

11213

1 2_{es}



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL
CENTRO MEDICO NACIONAL
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

ESTUDIO HORMONAL EN 100 PACIENTES
CON ADENOMA HIPOFISARIO
TRATADOS QUIRURGICAMENTE

T E S I S

Que para Obtener el Grado de:
ESPECIALIZACION EN ENDOCRINOLOGIA

P r e s e n t a:
DR. RAMON EUGENIO DELCID LOHR

México, D. F., marzo de 1985

**TESIS CON
FALLA ES ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCION

El estudio y tratamiento de los adenomas hipofisarios se remonta al comienzo de este siglo. En tanto Marie y Cushing fueron los primeros en hacer las descripciones clínicas asociadas a los adenomas --funcionantes hipofisarios (1-3), Cushing y Schloffer por primera vez utilizaron la vía nasal para la resección quirúrgica de estos tumores (4,5), abordaje que fue posteriormente casi abandonado por la falta de iluminación adecuada y por el alto índice de infección; solo Dott y Hirst mantuvieron la técnica durante las siguientes décadas (6,7). Pero los hechos que marcaron el renacimiento de la cirugía transesfenoidal fueron la introducción del intensificador de imagen por Guiot en 1958 (8,9) y de la radiofluoroscopia (9) y microscopio quirúrgico por Hardy (10), lo cual permitió una resección tumoral selectiva con conservación de la función hipofisaria. Otro elemento importante en el estudio de esta patología fue la introducción de --la técnica del radioinmunoanálisis por Berson y Yallow(11,12) que --permitió un estudio hormonal detallado de la secreción hipofisaria y la caracterización de otros estados patológicos hasta entonces no bien conocidos, como el prolactinoma, a comienzos de la década del setenta (13,14).

Para completar el estudio de los adenomas hipofisarios es necesario mencionar el desarrollo de las técnicas radiológicas, las cuales partieron de la radiografía simple de cráneo, pasaron al neumoencefalograma y la arteriografía, para seguir con la tomografía lineal e hipocicloidal la cual permitió a Vezina hacer una primera clasificación

morfológica (15). Posteriormente la tomografía craneal computada, inicialmente de baja y luego de alta resolución, también desarrollada en la década de los setenta, hizo un mejor diagnóstico morfológico de los adenomas hipofisarios. La cirugía de hipófisis es uno de los métodos de mayor uso en el manejo del adenoma hipofisario, mas sin embargo, -- los resultados publicados son muy variables (16-20). Por otra parte, -- no está perfectamente establecida aún la función hipofisaria antes y -- después de la cirugía. El objetivo de este trabajo es: 1) hacer una -- evaluación hormonal pre y postoperatoria y 2) presentar los resultados de esta forma terapéutica.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes

Entre abril de 1982 y octubre de 1984 se practicó cirugía de hipófisis por adenoma a 100 pacientes en el Hospital General del Centro Médico -- Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social. Todos ellos fueron estudiados desde el punto de vista clínico, hormonal, radiológico y -- neurooftalmológico. Los adenomas se clasificaron de acuerdo a su secreción hormonal en productores de prolactina (PRL), somatotropina (GH), corticotropina (ACTH) y adenomas sin actividad endocrina manifiesta o "inactivos". Cuarenta y un pacientes correspondieron a acromegalia, 15 a prolactinoma, 12 a enfermedad de Cushing y 32 a adenomas inactivos. En general, 58 pacientes tenían adenomas con extensión extraselar (Tabla 1). El promedio de edad fue de 41.9 años con una variación de 17 a 66 años (Tabla 2). No hubo diferencia global en cuanto al sexo pero se

observó una predominancia del prolactinoma y de la enfermedad de Cushing en la mujer y del adenoma inactivo en el hombre (Tabla 3). Las manifestaciones clínicas de los pacientes con acromegalia y enfermedad de Cushing generalmente fueron evidentes, con la presentación de los cuadros típicos de cada padecimiento. El prolactinoma se manifestó en la mujer principalmente por amenorrea y galactorrea y en el hombre por síndrome quiasmático, disminución de la libido e impotencia. En 53 pacientes se demostró síndrome quiasmático, el cual se encontró en todos los casos con adenoma inactivo, en 73% de los prolactinomas, en 27% de los acromegálicos y en ninguno de los pacientes con enfermedad de Cushing. Los patrones hormonales para cada tipo de adenoma se muestran en la Figura 1. Se diagnosticaron deficiencias gonadales en 23 de los 80 pacientes en edad reproductiva, tiroideas en 18 y suprarrenales en 13 pacientes, siendo significativamente más acentuadas en los adenomas con extensión extraselar. El tiempo de seguimiento fue de 18 meses en promedio. Ochenta y un pacientes fueron intervenidos por vía transesfenoidal (21) y nueve por craneotomía (22) (Tabla 4), de acuerdo al criterio del neurocirujano sobre la vía más adecuada de abordaje en cada caso. Se determinaron por radioinmunoanálisis los niveles de PRL, GH, ACTH y estradiol (E_2) por el método de doble anticuerpo y cortisol mediante fase sólida, con estuches de Sorin Biomedica. Para las gonadotropinas (FSH y LH) se empleó el método de doble anticuerpo con estuches de Amershan. La testosterona (T) se determinó utilizando anticuerpos de Radioassay System Laboratories con el método de separación con carbón dextrán. Para la tirotropina (TSH), triyodotironina (T_3), tiroxina

(T₄) y tiroxina libre (T₄L) se emplearon estuches de Nuclear Medical Laboratories. Las determinaciones hormonales se realizaron en el preoperatorio y a la 48 horas, una semana y un mes del postoperatorio, - con controles cada tres meses, posteriormente. En los pacientes con - enfermedad de Cushing se determinaron además 17 hidroxisteroides - - (17-OH) en orina de 24 horas (23). Los valores hormonales se compararon utilizando la t de Student.

Estudios radiológicos

En el preoperatorio se tomó inicialmente radiografía simple de cráneo y posteriormente tomografía craneal computarizada (TCC) (Somatom 2, - Siemens), con controles cada seis meses en el postoperatorio.

Estudio neurooftalmológico

Incluyó campimetría con el perímetro de Goldmann, estudio que se realizó en el preoperatorio y posteriormente a la semana de la cirugía, con controles cada 3 meses.

RESULTADOS

Acromegalia

Los niveles preoperatorios de GH variaron de 3.09 a 222.9 ng/ml (normal: < 5). En 29 de los 41 pacientes se efectuó carga de glucosa (24) sin supresión de la GH a valores normales en todos ellos; catorce presentaron respuesta paradójica con elevación de la GH, correlacionando con niveles más altos de la curva de tolerancia a la glucosa (25). En

seis pacientes se realizó prueba con TRH (24) obteniéndose incremento paradójico de la GH en todos ellos. Los valores postoperatorios de la GH disminuyeron significativamente a las 48 horas, habiendo diferencia entre los niveles de GH en pacientes con adenoma que tenían extensión extraselar, los cuales decrecieron hasta llegar a valores normales y aquellos con adenoma intraselar que si alcanzaron la normalidad ($p < 0.005$). También se notó una tendencia al ascenso de la GH en el seguimiento de los pacientes con adenoma con extensión extraselar, a diferencia de los portadores de adenoma intraselar que permanecieron en la normalidad (Fig. 2). Entre los pacientes con adenoma intraselar hubo 96% de curación, considerando como criterio de ésta la mejoría clínica y la disminución de la GH por debajo de 5 ng/ml. Por otra parte, entre los pacientes con extensión extraselar, hubo 46% de curación. Se les dió radioterapia a todos los pacientes en quienes no se logró extirpación total del adenoma o en aquellos cuyos niveles de GH persistieron elevados después de la cirugía, mejorando los resultados. En nueve pacientes acromegálicos se presentó hiperprolactinemia en el preoperatorio, normalizándose en siete después de la cirugía.

Prolactinoma

Los niveles de PRL en el preoperatorio fueron de 40.3 a 514 ng/ml (normales: mujer 5-20 y hombre 3-7). Entre los pacientes con prolactinoma intraselar 50% curaron, tomando como criterio de ella la mejoría clínica y la normalización de la PRL. Por otra parte, entre los pacientes con adenoma con extensión extraselar solo curaron el 20%. Todos los -

pacientes con persistencia necesitaron complementar su tratamiento - con bromocriptina. Ninguno de los hombres tuvo mejoría en las características morfológicas del semen (26).

Enfermedad de Cushing

Todos los pacientes presentaron en el preoperatorio cortisol y 17-OH aumentados, con pérdida del ritmo circadiano de cortisol; los niveles de ACTH estuvieron en límites normales o ligeramente aumentados (normal: 18-58 ng/ml). La prueba con dexametasona presentó falta de inhibición del cortisol y 17-OH con 2 mg al día y supresión con 8 mg sólo - en 5 de 12 pacientes (27). Entre los pacientes con adenoma intraselar curó el 43%, con base en la mejoría clínica y el nivel normal de cortisol, mientras en los pacientes con adenoma con extensión extraselar no hubo curación.

Adenomas inactivos

Todos presentaron extensión extraselar y síndrome quiasmático en el preoperatorio. En 21 de los 32 pacientes se detectó ligera hiperprolactinemia en el preoperatorio, menor de 40 ng/ml y en tres hombres hipersecreción de gonadotropinas, mayor de 500 ng/ml. Se logró 50% de curación con mejoría neurooftalmológica y desaparición radiológica del tumor.

COMPLICACIONES Y SECUELAS QUIRURGICAS

La complicación más frecuente fue la diabetes insípida transitoria en

en 43% de los pacientes. El 20% de los pacientes cursó con hipotiroidismo, el 26% con insuficiencia suprarrenal y el 22% con hipogonadismo, teniendo en cuenta que la mayor parte de estas deficiencias ya eran manifiestas desde el preoperatorio y por tanto, no todas son atribuibles a la cirugía. La meningitis se presentó en el 7% y la fístula del líquido cefalorraquídeo en 4% (Tabla 5). Otros pacientes presentaron deficiencias hormonales transitorias, las cuales corrigieron en los tres primeros meses del postoperatorio. Se notó una disminución significativa de T_3 y T_4 a la semana del postoperatorio ($p < 0.001$ y $p < 0.01$) con recuperación al mes de la cirugía en el 70% de los pacientes. Se presentaron 10 defunciones cuyas principales causas fueron daño neurológico e infección.

DISCUSION

La frecuencia de los tipos de adenoma hipofisario varía según el centro hospitalario donde se estudien; si bien en los hospitales de gineco-obstetricia predominan los prolactinomas no sucede lo mismo en los hospitales generales donde sobresalen la acromegalia y los adenomas inactivos, como se pudo constatar en este trabajo. Sin embargo, está claro que el prolactinoma es el adenoma hipofisario más frecuente (16-17). Se conoce la presominancia del prolactinoma y la enfermedad de Cushing en la mujer (16,27); también se encontró mayor incidencia del adenoma inactivo en el hombre. Es importante la diferencia entre las edades de presentación de los distintos tipos de adenomas; mientras el prolactinoma y la enfermedad de Cushing se reconocen en promedio alrededor de los 30 años, por otra parte la acromegalia se hace patente alrededor de

los 40 y los adenomas inactivos aproximadamente a los 50 años, lo cual está de acuerdo con otros trabajos (17,19,28). En el preoperatorio se observaron mayores deficiencias hormonales periféricas secundarias (tiroideas, suprarrenales y gonadales) entre los adenomas de mayor tamaño. Respecto a la acromegalia, las pruebas dinámicas con carga de glucosa y TRH fueron altamente sensibles y por lo tanto creemos que pueden ser utilizadas como ayudas diagnósticas en los casos dudosos. Es digno de mención el mayor trastorno de los hidratos de carbono en los pacientes con respuesta paradójica de la GH a la carga de glucosa, observación que ya informamos previamente (25). Es evidente la evolución postoperatoria diferente entre los pacientes con adenomas intraselares y con extensión extraselar, ya que si bien hubo una disminución de la GH en ambos, en aquellos con extensión extraselar no se alcanzó la normalidad y hubo una tendencia posterior al incremento de la GH, a diferencia de lo que ocurrió en aquellos con adenoma intraselar. El porcentaje de curación se correlacionó al tamaño del adenoma y a los niveles postoperatorios de GH, lo cual implica la necesidad del complemento con radioterapia en los casos de adenoma con extensión extraselar, conducta similar a la de otros grupos de trabajo (16,19,28). Con referencia a los prolactinomas, sólo tuvo mejoría la mitad de los pacientes con adenoma intraselar y un pequeño porcentaje con extensión extraselar situación que hace descartar a la cirugía como método de elección y deja como mejor alternativa a los agonistas dopaminérgicos. Quedaría la indicación quirúrgica para los pacientes con severa compresión quiasmática refractaria a la bromocriptina y para quienes --

presentan intolerancia al fármaco. Los resultados en la enfermedad de Cushing son desalentadores, menos de la mitad de los pacientes con adenoma intraselar curó con la cirugía, sin presentarse curación entre aquellos con extensión extraselar. Las respuestas dinámicas a la dexametasona y otros fármacos sugieren varios tipos de Enfermedad de Cushing, como ha sido mencionado en la literatura (29,30). En lo que toca a los adenomas inactivos, solo la mitad de los pacientes tuvo mejoría, a expensas de una mayor morbilidad postoperatoria. En algunos adenomas inactivos se ha detectado PRL por inmunocitoquímica(31) lo cual puede estar relacionado a la ligera hiperprolactinemia encontrada en la mayor parte de estos adenomas en nuestro estudio. Los adenomas de tres hombres con elevados niveles de gonadotropinas podrían ser productores de estas hormonas sin manifestaciones endocrinas (32). En general, la función gonadal fue la más comprometida en el preoperatorio, con escasa recuperación después de la cirugía. Debe señalarse la dinámica de las hormonas tiroideas en el postoperatorio, ya que hubo una disminución significativa de ellas a la semana de la cirugía, atribuible al trauma quirúrgico, con recuperación en el 70% de los pacientes; esto debe tenerse en cuenta porque en la mayor parte de los casos no se requiere la sustitución con hormonas tiroideas. Es alto el porcentaje de deficiencias hormonales postquirúrgicas en gónadas, tiroides y suprarrenales y más frecuentes en los pacientes con adenomas de mayor tamaño. La diabetes insípida transitoria fue la complicación más frecuente y sólo un mínimo porcentaje quedó con esta secuela permanente. Es alto porcentaje de morbilidad en este estudio, en comparación con otros (16,17,18,28)

y podría deberse al gran porcentaje de adenomas con extensión extraselar incluidos en esta serie. Para concluir, se puede mencionar que la cirugía hipofisaria es más efectiva en el tratamiento de los adenomas intraselares, principalmente en la acromegalia. En el caso del prolactinoma debe considerarse a la bromocriptina como el tratamiento de elección. Quedan sin resolver todavía el manejo de la enfermedad de Cushing y de los adenomas inactivos, donde la cirugía desempeña la principal alternativa actualmente, pero con resultados deficientes.

RESUMEN

Se revisaron los estudios hormonales y los resultados terapéuticos de 100 pacientes con adenoma hipofisario tratados quirúrgicamente, de los cuales 41 corresponden a acromegalia, 15 a prolactinoma, 12 a enfermedad de Cushing y 32 a adenoma inactivo. Cuarenta y dos pacientes tuvieron adenoma intraselar y 58 presentaron extensión extraselar. Se obtuvieron mejores resultados entre los adenomas intraselares, principalmente en acromegalia con 96% de curación, mientras en el prolactinoma y en el adenoma inactivo se logró el 50% y en la enfermedad de Cushing el 43%. Por otra parte, en los adenomas con extensión extraselar los resultados en general fueron menos satisfactorios. La diabetes insípida transitoria se presentó en el 43% de los pacientes y fue la complicación más frecuente. También se encontró hipotiroidismo secundario en 29 pacientes, insuficiencia suprarrenal en 26 e hipogonadismo en 22, la mayor parte de los cuales ya estaba presente antes de la cirugía. Diez pacientes murieron, principalmente por infección y daño neurológico.

Tabla 1. Distribución diagnóstica del adenoma hipofisario en relación con el tamaño

	No. de casos	Extensión	
		Intraselar	Extraselar
Acromegalia	41	28	13
Prolactinoma	15	4	11
Cushing	12	10	2
Inactivos	32	0	32
Total	100	42	58

Tabla 2. Edad de los pacientes con adenoma hipofisario

	M \pm DE	Límites
Acromegalia	42.1 \pm 12.8	23 - 64
Prolactinoma	31.1 \pm 7.7	18 - 45
Cushing	29.4 \pm 7.8	17 - 45
Inactivos	51.4 \pm 9.0	34 - 66
	41.9 \pm 13.2	17 - 66

Tabla 3. Distribución del sexo en los pacientes con adenoma hipofisario

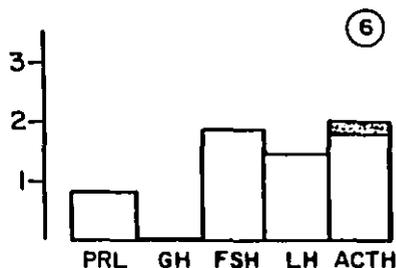
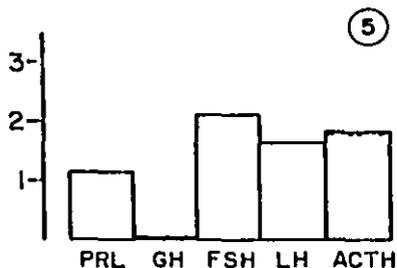
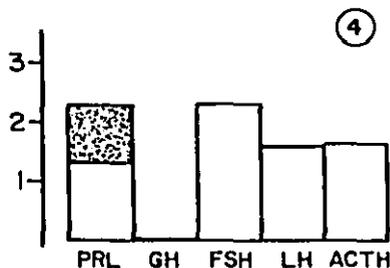
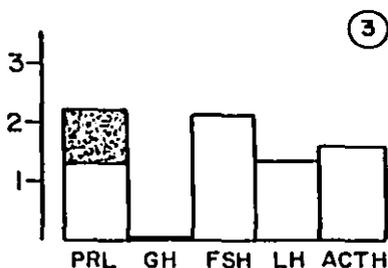
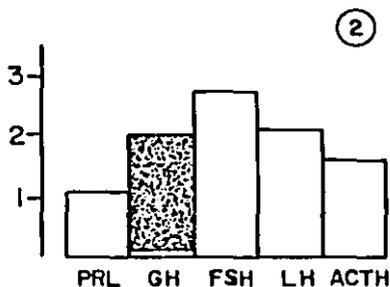
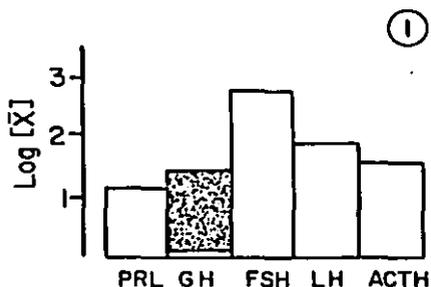
	No. de casos	Masculino	Femenino
Acromegalia	41	18	23
Prolactinoma	15	5	10
Cushing	12	4	8
Inactivos	32	20	12
Total	100	47	53

Tabla 4. Tipo de cirugía para la extirpación del adenoma hipofisario

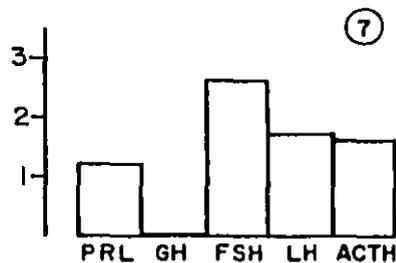
	Trans- esfenoidal	Craneo- tomía
Acromegalia	40	1
Prolactinoma	10	5
Cushing	12	0
Inactivos	29	3
Total	91	9

Tabla 5. Morbimortalidad de la cirugía hipofisaria

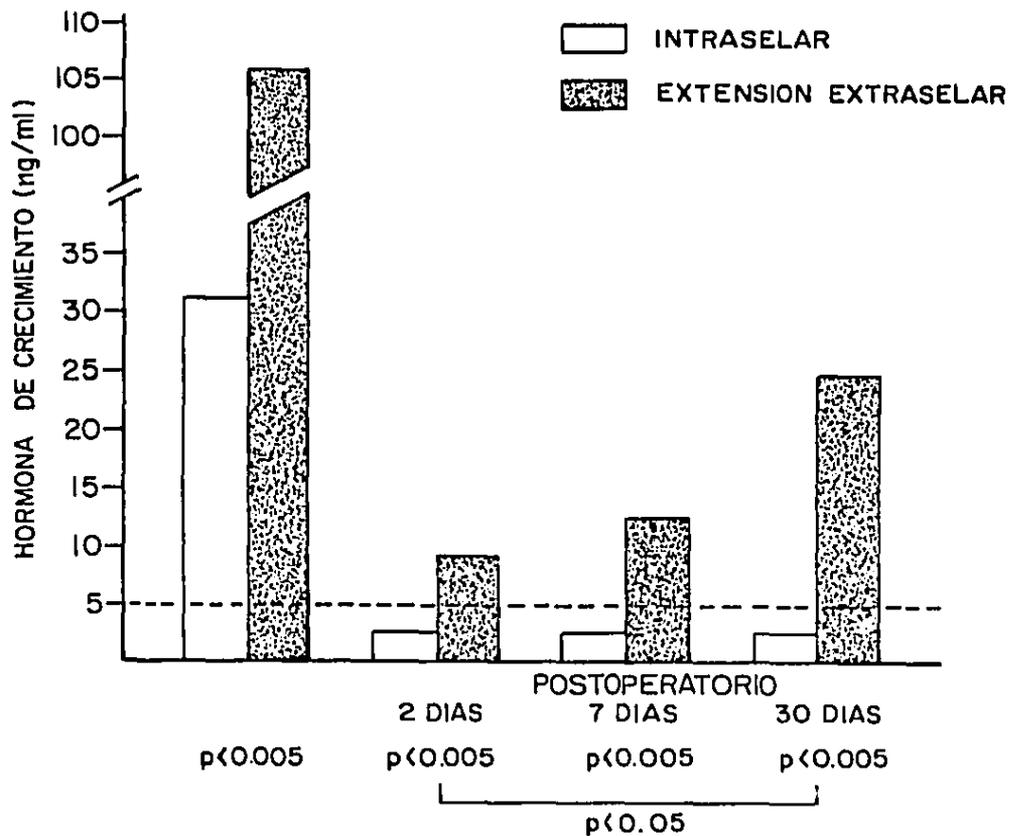
	Diabetes insípida	Hipotiroidismo	Insuficiencia suprarrenal	Meningitis	Fístula de LCR*	Muerte
Acromegalia	20	7	5	2	2	2
Prolactinoma	3	6	4	0	1	2
Cushing	6	2	1	2	0	4
Inactivos	16	14	16	3	1	2
Total	45	29	26	7	4	10



□ ZONA NORMAL
 ■ NIVEL ELEVADO



Patrones hormonales preoperatorio expresados como logaritmo de la concentración hormonal promedio en ng/ml, en los adenomas hipofisarios intraselares (Nos. 1,3,5) y con extensión extraselar (Nos. 2,4,6,7). Los casos de acromegalia corresponden a los cuadros con Nos. 1-2; los de -prolactinoma a los Nos. 3-4; los de enfermedad de Cushing a los Nos. 5-6 y los inactivos al No. 7. Las áreas sombreadas representan niveles hormonales por arriba de lo normal.



Niveles promedio de GH en acromegalia, antes y después de la cirugía, mostrando las diferencias entre los pacientes con adenoma intraselar y con extensión extraselar. Existe una tendencia significativa al aumento de GH después de la cirugía, en los adenomas con extensión extraselar. La línea punteada indica el límite máximo normal.

BIBLIOGRAFIA

1. Marie P: Sur Deux cas d'acromégalie: hypertrophie singulière non congenitale des extrémités supérieures, inférieures et céphalique. Rev Med 6:297-333,1886
2. Cushing HW: The pituitary body and its disorders: clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebri. JB Lippincott, - Philadelphia,1912
3. Cushing H: The basophil adenoma of the pituitary body and their - clinical manifestations (pituitary basophilism). Bull Johns Hopkins Hosp 50:137-195:1932
4. Cushing H: Partial hypophysectomy for acromegaly. Ann Surg 50: 1002-1017,1909
5. Hardy J: Recent progress in neurological surgery. Excerpta Medica. International Congress Series,1973
6. Dott NM, Bailey P: A consideration of the hypophysial adenomata. - Br J Surg 13:314-366,1925
7. Hirsch O: Life long cures and improvements after transsphenoidal operation of pituitary tumors. (Thirty three patients followed up for 20-37 years). Acta Ophthalmol (Suppl 56):1-60,1959
8. Guiot G, Rougerie J, Brion S: L'utilisation des amplificateurs de brillance en neuro-radiologie et dans la chirurgie stereotaxique. Ann Chir 34:689-695,1958
9. Guiot G, Thibaut B: L'extirpation des adénomes hypophysaires par voie transsphénoïdale. Neurochirurgia 1:133-150,1959
10. Hardy J, Wigser SM: Transsphenoidal surgery of pituitary fossa - tumors with televised radiofluoroscopic control. J Neurosurg 23: 612-619,1965

11. Yallow RS, Berson SA: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 39:1157,1960
12. Yallow RS, Berson SA: Principles of competitive protein binding assay. Introduction and general considerations. Odel WD, Doughadey WH, Eds JB Lippincott, Philadelphia,1971
13. Hwang P, Guyda, Friesen H: A radioimmunoassay for human prolactin. *Proc Natl Acad Sci USA* 68:1902-1906,1971
14. Friesen H, Webster BR, Hwang P: Prolactin synthesis and secretion in a patient with Forbes-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 34:192-199,1972
15. Vezina JL, Sutton TJ: Prolactin secreting pituitary microadenomas. Roentgenologie diagnosis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 120: 46-54,1974
16. Wilson CB: A decade of pituitary microsurgery. The Herbert Olivecroma Lecture. *J Neurosurg* 61:814-833,1984
17. Randall RV, Laws ER, Abboud CF, Ebersold MJ, Kao PC, Scheithauer BW: Transsphenoidal microsurgical treatment of prolactin-producing pituitary adenomas. Results in 100 patients. *Mayo Clin Proc* 58:108-121,1983
18. Balagura S, Derome P, Guiot G: Acromegaly: analysis of 132 cases treated surgically. *Neurosurg* 8:413-416,1981
19. Bigos ST, Somma M, Rasio E, Eastman RC, Lanthier A, Johnston H, - Hardy J: Cushing's disease management by transsphenoidal pituitary microsurgery. *J Clin Endocrinol Metab* 50:348-354,1980

20. Serri O, Rasio E, Beauregard H, Hardy J, Somma M: Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenectomy - in women with prolactinoma. *N Engl J Med* 309:280-283,1983
21. Hardy J: Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg* 16:185-217,1968
22. Yasargil MG: *Microsurgery applied to neurosurgery*. Londres, Oxford University Press, 1969, p 178
23. Porter CC, Silver RH: A quantitative color reaction for cortisone and related 17, 21 dihydroxy-20 ketosteroids. *J Biol Chem* 185:201-207,1950
24. Zárate A, Lisci A, Loyo M, Vázquez C, Fonseca ME: Pruebas dinámicas utilizadas para el diagnóstico de los trastornos hipofisarios. *Rev Med IMSS (Mex)* 20:700-706,1982
25. Zárate A, García IC, Morán C, Fonseca ME: Impaired glucose tolerance coincides with abnormal release of growth hormone following a glucose load as well as in response to TRH in acromegaly. *Horm Metab Res* - (en prensa)
26. Tapia R, Zárate A, Flores M, Morán C, Fonseca ME, Bordas A, Ramírez J: Recuperación de la función gonadal en el hombre con prolactinoma. XXIV Reunión Anual de la Soc Mex Nutr y Endocr. Durango, México, noviembre de 1984
27. Morán C, Flores M, Vázquez C, Zárate, Loyo M, Kleriga E: Problemas en el manejo de la enfermedad de Cushing. *Arch Invest Med Mex*, 1985 (en prensa)

28. Laws ER, Piepgras DG, Randall RV, Abboud CF: Neurosurgical management of acromegaly. Results in 82 patients treated between 1972 and 1977. *J Neurosurg* 50:454-461, 1979
29. Kriger DT: Physiopathology of Cushing's disease. *Endocr Rev* 4:22-43, 1983
30. Lamberts SWJ, Lange SA de, Stefanko SZ: Adrenocorticotropin secreting pituitary adenomas originate from the anterior or the intermediate lobe in Cushing's disease: differences in the regulation of hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 54:286-291, 1982
31. Horvath E: Silent pituitary adenomas. *Rev Invest Clin* 30:201-202, 1984
32. Trouillas C, Girod G, Sassolas B, Claustrat B, Loras A, Goutelle A, Dubois MP: The gonadotropin adenomas. Workshop on pituitary pathology, Oaxtepec, Mor., México, junio de 1984