

Masa hipofisaria clínicamente silente encontrada de forma casual

C. PÁRAMO

Unidad de Neuroendocrinología. Servicio de Endocrinología. Complejo Hospitalario Universitario Xeral Cies. Vigo. Pontevedra. España.

En los últimos años, la amplia utilización de las técnicas de neuroimagen ha condicionado el descubrimiento, cada vez más frecuente, de lesiones hipofisarias asintomáticas. Aunque su etiología es muy variada, la mayoría de los incidentalomas hipofisarios son adenomas benignos, tanto los microadenomas (< 10 mm) como los macroadenomas (> 10 mm). Las microlesiones son tan frecuentes que pueden aparecer en el 4-30% de los estudios de imagen en individuos normales. La evaluación y el tratamiento son controvertidos y varían ampliamente entre endocrinólogos. A propósito de un caso clínico, discutiremos la actitud diagnóstica y terapéutica, diferenciando entre microlesiones y macrolesiones incidentales.

INCIDENTALLY DISCOVERED PITUITARY LESION CLINICALLY SILENT

During the past several years the wide application of sensitive brain imaging techniques has led to an increasing recognition of asymptomatic lesions in the pituitary. Although their etiology covers a huge range of pathologies, most incidentally discovered pituitary lesions are benign adenomas, ranging in size from micro- (< 10 mm) to macro- (> 10 mm) adenomas. Micro-incidentomas are very common, with a reported incidence in normal individuals of 4%-30%.

Evaluation and treatment of pituitary incidentalomas is still controversial and it varies widely amongst endocrinologists. According to a clinical case, we're going to argue about diagnostic and therapeutic attitude, discriminating between micro- and macro- incidental lesions.

Key words: Pituitary incidentalomas. Macroadenomas. Microadenomas. Treatment.

CASO CLÍNICO

Un varón de 56 años fue remitido desde el Servicio de Neurocirugía a nuestra consulta en octubre de 2001 por hallazgo incidental de una masa hipofisaria durante el estudio de una espondiloartrosis cervical (fig. 1). El paciente se había sometido a una intervención quirúrgica 6 años atrás, en la que se realizaron una discectomía C4-C5-C6 y fusión cervical sin acontecimientos intra o postoperatorios, y llevaba una vida normal. Ingeniero en una industria de construcción de automóviles, refirió de manera espontánea cefalea "desde siempre" de forma esporádica, sin dependencia de analgésicos, y en el interrogatorio dirigido, ausencia de síntomas de disfunción hipofisaria, salvo disminución de la libido, que relacionaba con estrés laboral. No presentaba alteraciones visuales, enfermedades autoinmunitarias ni otras endocrinopatías.

Sus padres habían fallecido de carcinoma de pulmón y patología cardíaca. Tenía 2 hermanas y un hijo sano. Como antecedentes personales destacaban únicamente una enfermedad renal no definida a los 7 años, la cirugía vertebral antes reseñada y un hábito

Correspondencia: Dra. C. Páramo.
 Servicio de Endocrinología. Complejo Hospitalario Universitario Xeral-Cies.
 Pizarro, 22. 36204 Vigo. Pontevedra. España.
 Correo electrónico: conparamo@eresmas.com

Palabras clave: Incidentaloma hipofisario. Macroadenomas. Microadenomas. Tratamiento.

Manuscrito recibido el 2-2-2004; aceptado para su publicación el 1-3-2004.

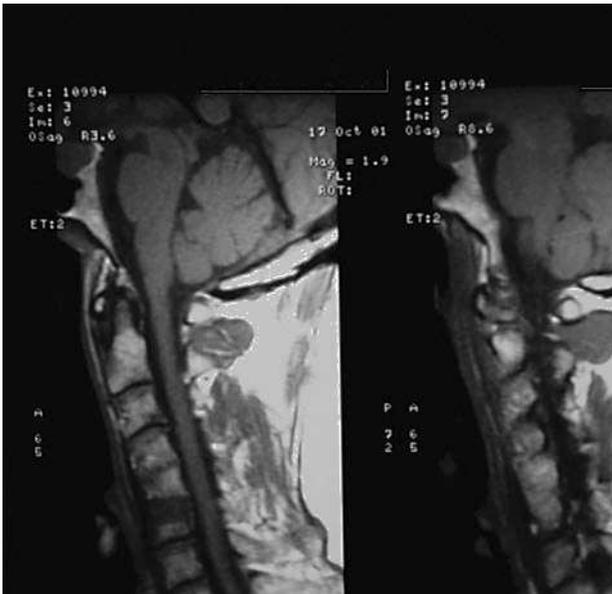


Fig. 1. Corte sagital de resonancia magnética nuclear de columna vertebral, donde se visualizan las secuelas de una fusión cervical C4-C5-C6 y una macrolesión selar.

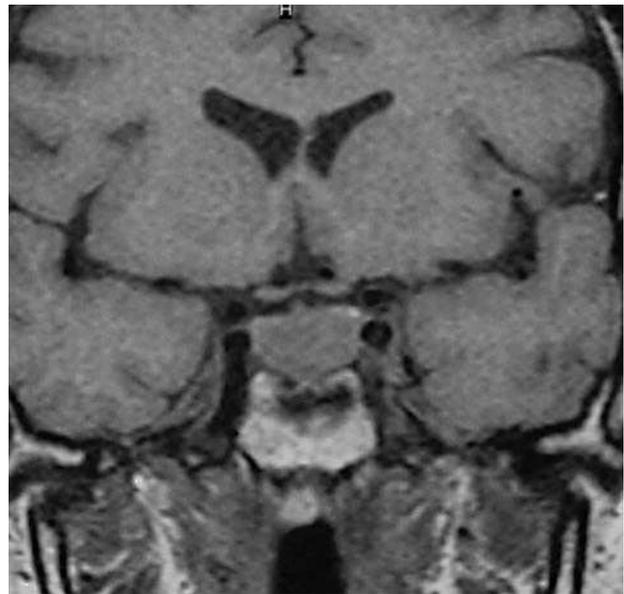


Fig. 2. Corte coronal de resonancia magnética nuclear hipofisaria que muestra una imagen de 15 mm de diámetro, con una discreta extensión supraselar, indicativa de macroadenoma hipofisario.

tabáquico moderado que había abandonado hacía 15 años.

En la exploración física el morfotipo era normal y no presentaba estigmas endocrinopáticos. La presión arterial era de 140/75 mmHg, el peso de 70 kg y la talla de 165 cm. No había alteraciones en la piel y faneras, y no se apreció bocio. El examen neurológico, cardiopulmonar y abdominal fue normal, al igual que la campimetría por confrontación.

En la analítica, el hemograma, la velocidad de sedimentación globular, el estudio de coagulación y las determinaciones bioquímicas del autoanализador y las concentraciones séricas de Ca, P, Na y K fueron normales.

Los resultados de los estudios hormonales fueron los siguientes: tiroxina libre, 1,2 ng/dl (valor normal [VN]: 0,7-2); hormona tirotrópica (TSH), 1,59 mU/l (VN: 0,3-4,5); hormona foliculostimulante (FSH), 4,76 mU/ml (VN: 1,6-17,5); hormona luteinizante, (LH) 6,69 mU/ml (VN: 1,5-11); testosterona total, 5,4 ng/ml (VN: 3-10); testosterona libre, 20,11 pg/ml (VN: 10,8-24,6); subunidad alfa libre, 0,3 mU/ml (VN: hasta 1,6); prolactina, 7,57 ng/ml (VN: 3-14,7); cortisol, determinado a las 8.00 horas, 14,6 g/dl (VN: 6-18), corticotropina (ACTH), 28,32 pg/ml (VN: 9 - 52); hormona del crecimiento (GH) basal, 0,21 ng/ml (VN < 5); factor 1 de crecimiento insulinoide (IGF-I) 104,17 ng/ml (VN: 71-290); proteína 3 transportadora del factor de crecimiento insulinoide (IGF-BP3), 4,17 mg/l (p50: 3,48).

La campimetría visual fue completamente normal. El estudio de resonancia magnética nuclear (RMN), aunque inicialmente orientado hacia patología vertebral, se amplió al detectar la masa intraselar y reveló una lesión de 15 mm con extensión supraselar sin

compromiso quiasmático ni extensión lateral ni inferior, con refuerzo homogéneo tras contraste, indicativa de macroadenoma hipofisario (fig. 2).

Se comentaron las diversas posibilidades diagnósticas y terapéuticas al paciente, quien rechazó todo tipo de intervención radical y optó por un seguimiento continuado.

En resumen, se trata de un varón de 56 años con una masa selar de 15 mm, descubierta de forma casual, que no provoca síntomas compresivos ni disfunción hipofisaria, y que se decide tratar sólo con observación.

CUESTIONES

1. En relación con las masas selares descubiertas de forma incidental:

- Son un hallazgo excepcional.
- Son adenomas hipofisarios y siempre microadenomas. Los macroadenomas siempre se diagnostican por clínica definida.
- La interpretación de las lesiones pequeñas es muy dependientes del observador y está influida por el contexto clínico.
- Son más frecuentes en mujeres en edad fértil.
- Todas son correctas.

2. Respecto al caso que presentamos, consideráis que la realización del estudio histológico:

- No es imprescindible salvo que exista crecimiento del tumor.
- Puesto que la mayoría de los incidentalomas hi-

po fisarios son lesiones benignas, el diagnóstico puede establecerse de forma fiable mediante la RMN.

c) Debido al alto potencial de crecimiento de las microlesiones, es ineludible realizar un estudio biopsico en estos pacientes.

d) La biopsia, previa cobertura esteroidea, debe ser, tras el estudio hormonal, el primer paso en el tratamiento de este paciente.

e) Son ciertas a) y b).

3. Nuestro paciente no refería ningún síntoma de afectación hipofisaria. En relación con el estudio hormonal opináis que:

a) No es necesario, ya que la lesión es incidental y con nula trascendencia clínica.

b) Es conveniente descartar hiperproducción hormonal, aunque ésta sea infrecuente.

c) Los tests dinámicos permiten diagnosticar con seguridad a un paciente presintomático.

d) La determinación de prolactina no debe realizarse por su escasa especificidad diagnóstica.

e) Todas son incorrectas.

4. El tratamiento del incidentaloma hipofisario en nuestro paciente incluiría:

a) Realización de tests dinámicos al menos una vez al año.

b) RMN cada 6 meses o una vez al año de forma indefinida.

c) Realización de tests basales hipofisarios cada 6 meses.

d) Evaluación hormonal y de imagen siguiendo los criterios del Consenso Internacional para el manejo de los incidentalomas hipofisarios (Turín 2002).

e) Todas son falsas.

INCIDENTALOMA HIPOFISARIO

El incidentaloma hipofisario (IH) es una lesión selar asintomática descubierta de forma casual al realizar una exploración neurorradiológica por motivos no relacionados con patología hipofisaria¹⁻³. El hallazgo de estas lesiones incidentales, denominadas por Chidiac y Aron⁴ “enfermedades de las nuevas tecnologías”, cada vez más frecuentes debido a la creciente utilización y avances de las técnicas de neuroimagen, supone para el clínico un dilema en el que es necesario sopesar el riesgo-beneficio de actitudes diagnósticas o terapéuticas conservadoras o demasiado intervencionistas; de ahí que no exista una estrategia óptima y universalmente aceptada en el tratamiento de estos pacientes⁵⁻⁷.

La detección de estas lesiones hipofisarias no sospechadas y endocrinológicamente silentes va en aumento, en parte, debido a la alta resolución de la tomografía computarizada⁸⁻¹⁰ y sobre todo con la generalización del uso de la RMN^{11,12} tanto en la práctica clínica ha-

bitual como en el estudio de la enfermedad cerebral asintomática (*brain checkup*), habitual en determinados países, lo que lleva a una prevalencia del IH en estudios de RMN de un 10%¹³, pero que puede llegar hasta el 48% ya que la interpretación de las pequeñas lesiones es altamente dependiente del observador y está muy influida por el contexto clínico^{6,7}. Estos datos están en clara concordancia con la alta prevalencia de alteraciones hipofisarias, sobre todo microadenomas y quistes de la bolsa de Rathke, detectados en estudios autópsicos de sujetos que no habían presentado en vida evidencia de patología hipofisaria. Así, Molitch y Russell¹, en una serie autópsica de 12.411 hipófisis, detectan un 11,3% de adenomas, la mayoría microadenomas no productores, que se distribuían de forma similar por edad y sexo. Por su parte, Teramoto et al¹⁴ encuentran, en 1.000 autopsias, 178 lesiones hipofisarias que incluían desde adenomas y quistes hasta lesiones vasculares (infartos o hemorragias), sobre todo a partir de los 40 años, aunque otros autores no hallan diferencias en función de la edad¹⁵.

ETIOLOGÍA

El IH no siempre es un tumor. En su abordaje se debe tener en cuenta que el tamaño, la forma y la señal del lóbulo anterior de la hipófisis varían con la edad, el sexo y el estado fisiológico de un individuo; por lo tanto, las modificaciones en la morfología hipofisaria pueden ser variantes de la normalidad^{16,17}. En series neurorradiológicas la altura normal de la hipófisis de mujeres sanas oscila entre 3 y 9 mm, aunque el percentil 90 es 7 mm y sólo el 1,1 y el 0,5% son mayores de 8 y 9 mm, respectivamente. Por esto no es extraño que la hipertrofia hipofisaria fisiológica, frecuente en mujeres adolescentes, menopáusicas y, obviamente, en las gestantes sea un motivo de consulta neuroendocrina; la correcta identificación de estas pacientes es obligada para evitar un tratamiento y manejo costosos e innecesarios. Chanson et al¹⁸ consideran que un aumento mayor de 9 mm descubierto de forma incidental debe considerarse normal en las pacientes citadas si el estudio hormonal es normal y si la glándula presenta un aspecto y una captación homogénea de contraste en la RMN.

Hay una gran variedad de situaciones que pueden producir un IH (tabla 1), pero la causa más frecuente son los adenomas hipofisarios. Más del 50% son lesiones menores de 10 mm (microadenomas), aunque la correlación radiológica-patológica es limitada por el importante solapamiento en la evaluación del estudio de neuroimagen entre hipófisis “normales” y microadenomas, con una tasa de falsos positivos de más del 11%, lo que hace cuestionar la sensibilidad y especificidad de la técnica empleada¹⁹. Utilizando la RMN de alta resolución puede predecirse que más del 10% de los pacientes estudiados por otras causas tendrán un microadenoma hipofisario. Raramente se habían encontrado

TABLA 1. Lesiones hipofisarias

Adenomas hipofisarios
Secretores de prolactina, hormona del crecimiento, corticotropina, gonadotropinas, tirotropina, no secretores
Tumores de restos celulares
Craneofaringiomas
Quiste de la bolsa de Rathke
Colesteatoma
Cordoma
Lipoma
Gliomas
Glioma del nervio óptico
Oligodendroglioma
Ependimoma
Infundibuloma
Astrocitoma
Microglioma
Tumores metastáticos
Aneurismas vasculares
Enfermedades inflamatorias e infecciosas
Absceso bacteriano o fúngico
Tuberculosis
Sarcoidosis
Granuloma de células gigantes
Histiocitosis X
Hipofisitis linfocítica
Mucocele esfenoidal
Quiste hidatídico
Lesiones benignas
Meningioma
Encondroma
Hamartoma hipotalámico
Gangliocitoma
Mioblastoma
Quiste coloidal
Miscelánea
Silla turca vacía
Quiste aracnoideo
Aracnoiditis supraselar-quiasmática

tumores de mayor tamaño (macroadenomas) de forma casual (0,2%), hasta que estudios más recientes han descrito una prevalencia superior al 30%^{7,13,20}.

CLÍNICA

El IH es, por definición, una lesión hipofisaria asintomática, al menos de entrada. Estos tumores no se asocian con signos clínicos ni alteraciones hormonales evidentes y, como demuestran las series autópsicas anteriormente citadas, hasta ahora permanecían sin diagnosticar durante la vida del paciente debido a que en su mayoría son procesos benignos, concretamente microadenomas demasiado pequeños para producir efecto masa y no productores de prolactina o gonadotropinas, o bien productores de ambas en cantidades insuficientes para tener repercusión clínica.

Sanno et al¹⁷ han confirmado recientemente la inactividad hormonal de los IH en una serie de 506 casos de IH con un tamaño medio de 26,5 mm de diámetro, sin encontrar evidencia de hipersecreción hormonal ni de déficit en ninguno de los pacientes. Este trabajo aporta además información fundamental sobre la historia natural de esta enfermedad, evalúa el potencial de crecimiento de estas lesiones cuando no se tratan y

demuestra que habitualmente presentan un curso benigno, datos ya comunicados por otros autores²¹⁻²³. Así, de 248 IH seguidos de forma conservadora durante al menos 3 años, sólo un 13,3% crecieron de forma significativa; los factores predictores de progresión fueron la edad y las lesiones sólidas, supuestamente adenomas, pero, sorprendentemente, no el tamaño inicial del tumor. Por otra parte, un 12% disminuyó de tamaño, sobre todo las lesiones quísticas, supuestamente quistes de Rathke. Sólo un paciente desarrolló una apoplejía hipofisaria¹⁷.

MANEJO

No existe una estrategia óptima ni se ha establecido un consenso en el diagnóstico y seguimiento de los IH. Diversos estudios realizados en distintos países recomiendan, dependiendo de sus peculiaridades sociales y económicas, diferentes protocolos, más o menos exhaustivos, pero sin que exista un claro beneficio de ninguno en concreto⁶.

El manejo debe basarse en una actitud reflexiva, evitando el efecto cascada de una excesiva intervención diagnóstica o terapéutica que podría condicionar iatrogenia tanto física como psicológica²⁴. El buen juicio clínico basado en la evidencia disponible debe complementarse, pero no sustituirse, con datos de laboratorio (*primum non nocere*)^{6,7,25}.

Proponemos unas líneas de actuación basadas en estas ideas:

1. Evitar la ansiedad provocada por la presencia de un tumor en un individuo asintomático; tanto la ansiedad del paciente como la del propio médico. No se trata de banalizar, pero tampoco de dramatizar. La gran mayoría de las lesiones son benignas y su historia natural no suele plantear problemas.

2. Inicialmente el manejo debe ser conservador, aunque el diagnóstico genere incertidumbre por la ausencia de confirmación histológica. Esta duda puede minimizarse recomendando que la primera evaluación la realice un neurorradiólogo especializado en el diagnóstico de lesiones hipofisarias. La RMN dinámica es el método de elección en el diagnóstico diferencial de las diversas lesiones selares y es clave para establecer el pronóstico de los IH¹⁷.

3. Si el IH es un microadenoma, el primer paso es descartar una hiperproducción hormonal.

La hipersecreción de prolactina, GH, ACTH, TSH y gonadotropinas produce una serie de síndromes clínicos que se asocian con morbilidad y mortalidad prematuras. Sin embargo, la repercusión de la enfermedad subclínica es menos clara, y tampoco está claro el beneficio de un tratamiento precoz de estas patologías antes de que causen síntomas significativos.

Dado que los tumores hipofisarios más frecuentes son los prolactinomas, y debido a la extremadamente baja prevalencia de otras endocrinopatías, se recomienda (salvo que en el interrogatorio dirigido exist-

tan síntomas indicativos de otra hiperproducción hormonal) sólo realizar determinación de prolactina. El resultado de esta prueba debe interpretarse con cautela, particularmente cuando se usa el límite superior del rango normal como criterio de anormalidad, ya que aproximadamente el 2,5% de los individuos normales presentan concentraciones elevadas de prolactina^{6,25}.

En una mujer con ciclos normales incluso podría evitarse, pero la mayoría de los autores demuestran que la actitud expectante sin estudio hormonal aumenta la ansiedad del médico y del paciente.

La evaluación sistemática para descartar exceso subclínico de GH o ACTH no se recomienda salvo que exista sospecha clínica.

El segundo paso es evaluar la posibilidad de crecimiento de estas lesiones y, aunque los estudios de la historia natural de los IH son limitados, los existentes demuestran que el riesgo de crecimiento tumoral en pacientes con microadenomas es muy bajo. Así, los estudios de Donovan y Corenblum²² y Reincke et al²³ en pacientes con microadenomas y estudio hormonal normal seguidos durante más de 8 años demuestran que menos del 0,5% evoluciona a tumores con tamaño y producción hormonal significativos. La capacidad para identificar a este grupo de riesgo es realmente la piedra angular en el manejo del IH. En consecuencia, los estudios de imagen con RMN seriadas en pacientes con microadenomas asintomáticos aportan mucho gasto y escasa rentabilidad diagnóstica frente al cribado hormonal y deben evitarse.

4. Si el incidentaloma es un macroadenoma, además de la posibilidad de la hipersecreción hormonal, el paciente puede presentar síntomas neurológicos por efecto masa y afectación hipofisaria, con el consiguiente riesgo de hipopituitarismo. De hecho, la evaluación cuidadosa de estos pacientes revela una alta tasa de hipopituitarismo, con un 80% de sujetos con deficiencia de gonadotropinas^{21,23}.

Por tanto, en el macroadenoma incidental es obligado descartar, por un lado, el déficit de ACTH, TSH, GH y gonadotropinas, y por otro, la presencia de compromiso quiasmático mediante campimetría.

Tanto si existe hiperproducción hormonal como efecto masa es obligado el tratamiento quirúrgico. En los macroadenomas sin síntomas compresivos y clínicamente silentes, el abordaje es controvertido. Estudios de la historia natural de estos tumores demuestran que incluso los macroadenomas incidentales son una entidad clínica benigna con escaso potencial de crecimiento, aunque en la serie de Reincke et al²³ las lesiones mayores de 1 cm presentaron una cierta propensión al crecimiento. En estos casos, si no se decide un tratamiento definitivo y se opta por una actitud conservadora, deben realizarse estudios de RMN a los 6 y 12 meses y después anualmente con el fin de controlar cualquier aumento en el tamaño tumoral, para posteriormente espaciarlos cada 2-3 años si la lesión permanece estable.

La “sobreevaluación” realizada a pacientes con IH puede reflejar, como indica Aron⁷, la incapacidad de muchos clínicos, y la nuestra propia, para aceptar lo inconcreto, incluso en el caso de un diagnóstico altamente improbable. Esta incapacidad puede derivar de nuestro miedo a una potencial mala práctica y a nuestros fallos para evaluar los datos de prevalencia. La gran mayoría de las veces, la justificación principal de una evaluación exhaustiva de estos pacientes no es tanto evitar la morbilidad y la mortalidad como tranquilizar al paciente y a nosotros mismos con un resultado negativo.

COMENTARIO

El paciente ha seguido en nuestra consulta. Permanece asintomático, su estudio hormonal sigue siendo normal y la última RMN, realizada en octubre de 2003, era similar a la inicial del año 2001. Solicitamos un estudio de imagen del año 1996, realizado en otro centro, cuando se le intervino de espondiloartrosis, y en un ángulo de la RMN ya se visualizaba el incidentaloma.

SUMARIO

– No existe una estrategia óptima en el tratamiento de los incidentalomas hipofisarios, de ahí la falta de consenso y las amplias diferencias en la evaluación de estos pacientes.

– Los incidentalomas hipofisarios son entidades clínicamente benignas, con hiperproducción hormonal inusual y escaso potencial de crecimiento (< 0,5%).

– La capacidad para detectar una lesión por resonancia magnética es independiente de la actividad hormonal, y su presencia no indica con seguridad que esté producida por la lesión detectada en el estudio de imagen.

– El tratamiento de estos tumores en pacientes presintomáticos no reporta un claro beneficio y no está exento de riesgos, sobre todo en los microadenomas.

– El beneficio potencial del tratamiento temprano de los incidentalomas hipofisarios debe sopesarse con el riesgo potencial, frecuente, de tratar falsos positivos y con el riesgo, pequeño pero claro, de complicaciones quirúrgicas.

– El exceso de celo entraña, además de un coste excesivo e inútil, una carga psicológica no despreciable en un individuo asintomático.

CASO CLÍNICO. RESPUESTAS CORRECTAS

Pregunta 1: *c*

Pregunta 2: *e*

Pregunta 3: *b*

Pregunta 4: *e*

BIBLIOGRAFÍA

1. Molitch ME, Russell EJ. The pituitary "incidentaloma". *Ann Intern Med* 1990;112:925-31.
2. Molitch ME. Evaluation and treatment of the patient with a pituitary incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;20:3-6.
3. Soule SG, Jacobs HS. The evaluation and management of subclinical pituitary disease. *Postgraduate Med J* 1996;72:258-62.
4. Chidiac RM, Aron DC. Incidentalomas: a disease of modern technology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:233-47.
5. Torres Y, Acebes JJ, Soler J. Incidentaloma hipofisario: evaluación y abordaje terapéutico en la actualidad. *Endocrinol Nutr* 2003; 50:153-5.
6. Howlett TA, Como J, Aron DC. Management of pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:223-30.
7. Aron DC, Howlett TA. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:205-21.
8. Chambers EF, Turski PA, LaMasters D, Newton TH. Regions of low density in the contrast enhanced pituitary gland: normal and pathologic processes. *Radiology* 1982;144:109-13.
9. Wolpert SM, Molitch ME, Goldman JA, Wood JB. Size, shape and appearance of the normal female pituitary gland. *AJR Am J Roentgenol* 1984;143:377-81.
10. Peyster RG, Adler LP, Viscarello RR, Hoover ED, Skarzynski J. CT of the normal pituitary gland. *Neuroradiology* 1986;28:161-5.
11. Lurie SN, Doraiswamy PM, Husain MM, Boyko OB, Ellinwood EH, Figiel GS, et al. *In vivo* assessment of pituitary gland volume with magnetic resonance imaging: the effect of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:505-8.
12. Ahmadi H, Larsson EM, Jinkins JR. Normal pituitary gland: coronal MR imaging of infundibular tilt. *Radiology* 1990;170: 389-92.
13. Sano T, Kovacs KT, Scheithauer BW, Young WF Jr. Aging and the human pituitary gland. *Mayo Clin Proc* 1993;68:971-7.
14. Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1000 unselected autopsy specimens. *Radiology* 1994;193:161-4.
15. Burrow G, Wortzman G, Rewcastle NB, Holgate RC, Kovacs K. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in and unselected autopsy series. *N Engl J Med* 1981; 304:156-8.
16. Elster AD, Chen MY, Williams DW III, Key LL. Pituitary gland: MR imaging of physiologic hypertrophy in adolescence. *Radiology* 1990;174:681-5.
17. Sanno N, Oyama K, Tahara S, Teramoto A, Kato Y. A survey of pituitary incidentaloma in Japan. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:123-7.
18. Chanson P, France D, Young J, Belluci A, Kujas M, Doyon D, et al. Normal pituitary hypertrophy as a frequent cause of pituitary incidentaloma: a follow up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;7:3009-15.
19. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Olfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994;120:817-20.
20. Nammour GM, Ybarra J, Naheedy MH, Romeo JH, Aron DC. Incidental pituitary macroadenomas: a population based study. *Am J Med Sci* 1997;314:287-91.
21. Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A, Mödder U, Scherbaum WA. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas – results of a prospective study. *Clin Endocrinol* 1999;51:109-13.
22. Donovan LE, Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma. *Arch Intern Med* 1995;155:181-3.
23. Reincke M, Allelio B, Saeger W, Menzel J, Winkelmann W. The "incidentaloma" of the pituitary gland. Is neurosurgery required? *JAMA* 1990;263:2772-6.
24. Mold JW, Stein HF. The cascade effect in the clinical care of patients. *N Engl J Med* 1986;314:512-4.
25. King JT, Justice AC, Aron DC. Management of incidental pituitary microadenomas: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3625-32.