. New England Journal of Medicine* 1991;324: 822-831.
23. King JT Jr, Justice AC & Aaron D. *Management of incidental pituitary microadenomas: a cost-effectiveness analysis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997 ; 82: 3625-3632.
24. Ganz JC *Gamma knife treatment of pituitary adenomas. Stereotactic Functional Neurosurgery* 1995; 64: 3-10.
25. Lillehei KO, Kirschman DL, KleinschmidtDeMasters BK & Ridgway EC. *Reassessment of the role of radiation therapy in the treatment of endocrineinactive pituitary macroadenomas. Neurosurgery* 1998; 43: 432-439.
26. Singer I, Oster JR & Fishman LM *The management of diabetes insipidus in adults. Archives of Internal Medicine* 1997;157: 1293-1301.
27. Harrigan MR. *Cerebral salt wasting syndrome.Crit Care Clin.* 2001;17(1):12538. *Review.*
28. Filippella M, Cappabianca P, Cavallo LM, Faggiano A, Lombardi G, de DE, Colao A. *Very delayed hyponatremia after surgery and radiotherapy for a pituitary macroadenoma. J Endocrinol Invest* 2002;25(2):163-8.

29. Vance ML . *Hypopituitarism*. *New England Journal of Medicine* 1994;330:1651-1662.
30. Hour WM, Arafah BM, Salazar R & Selman W. *Evaluation of the hypothalamic pituitary adrenal axis immediately after pituitary adenomectomy: is perioperative steroid therapy necessary?* *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1988; 66:1208-1212.