



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Prestaciones y
Aseguramiento en Salud

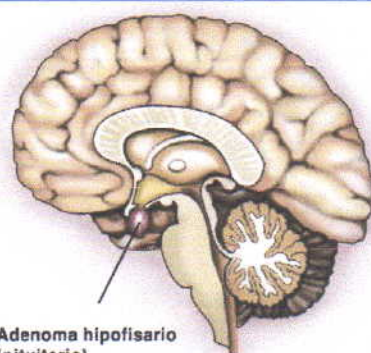
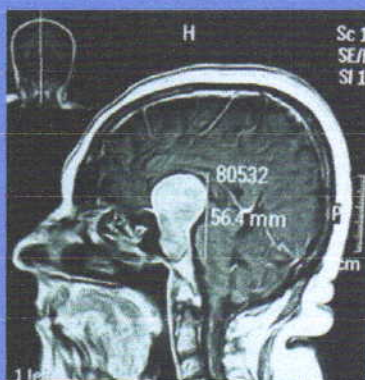
Instituto Nacional
de Ciencias Neurológicas

DIRECCIÓN EJECUTIVA DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN NEUROCIRUGÍA

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN NEUROCIRUGÍA



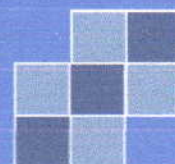
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA ADENOMAS DE HIPÓFISIS



Adenoma hipofisario
(pituitario)

2020

Jr. Ancash N° 1271
Barros Altos, Lima 1 - Perú
Central Telefónica N° 411-7700
www.incn.gob.pe





PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio de
Prestaciones y
Aseguramiento en Salud

Instituto Nacional de
Ciencias Neurológicas

Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia
y Atención Especializada en Neurocirugía



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"

"Año de la lucha Universalización de la Salud"

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS

DIRECCIÓN EJECUTIVA DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN NEUROCIRUGÍA

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN NEUROCIRUGÍA



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA ADENOMAS DE HIPÓFISIS



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S



A. CARRASCO



G. VARGAS



PERÚ

Ministerio
de SaludViceministerio de
Prestaciones y
Aseguramiento en SaludInstituto Nacional de
Ciencias NeurológicasDirección Ejecutiva de Investigación, Docencia
y Atención Especializada en Neurocirugía

DIRECTORIO

M.C. ESP. PILAR E. MAZZETTI SOLER

DIRECTORA GENERAL

M.C. ESP. ISABEL B. TAGLE LOSTAUNAU

DIRECTORA ADJUNTA

ING. HÉCTOR R. NÚÑEZ FLORES

DIRECTOR EJECUTIVO DE LA OFICINA EJECUTIVA DE ADMINISTRACIÓN

MG. GLORIA A. VARGAS NÚÑEZ

DIRECTORA EJECUTIVA DE LA OFICINA EJECUTIVA DE PLANEAMIENTO ESTRATÉGICO

M.C.ESP. JESÚS B. FELIX RAMIREZ

DIRECCIÓN EJECUTIVA DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN NEUROCIRUGÍA

M.C.ESP. JORGE E. MEDINA RUBIO

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN NEUROCIRUGÍA

EQUIPO ELABORADOR

M.C.ESP. JESÚS B. FELIX RAMIREZ**MC. ESP. JORGE ENRIQUE MEDINA RUBIO****MC. ESP. LUIS ALBERTO ANTONIO TOLEDO****MC. ESP. CARLOS MAO TSE TUNG VÁSQUEZ PÉREZ****MC. ESP. JUAN ELÍAS LIRA MAMANI****MC. ESP. LUIS JAIME SAAVEDRA RAMÍREZ****MC. ESP. WILLIAM WILSON LINES AGUILAR****MC. ESP. EUTEMIO MEDINA MEZA****MC. ESP. YELIMER CAUCHA MORALES**

APOYO

SR. JULIO A. CASTRO VILLARCORTA

JEFE DE LA UNIDAD DE ORGANIZACIÓN

TEC. LUIS MIGUEL CRUZADO SALAZAR

ASISTENTE - UNIDAD DE ORGANIZACIÓN



A. CARRASCO



G. VARGAS

Lima, Perú
2020

P. MAZZETTI S



I. TAGLE L.



PERÚ

Ministerio
de SaludViceministerio de
Prestaciones y
Aseguramiento en SaludInstituto Nacional de
Ciencias NeurológicasDirección Ejecutiva de Investigación, Docencia
y Atención Especializada en Neurocirugía

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA ADENOMAS DE HIPÓFISIS



A. CARRASCO

ROL	ORGANO	FECHA	Vº Bº
ELABORADO	DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN NEUROCIRUGÍA		
	DIRECCIÓN EJECUTIVA DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN NEUROCIRUGÍA		
REVISADO POR	OFICINA EJECUTIVA DE PLANEAMIENTO ESTRATÉGICO (UNIDAD DE ORGANIZACIÓN)		
	ASESORÍA JURÍDICA		
APROBADO	DIRECCIÓN GENERAL		



G. VARGAS



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S



PERÚ

Ministerio
de SaludViceministerio de
Prestaciones y
Aseguramiento en SaludInstituto Nacional de
Ciencias NeurológicasDirección Ejecutiva de Investigación, Docencia
y Atención Especializada en Neurocirugía

ÍNDICE

Nº	CONTENIDO	PÁG.
	CUADRO DE CONTROL	04
I.	FINALIDAD	06
	1.1. DECLARACIÓN DE INTENSIÓN	06
II.	OBJETIVO	06
	2.1. OBJETIVO GENERAL	06
	2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	06
III.	ÁMBITO DE APLICACIÓN	06
	3.1. USUARIOS DE LA PRESENTE GUÍA	06
	3.2. ESCENARIOS CLÍNICOS A LOS QUE SE REFIERE LA GUÍA	06
IV.	DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS	07
	4.1. NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10	07
V.	CONSIDERACIONES GENERALES	07
	5.1. DEFINICIÓN	07
	5.2. ETIOLOGÍA	07
	5.3. FISIOPATOLOGÍA	07
	5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	07
	5.5. FACTORES DE RIESGOS ASOCIADOS	08
VI.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	08
	6.1. CUADRO CLÍNICO	08
	6.2. DIAGNÓSTICO	09
	6.3. EXÁMENES AUXILIARES	09
	6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA	10
	6.5. COMPLICACIONES	11
	6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA	11
	6.7. FLUXOGRAMA	12
VII.	REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS	13



A. CARRASCO



G. VARGAS



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ADENOMAS DE HIPÓFISIS

I. FINALIDAD

1.1. DECLARACIÓN DE INTENSIÓN

- Todo paciente debe ser individualizado en el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y en el momento de evaluar la condición de alta.
- La presente guía de adenomas de hipófisis no pretende establecer lineamientos estándares para el manejo de los pacientes.
- El manejo individualizado, con evaluación continua por parte del especialista es necesario.
- La toma de decisiones está basada en los recursos locales, así como en el equipo multidisciplinario con el que se cuente en el momento de la toma de decisiones.
- El seguir cabalmente la presente guía no garantiza la evolución favorable de los pacientes, pues la evolución, respuesta al tratamiento, complicaciones y reacciones adversas son multifactoriales.
- La incorporación de nuevas decisiones debe ser registrada adecuadamente en los registros médicos del paciente.
- Algunos aspectos tienen soporte basado en la evidencia de estudios clínicos, sin embargo no todo lo obvio es posible de ser sometido a estudios rigurosos y es aceptado por la comunidad médica.

II. OBJETIVO

2.1. OBJETIVO GENERAL

Optimizar el diagnóstico y tratamiento precoz de los adenomas hipofisarios mediante las recomendaciones basadas en la evidencia actual disponible.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Optimizar el seguimiento de los pacientes con diagnóstico de ADH.
- Disminuir la mortalidad y morbilidad (secuelas) de los ADH en el Perú.

ÁMBITO DE APLICACIÓN

3.1. USUARIOS DE PRESENTE GUÍA

- Neurocirujanos
- Neurólogos
- Médicos residentes de neurología
- Médicos residentes de neurocirugía
- Médicos residentes de otras especialidades
- Médicos generales

3.2. ESCENARIOS CLÍNICOS A LOS QUE SE REFIERE LA GUÍA

- Adenomas hipofisarios no funcionales (Adenomas gonadotropos, Adenomas corticotropos silenciosos, Adenomas silentes derivados de Pit-1, adenomas de células nulas)
- Adenomas hipofisarios funcionales (hormona de crecimiento, prolactina, ACTH)



A. CARRASCO



G. VARGAS



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.



PERÚ

Ministerio
de SaludViceministerio de
Prestaciones y
Aseguramiento en SaludInstituto Nacional de
Ciencias NeurológicasDirección Ejecutiva de Investigación, Docencia
y Atención Especializada en Neurocirugía

- Microadenomas hipofisarios (adenomas menores de 1 cm)
- Macroadenomas hipofisarios (adenomas mayores de 1 cm)
- Adenomas hipofisarios gigantes (adenomas mayores de 4 cm)

IV. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10

- Adenomas de hipófisis: D35.2.

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

Los Adenomas hipofisarios (ADH) corresponden a la proliferación monoclonal de células adenohipofisarias (Grado I según la clasificación de tumores cerebrales de la OMS 2016).

5.2. ETIOLOGÍA

En la actualidad no existe una etiología conocida de los ADH.

5.3. FISIOPATOLOGÍA

Una célula única prolifera en forma descontrolada, posterior a lo cual factores promotores cooperan en la expansión clonal. Entre estos factores destacan las hormonas hipotalámicas, factores de crecimiento local y alteraciones en los mecanismos de feedback. Debido a los efectos de masa local en la glándula hipofisaria pueden causar diversos grados de hipopituitarismo. A medida que el tumor crece más allá de los límites de la silla turca, las vías visuales se ven comúnmente afectadas y los déficits de campo visual se manifiestan. Cuando el tumor invade senos paranasales o se apopleja pueden afectarse nervios oculomotores.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los adenomas hipofisarios representan aproximadamente del 10 al 15% de los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) diagnosticados y tratados quirúrgicamente. La incidencia parece ser mayor en los afroamericanos, en los cuales los adenomas hipofisarios representan más del 20% de los tumores del SNC no metastásicos. Las series de autopsias indican que los tumores hipofisarios son bastante comunes y que casi el 25% de la población puede albergar adenomas no diagnosticados.

Los adenomas secretores de prolactina comprenden del 40 al 60% de los adenomas funcionales y son el subtipo más frecuente de tumor hipofisario diagnosticado en adolescentes. Los adenomas secretores de GH representan casi el 30% de todos los tumores funcionales. Casi tres cuartos de los adenomas secretores de GH son macroadenomas. Aproximadamente 40 a 60 individuos por millón tienen acromegalia.

Entre 3 y 4 casos nuevos por millón se diagnostican anualmente. Los adenomas secretores de ACTH representan el 15 a 25% de todos los adenomas funcionales y son los tumores hipofisarios más comunes diagnosticados en niños prepúberes. La mayoría de los adenomas de ACTH, independientemente de su edad, son microadenomas. Aproximadamente 39 individuos por millón tienen la enfermedad de Cushing y la incidencia anual se estima en 2.4 por millón. La enfermedad de Cushing es más común en las mujeres, la mayoría de las cuales se presentan en su tercera y cuarta décadas.



A. CARRASCO

G. VARGAS



5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de la AH siguen estando definidos de manera incompleta, no existen factores de riesgo conocidos para ADH aislados.

5.5.1. MEDIO AMBIENTE:

No existen factores medioambientales demostrados que puedan influenciar en el desarrollo de ADH.

5.5.2. ESTILOS DE VIDA:

No existen estilos de vida demostrados que puedan influenciar en el desarrollo de ADH.

5.5.3. FACTORES HEREDITARIOS:

Existen algunos síndromes asociados al desarrollo de adenomas: Neoplasia endocrina múltiple, Complejo de Carney, Adenoma hipofisario aislado familiar.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. SIGNOS Y SÍNTOMAS

A. SÍNTOMAS DE INSUFICIENCIA HIPOFISARIA

1. Déficit de ACTH: Fatiga, debilidad, pérdida de peso, dolor abdominal, hipotensión arterial y niveles bajos de sodio en suero.
2. Déficit de TSH: Fatiga, debilidad, dificultad para perder peso, sensación de frío, estreñimiento, alteración de memoria y problemas de concentración.
3. Déficit de LH y FSH en mujeres: Alteración de ciclo menstrual, infertilidad, disminución del líbido, sequedad vaginal y osteoporosis-osteopenia.
4. Déficit de LH y FSH en hombres: Pérdida de la libido (interés en la actividad sexual), impotencia sexual, infertilidad debido a bajo recuento de espermatozoides y osteoporosis-osteopenia.
5. Déficit de GH: Fatiga, debilidad, apatía, cambios en la composición corporal (aumento de masa grasa y disminución de masa muscular), incremento en los factores de riesgo y/o enfermedades cardiovasculares y una disminución de la calidad de vida.
6. Déficit de PRL: Disminución de producción láctea.
7. Déficit de hormona antidiurética: el déficit de esta hormona provoca diabetes insípida (DI).

B. EFECTO DE MASA

1. Quiasma óptico: déficit del campo visual y disminución de la agudeza visual.
2. Seno cavernoso: hipoestesia facial, dolor facial; paresia-parálisis de oculomotores.
3. Distensión de duramadre o diafragma selar: cefalea.
4. Hipotálamo: alteración del comportamiento, alimentación y trastornos de vigilia (somnolencia), trastornos hidroelectrolíticos.
5. Lóbulo temporal: crisis parciales complejas, memoria y trastornos cognitivos.

C. HIPERSECRECIÓN HORMONAL

1. Síndrome Cushing.
2. Acromegalia.
3. Síndrome galactorrea amenorrea.



A. CARRASCO



G. VARGAS



I. TAGLE L.



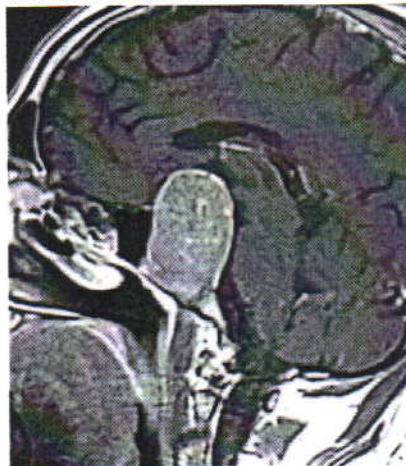
P. MAZZETTI S.



6.1.2. INTERACCIÓN CRONOLÓGICAS

Los síntomas y signos por déficit hormonal se manifiestan inicialmente según descrito anteriormente, los síntomas visuales inician cuando el ADH se extiende al espacio supraselar comprometiendo el quiasma óptico.

6.1.3. GRÁFICOS, DIAGRAMAS Y FOTOGRAFÍAS



6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

- Síndrome quiasmático.
- Síndrome Cushing.
- Signos acromegálicos.

6.2.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Craneofaringiomas.
- Meningioma del tubérculo selar.
- Condrosarcomas.
- Cordoma de clivus.
- Metástasis.

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. DE PATOLOGÍA CLÍNICA

Exámenes hematológicos, bioquímicos e inmunológicos: hemograma, glucosa, urea, creatinina, examen orina completa, perfil coagulación, HIV, aglutinaciones, RPR, grupo sanguíneo, Factor Rh, Velocidad de sedimentación.

6.3.2. DE IMÁGENES

- Radiografía de cráneo frontal y perfil.
- Resonancia magnética nuclear con contraste.
- Resonancia magnética nuclear dinámica con contraste.
- Tomografía de senos paranasales sin contraste (ventana ósea).
- ANGIOTEM Cerebral.

6.3.3. DE EXÁMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS

- Perfil hormonal completo: hormona de crecimiento, ACTH, cortisol, IGF-1, T4 libre, TSH, prolactina, estrógenos, FSH, LH, testosterona.
- Evaluación neurooftalmológica: agudeza visual y campimetría.



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S



A. CARRASCO



G. VARGAS



6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS

Los síntomas iniciales secundarias al tumor son los déficit visuales, campos visuales especialmente, confundidos en muchas ocasiones con problemas visuales locales. Todo paciente con síntomas visuales necesita una evaluación de campos visuales y agudeza visual inicialmente. Solo los ADH con apoplejía necesitan cirugía de urgencia. Los pacientes con ADH requieren evaluación por las especialidades de endocrinología, neuroftalmología, neurología.

6.4.2. TERAPÉUTICA

1. Adenomas no funcionales: Todo ADH que genere síntomas visuales y/o síntomas por efecto de masa a estructuras selares o paraselares tiene indicación quirúrgica. Los adenomas asintomáticos (incidentalomas) se valoran periódicamente con neuroimágenes.
2. Adenomas funcionales: Tienen indicación quirúrgica, a excepción de los prolactinomas.
3. Prolactinoma: el tratamiento inicial de estos adenomas es médico (agonistas dopaminérgicos). La indicación quirúrgica se da cuando:
 - Refractariedad al tratamiento: no se logra control hormonal y/o del tamaño del tumor con dosis adecuadas.
 - Apoplejía.
 - Intolerancia a los agonistas dopaminérgicos.

A. Tratamiento quirúrgico:

1. Abordaje Transnasal endoscópico: Es el abordaje de elección para AH, ya sea un abordaje estándar o extendido al plano esfenoidal según la necesidad. La resección se puede hacer en uno o dos tiempos dependiendo de las características del ADH, con un lapso habitual de 3 meses para AH no funcionales y una semana para AH funcionales. Se pueden combinar con abordajes transcraneales según la configuración del AH.
2. Abordajes transcraneales (Subfrontal, pterional, supraorbitario lateral, interhemisférico, etc): Son abordajes alternativos para ADH invasores, gigantes.

En algunos casos el tipo de abordaje se determinará según la experiencia del neurocirujano.

B. Tratamiento Médico:

Solo los prolactinomas son de tratamiento médico inicial con agonistas dopaminérgicos (cabergolina, bromocriptina).

1. Cabergolina: Agonista dopaminérgico ergótico, su larga vida media permite que se administre una o 2 veces por semana, vía oral. La dosis de inicio es de 0,25 a 0,5 mg/semana y se incrementa semanalmente hasta conseguir concentraciones normales de PRL.

La dosis media es de 0,5 a 1mg/semana. Es la primera opción por su mayor eficacia.



A. CARRASCO



G. VARGAS



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI



2. Bromocriptina: Fue el primer fármaco usado. Es un agonista dopaminérgico selectivo D2 y antagonista D1. Habitualmente se administra 2-3 veces al día por su vida media corta, en algunos pacientes es suficiente con una dosis. Debe iniciarse a dosis de 0,62 - 1,25 mg/día, e incrementar 1,25 mg cada semana. El margen terapéutico suele oscilar entre 2,5 y 7,5 mg/día. Sin embargo, algunos pacientes llegan a necesitar dosis diarias de 20-30 mg.

6.4.3. EFECTOS ADVERSOS O COLATERALES CON EL TRATAMIENTO

Tratamiento Médico:

Agonistas dopaminérgicos: Náuseas, vómitos, hipotensión arterial postural, cefalea, disquinesias, confusión, sequedad de boca, calambres musculares, psicosis.

6.4.4. SIGNOS DE ALARMA

Apoplejía hipofisaria (infarto o sangrado de AH):

Cefalea aguda, signos de irritación meníngea, alteraciones visuales (campos visuales, agudeza visual), incluso ceguera y en ocasiones disminución del nivel de conciencia.

6.4.5. CRITERIO DE ALTA

El paciente debe ser dado de alta luego de la evolución clínica favorable o estacionaria en relación a su ingreso, descartando complicaciones secundarias al tratamiento.

6.4.6. PRONÓSTICO

Los AH son tumores grado I según la OMS, con escasa tasa de recurrencia o recidiva, se hace el seguimiento con neuroimágenes periódicamente (3 meses, 6 meses, un año)

6.5. COMPLICACIONES

- Complicaciones neurovasculares: sangrado en lecho quirúrgico e intracraneal, infarto cerebral, lesión de nervios craneales.
- Fístula de líquido cefalorraquídeo
- Epistaxis
- Infección local o central
- Trastornos hidroelectrolíticos

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

Referencia

En casos de adenomas recurrentes o con recidiva precoz serán referidos a para tratamiento complementario con radioterapia y/o quimioterapia.

Contrareferencia

Después del alta del Departamento el paciente puede ser derivado a Consultorio externo de Hospital de Nivel II para control ambulatorio.



A. CARRASCO



G. VARGAS



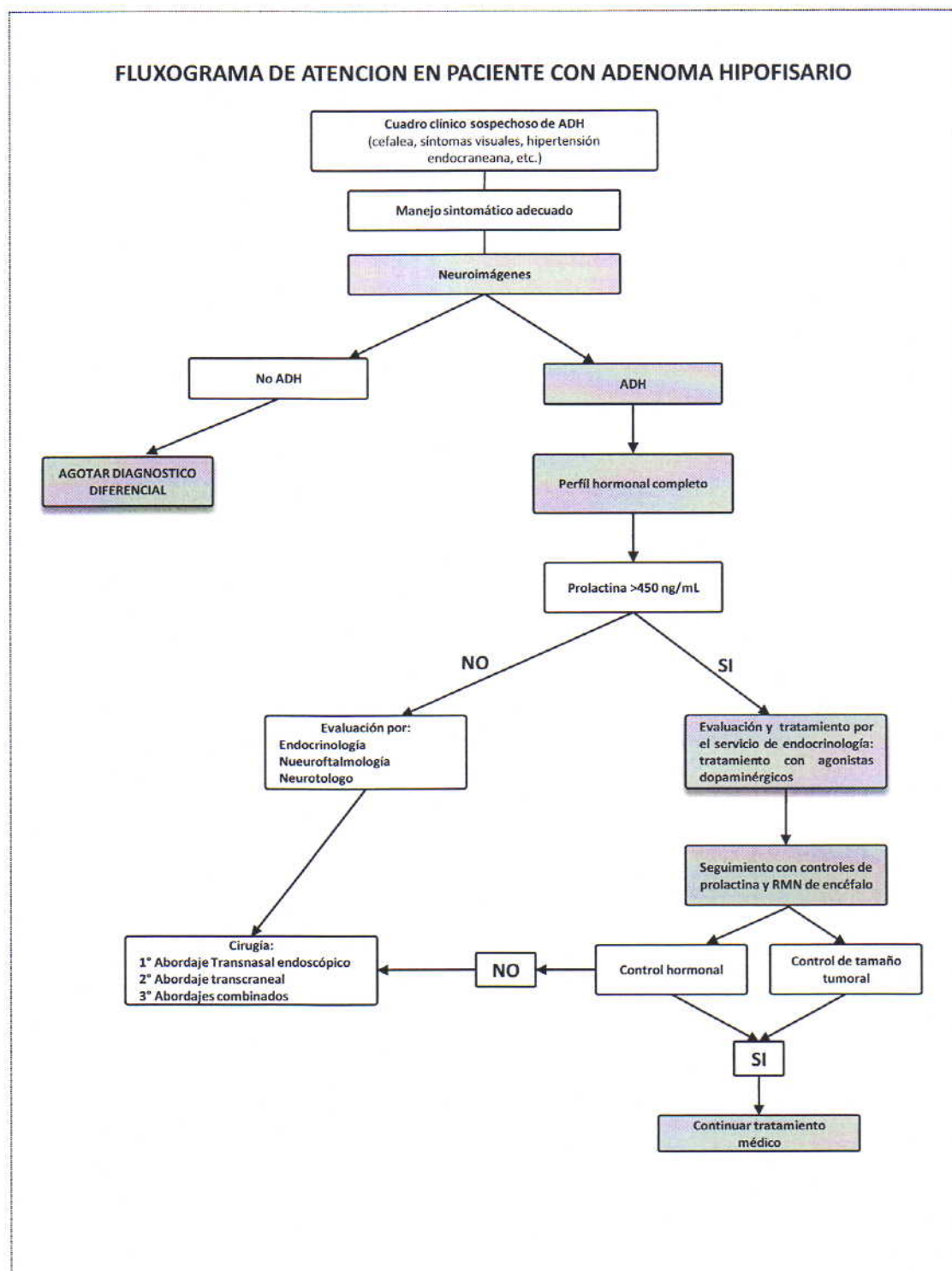
I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S



6.7. FLUXOGRAMA



A. CARRASCO



G. VARGAS



P. MAZZETTI S.



I. TAGLE L.



VII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004;101:613-9.
- Molitch ME. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:667--75.
- Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas, a review. *JAMA*. 2017;317:516---24.
- Orija IB, Weil RJ, Hamrahian AH. Pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:47--68.
- Fontana A, Gaillard R. Epidemiology of pituitary adenoma: results of the first Swiss study. *Rev Med Suisse*. 2009;5:2172-4.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol*. 2010;72:377---82.
- Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992---2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4268---75.
- Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001---2011. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:519---26.
- Agustsson T, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinthorsdottir V, Sigurdsson G, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955---2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2015;173:655---64.
- Fainstein Day P, Loto MG, Glerean M, Russo Picasso MF, Lovazzano S, Quinta DH. Incidence and prevalence of clinically-relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a Health Management Organization in Buenos Aires, Argentina. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60:554---61.
- Afflorei ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *J Neurooncol*. 2014;117:379---94.
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol*. 2014;386:2---15.
- Yang Z1, Zhang T, Gao H. Genetic aspects of pituitary carcinoma: a systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e5268.
- Ravník J, Smigoc T, Bunc G, Lanisnik B, Ksela U, Ravník M, et al. Hypophyseal metastasis: a report of three cases and literature review. *Neurol Neurochir Pol*. 2016;50: 511---6.
- Capatina C, Inder W, Karavitaki N, Wass JAH. Pituitary tumor apoplexy. *Eur J Endocrinol*. 2015;172:R179---90.
- Asa SL. Practical pituitary pathology: what does the pathologist need to know. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:1231-40.
- Kuhn E, Chanson P. Cabergoline in acromegaly. *Pituitary*. 2017; 20(1):121-128.



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S



G. VARGAS



- Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. *J Mol Endocrinol.* 2014; 52(3):R223-40. <https://dx.doi.org/10.1530/JME-14-0011>.
- Buliman A, Tataranu LG, Paun DL, Mirica A, Dumitrache C. Cushing's disease: a multidisciplinary overview of the clinical features, diagnosis, and treatment. *J Med Life.* 2016; 9(1):12-18.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A; Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):2807-31.
- Delgrange E, Maiter D & Donckier J. Effects of the dopamine agonist cabergoline in patients with prolactinoma intolerant or resistant to bromocriptine. *European Journal of Endocrinology* 1996 134 454–456.
- Louis D, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee W, Ohgaki H, Wiestler O, Kleihues P, Ellison D. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;
- Amar AP, Couldwell WT, Chen JC, Weiss MH. Predictive value of serum prolactin levels measured immediately after transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 2002;97:307-14.
- Cappabianca P, de Divitiis E. Back to the Egyptians: neurosurgery via the nose. A five-thousand year history and the recent contribution of the endoscope. *Neurosurg. Rev.* 2007;30(1):1–7. discussion 7.
- Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery.* 1993;33(4):610–617.
- Kassam AB, Prevedello DM, Carrau RL, Snyderman CH, Thomas A, Gardner P, et al. Endoscopic endonasal skull base surgery: Analysis of complications in the authors' initial 800 patients. *J Neurosurg* 2011;114:1544-68.
- Kassam AB, Gardner PA, Prevedello DM, Snyderman CH, Carrau RL. Principles of endoneurosurgery. In: Kassam AB, Gardner PA, editors. *Endoscopic Approaches for Skull Base*. Basel, Switzerland: S. Karger AG; 2012. p. 21-26.
- Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, Mataza JC, Kassam A, Snyderman CH, et al. A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: Vascular pedicle nasoseptal flap. *Laryngoscope* 2006;116:1882-6.
- Prevedello DM, Ebner FH, de Lara D, Ditzel Filho L, Otto BA, Carrau RL. Extracapsular dissection technique with the cotton swab for pituitary adenomas through an endoscopic endonasal approach – How I do it. *Acta Neurochir (Wien)* 2013;155:1629-32.



A. CARRASCO



G. VARGAS



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.



- Nishioka H, Fukuhara N, Horiguchi K, Yamada S: Aggressive transsphenoidal resection of tumors invading the cavernous sinus in patients with acromegaly: predictive factors, strategies, and outcomes. *J Neurosurg* 121: 505– 510, 2014.
- Snyderman C, Kassam A, Carrau R, Mintz A, Gardner P, Prevedello DM: Acquisition of surgical skills for endonasal skull base surgery: a training program. *Laryngoscope* 117: 699– 705, 2007.
- Razak AA, Horridge M, Connolly DJ, Warren DJ, Mirza S, Muraleedharan V, et al. Comparison of endoscopic and microscopic trans-sphenoidal pituitary surgery: early results in a single centre. *Br J Neurosurg*. 2013;27:40-3.
- Gao Y, Zhong C, Wang Y, Xu S, Guo Y, Dai C, et al. Endoscopic versus microscopic transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2014;12:94.
- Komotar RJ, Starke RM, Raper DMS, Anand VK, Schwartz TH. Endoscopic endonasal compared with microscopic transsphenoidal and open transcranial resection of giant pituitary adenomas. *Pituitary*. 2012;15(2):150-9.
- Paluzzi A, Fernandez-Miranda JC, Tonya Steffo S, Challinor S, Snyderman CH, Gardner PA. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: a series of 555 patients. *Pituitary*. 2014;17(4):307-319.
- Dallapiazza R, Bond AE, Grober Y, et al. Retrospective analysis of a concurrent series of microscopic versus endoscopic transsphenoidal surgeries for Knosp Grades 0-2 nonfunctioning pituitary macroadenomas at a single institution. *J. Neurosurg*. 2014;121(3):511-517.
- Recinos PF, Goodwin CR, Brem H, Quinones-Hinojosa A. Transcranial surgery for pituitary macroadenomas. In: Qui-ones-Hinojosa A, editor. *Schmidek and Sweet Operative Neurosurgical Techniques*. Elsevier Saunders; 2012:280-291.
- Sheng Han, Wei Gao, Zhitao Jing, Yunjie Wang, Anhua Wu. How to deal with giant pituitary adenomas: transsphenoidal or transcranial, simultaneous or two-staged?. *Journal of Neuro-Oncology*. 2017; 132(2), 313–321.
- Han S, Tie X, Qin X, Wang Y, Wu A. Frontobasal interhemispheric approach for large suprasellar craniopharyngiomas: do the benefits outweigh the risks. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014; 156:123–130.
- Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis O, de Angelis M, Chiaramonte C, Solari D. Endoscopic endonasal extended approaches for the management of large pituitary adenomas. *Neurosurg Clin N Am*. 2015; 26:323–331.
- Ding D, Starke RM, Sheehan JP. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy. *J Neurooncol* 2014; 117: 445-457.



A. CARRASCO



G. VARGAS



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S