
TRABAJO ORIGINAL

Silla turca vacía primaria (STVP): estudio de 117 casos

Primary Empty Sella (PES): A review of 117 cases

Guitelman M.¹, García Basavilbaso N.¹, Vitale M.², Chervin A.², Katz D.³, Herrera J.⁴,
Cornaló D.⁵, Servidio M.⁶, Boero L.⁷, Manavela M.⁷, Alfieri A.⁸, Stalldecker G.⁹,
Fainstein Day P.¹⁰, Ballarino C.¹¹, Mallea Gil S.¹¹, Rogozinski A.¹²

Departamento de Neuroendocrinología de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo.

¹Hospital Durand, ²Hospital Santa Lucía, ³Instituto Fleni, ⁴Hospital Británico, ⁵Hospital Rivadavia, ⁶Hospital Álvarez,
⁷Hospital de Clínicas, ⁸Hospital Posadas, ⁹Hospital Pirovano, ¹⁰Hospital Italiano, ¹¹Hospital Militar, ¹²Hospital Ramos Mejía
CABA, Argentina

RESUMEN

Introducción: El término Silla Turca Vacía Primaria (STVP) hace referencia a la invaginación del espacio subaracnoideo hacia el interior de la silla turca en pacientes sin antecedentes de tumor, cirugía o radioterapia de la región selar.

Aunque usualmente no está asociado con disfunciones endocrinas, diferentes grados de hipopituitarismo e hiperprolactinemia han sido reportados.

Objetivo: Analizar retrospectivamente datos clínicos, hallazgos radiológicos y bioquímicos de 117 pacientes con diagnóstico de STVP.

Pacientes y Métodos: Se estudiaron 117 pacientes, 98 mujeres (48 ± 14.9 años). Los diagnósticos fueron realizados por Resonancia Magnética Nuclear (n=115) y Tomografía Computada (n=2). La evaluación de la función adenohipofisaria se realizó a través de determinaciones hormonales basales.

Resultados: Los motivos que llevaron al pedido de las imágenes fueron: cefaleas (35 %), sospecha clínica y/o bioquímica de deficiencia pituitaria (22 %), trastornos visuales (11 %), anormalidades de la radiografía simple de la silla turca (11 %), hiperprolactinemia (2,6 %), otros (18,4 %). El 48,9 % de las mujeres eran multiparas. Cefaleas, obesidad, hipertensión arterial y autoinmunidad tiroidea fueron halladas en el 60, 67, 24,5 y 22,5 % de la población evaluada respectivamente. Hiperprolactinemia (< 50 ng/ml) estuvo presente en 6,1 % de las mujeres y 15, 8 % de los hombres. El 27 % de los pacientes estudiados presentó algún grado de hipopituitarismo, que fue más frecuente en la población masculina.

Conclusiones: STVP fue más frecuente en mujeres multiparas de mediana edad. En la mayoría de los casos fue descubierta incidentalmente por estudios radiológicos, mientras que en un cuarto de los pacientes, fue encontrada durante la evaluación diagnóstica de deficiencia adenohipofisaria, lo cual fue más frecuente en hombres. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 143-148, 2011**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: silla turca vacía, aracnoidocele, hipopituitarismo

ABSTRACT

Introduction: The term Primary Empty Sella (PES) makes reference to the herniation of the subarachnoid space within the sella turcica in those patients with no history of pituitary tumor, neither surgery, nor radiotherapy. Though it is usually not associated with endocrine abnormalities, different degrees of hypopituitarism and mild hyperprolactinemia have been reported.

Objective: To assess clinical features, radiological findings and biochemical endocrine function retrospectively from the records of 117 patients with diagnosis of PES.

Patients and Methods: One hundred seventeen patients, 98 females, were studied. The mean age at diagnosis was 48 ± 14.9 yr. Most diagnoses were made with magnetic resonance imaging ($n = 115$), and only 2 through sellar computed tomography scan. Only pituitary basal hormones determinations were made, except for the TRH and ACTH tests which were performed for the diagnosis of primary hypothyroidism and secondary adrenal failure respectively.

Results: Pituitary images were requested because of different reasons: headaches (35 %), clinical and biochemical suspicion of pituitary deficiency (22 %), visual disturbances (11 %), abnormalities on the simple sella turcica radiography (11 %) hyperprolactinemia (2.6 %), others (18.4 %): dizziness, seizures, rhinorrhea, loss of consciousness, skull trauma, galactorrhea. Multiple pregnancies were observed in 48.9 % of women; headaches, obesity, arterial hypertension and thyroid autoimmunity were found in 60 %, 67 %, 24.5 % and 22.5 % of the studied population respectively. Mild hyperprolactinemia (< 50 ng/ml) was present in 6.1 % of women and 15.8 % of men. Twenty seven percent of our patients had some degree of hypopituitarism. For male population hypopituitarism comprised 72 %, whereas it took up 19 % for the whole female group.

Conclusions: PES seems to be more commonly found in middle-aged women (sex ratio 5/1) with history of multiple pregnancies. In most patients it was discovered as an incidental finding at image studies, while in almost a quarter of patients PES was found during the diagnosis stage of anterior pituitary deficiency, which was more frequently seen among men. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 143-148, 2011**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: empty sella, arachnoidocele, hypopituitarism

INTRODUCCIÓN

El término silla turca vacía o aracnoidocele ha sido definido como la herniación del espacio subaracnoideo dentro de la silla turca, asociado con elongación del tallo y aplanamiento de la glándula hipofisaria contra el piso selar^(1,2).

Hay que distinguir dos tipos de silla vacía. La primera y más frecuente originada de un proceso patológico, que puede ser o no de índole tumoral, aunque en la mayoría de los casos se trata de un adenoma que sufre una involución espontánea (apoplejía) o como consecuencia de su tratamiento (cirugía, radioterapia o tratamiento farmacológico⁽²⁾). También puede ser consecuencia de la necrosis hipofisaria posparto (síndrome de Sheehan) o una hipofisitis linfocitaria. A estos casos se los denomina "*Silla Turca Vacía Secundaria*" (STVS).

El segundo tipo de silla vacía, que es objeto de esta publicación es aquel en el que no ha existido ningún proceso patológico previo, al menos conocido. Se le denomina "*Silla Turca Vacía Primaria*" (STVP) y tanto su patogenia como su repercusión clínica son objeto de debate^(3,4).

La STVP puede ser un hallazgo radiológico en pacientes asintomáticos o puede estar asociada a condiciones clínicas variables como trastornos neurológicos, oftalmológicos y/o endocrinológicos⁽⁵⁾. El aumento de la presión de LCR intracraneal, asociada a defectos en el diafragma selar son considerados factores etiopatogénicos en la STVP⁽⁶⁾. Ambos se encontrarían presentes en la obesidad

y en las mujeres multíparas, entidades frecuentemente asociadas a la STVP.

Se define silla turca vacía parcial o total cuando menos o más del 50 % de la cavidad selar está ocupada por LCR respectivamente, siendo el grosor de la glándula < 2 mm en el último caso⁽¹⁾.

El amplio uso de la Tomografía computada (TAC) y de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ha determinado que la STVP sea un hallazgo incidental frecuente. Los datos obtenidos de autopsias y de estudios neuroradiológicos reportan la presencia de silla vacía en un porcentaje que va de un rango entre 5,5 % a 35 % de los sujetos, con una relación mujer /hombre de 4/1⁽¹⁻⁴⁾.

El objetivo de este trabajo fue reportar la experiencia clínica a través de un estudio retrospectivo multicéntrico en Buenos Aires en el que intervinieron algunos de los hospitales que integran el Departamento de Neuroendocrinología de SAEM, aportando nuevos datos que colaboren en el diagnóstico, terapéutica y evolución a largo plazo de los pacientes con diagnóstico de STVP.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se evaluaron 117 pacientes (98 mujeres, 19 hombres) provenientes de diferentes centros de la ciudad de Buenos Aires, en forma retrospectiva. Todos presentaban en común una STVP diagnosticada a través de RMN ($n = 115$) o TAC ($n = 2$). La media de edad al diagnóstico fue de $48 \pm 14,9$

años. Un grupo de pacientes (n=56) aportaron una radiografía simple de silla turca solicitada en la rutina endocrinológica.

Los datos clínicos fueron obtenidos de los registros de las historias clínicas de cada centro conforme los criterios diagnósticos de cada uno de ellos.

Evaluaciones endocrinológicas, oftalmológicas y radiológicas disponibles de cada paciente al diagnóstico fueron incluidas.

Los criterios de exclusión fueron: historia de enfermedades del sistema nervioso central o hipotálamo-hipofisaria, tratamientos médicos, quirúrgicos o radioterapia de lesiones pituitarias; hipersecreción de GH o cortisol, niveles de PRL > 100 ng/ml, descartando así la posibilidad de una STVS.

La evaluación endocrina basal fue efectuada en la mayoría de los pacientes: T4 libre, TSH, ATPO, cortisol, LH, FSH, estradiol, testosterona (hombres), prolactina, GH, IGF 1 (ajustada por sexo y edad). Las hormonas fueron medidas por kits comerciales utilizados de rutina en los laboratorios de los distintos centros. Se realizó test de TRH-TSH para descartar hipotiroidismo primario subclínico y Test de ACTH para insuficiencia suprarrenal secundaria. No se efectuaron test dinámicos de estímulo para evaluación del eje somatotrófico.

Los resultados fueron expresados como media \pm SEM.

RESULTADOS

De los 117 pacientes estudiados, 98 fueron mujeres y 19 varones (Relación M/V: 5/1). Silla turca vacía total fue documentada en 75 pacientes a través de las imágenes de región selar, en tanto que 42 fueron informadas como parciales (Fig. 1 y 2).

En 45 de 56 pacientes se halló agrandamiento de la silla turca en la RX simple, lo que motivó en muchos de ellos el pedido de la RMN. Los estudios de imágenes de la región selar fueron solicitados por distintos motivos: cefaleas (35 %), sospecha clínica y bioquímica de deficiencia pituitaria (22 %), trastornos visuales (11 %), anomalías en la radiografía simple de silla turca (11 %) e hiperprolactinemia (2,6 %). Otros motivos (18,4 %): mareos, convulsiones, rinorrea, pérdida de conciencia, traumatismo de cráneo y galactorrea.

El 62,2 % de las mujeres presentó al menos un embarazo, en tanto que el 48,9 % reportó embarazos múltiples. Alteraciones visuales fueron halladas en 17/65 pacientes, entre ellas escotomas, cuadrantopsias y hemianopsias. Dos pacientes presentaron edema de papila en el examen del fondo de ojo.

Encontramos enfermedades y condiciones clínicas asociadas como: cefaleas 60 %, hipertensión arterial 24 %, autoinmunidad tiroidea 22,5 % (7/31) y obesidad 67,6 % (48/71). Hallamos hiperprolactinemia en 6,8 % (6/88) de las mujeres y en 15,8 % (3/19) de los hombres. La media de PRL fue $11,6 \pm 9,4$ ng/ml (rango 1,3-47) en toda la población, sin encontrar diferencias por sexo.

En relación a la función adenohipofisaria el 27 % (n = 32) presentó algún grado de hipopituitarismo: 17 pacientes panhipopituitarismo (uno con diabetes insípida) y 15 déficit aislados. De estos últimos, 11 pacientes presentaron hipogonadismo hipogonadotrófico, 2 hipotiroidismo secundario, 1 Insuficiencia suprarrenal secundaria y 1 diabetes insípida. La IGF1 fue compatible con deficiencia de GH del adulto (DGHA) en 5/6 pacientes con panhipopituitarismo. Si analizamos por sexos, de la población masculina (n = 19) algún grado de hipopituitarismo estuvo presente en el 72 % de

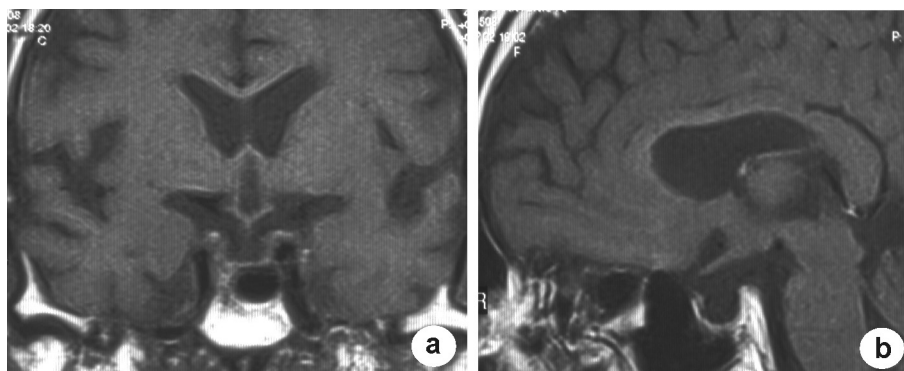


Figura 1. a. RMN Corte coronal de STVP total. b. RMN Corte sagital de STVP total

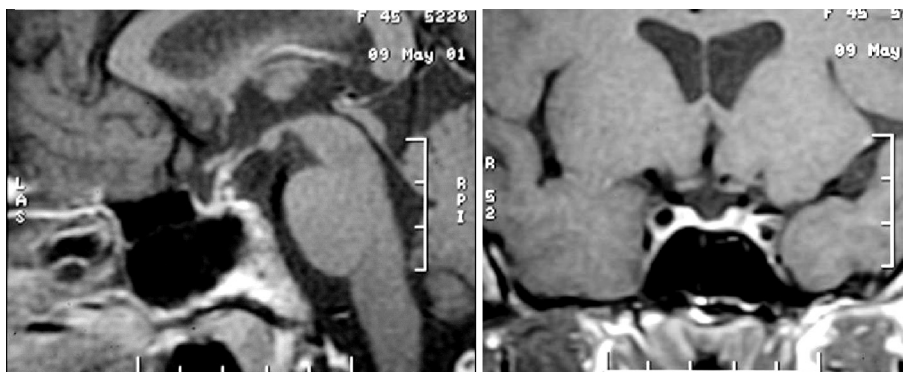


Figura 2. RMN Corte coronal STVP parcial

los casos, mientras que en el total de mujeres, solo el 19 %.

La DGHA no fue evaluada a través de los test de estímulo habituales en los pacientes con déficits aislados, tampoco en aquellos sin evidencia de insuficiencia hipofisaria, ya que no presentaron síntomas clínicos compatibles con la misma.

Si relacionamos los hallazgos clínicos con las imágenes encontramos que los pacientes con algún grado de hipopituitarismo (n = 32) presentaron STVP total el 66 % y parcial el 34 %. Pero del total de sujetos sin insuficiencia hipofisaria (n = 85), el 72 % presentó STVP total.

DISCUSIÓN

La silla turca vacía es un hallazgo frecuente en autopsias y estudios neuroradiológicos en un rango de 5,5 a 35 %, siendo reportado más comúnmente en mujeres^(1-3,4).

En nuestro trabajo hemos encontrado 98 mujeres y 19 hombres con STVP (5/1), confirmando la mayor prevalencia en la población femenina.

El embarazo podría promover el inicio de la STVP. La glándula hipófisis aumenta su volumen al doble durante la gesta, particularmente en el caso de embarazos múltiples⁽⁷⁾. Esto puede contribuir a la herniación del espacio subaracnoideo en caso de diafragma selar hipoplásico y/o hipertensión de LCR, aun si es moderado y temporario^(1,6). Nuestros datos muestran una elevada prevalencia de STVP en mujeres con al menos un embarazo, mientras que el 48 % tuvieron embarazos múltiples.

La STVP ha sido asociada con obesidad en diferentes publicaciones^(8,9). Se cree que la obesidad mórbida puede inducir hipercapnia la cual estaría relacionada con la elevación crónica de la presión de LCR e inducir la herniación del espacio subaracnoideo supraselar^(3,10). Se ha documentado una clara relación entre la presión intraabdominal, intratorácica y la presión intracraneal en pacientes obesos⁽¹¹⁾. Nuestros datos sugieren una estrecha relación entre obesidad y aracnoidocele intraselar, ya que 2/3 de los pacientes evaluados eran obesos.

Se ha descrito asociación de STVP con varias enfermedades endocrinas autoinmunes⁽¹²⁾ y ha sido sugerido también que la STVP en sí misma podría ser una consecuencia de una hipofisitis linfocitaria^(2,13). En nuestro trabajo encontramos una tasa de autoinmunidad tiroidea algo superior a lo reportado en la población general, sin embargo dado el escaso número de datos obtenidos de este estudio retrospectivo no podemos hacer una correlación contundente.

En el presente estudio en un gran número de pacientes con STVP el aumento de los diámetros selares en la radiografía simple de silla turca fue un hallazgo frecuente (80 %), ésto podría explicarse por la presión crónica que ejerce el LCR sobre las estructuras óseas.

La cefalea es uno de los síntomas más predominantes en esta entidad, siendo reportada entre el 60 % al 80 % de los casos^(2,5), similar a nuestros resultados. A su vez, es el síntoma más usual por el cual se realizan los estudios de imágenes con el consiguiente hallazgo incidental en muchos de los casos de STVP. Dado que es un síntoma muy habitual en la población general, la relación entre cefalea y STVP podría ser casual en algunos pacientes. De todas formas se podría hipotetizar que en pacientes con STVP, la cefalea se ocasionaría por la tracción de las estructuras vasculares meníngeas de la cavidad selar, aunque no ha sido demostrado en forma concluyente⁽¹⁴⁾.

A pesar de que el término STVP se refiere a la herniación del espacio subaracnoideo dentro de la silla, ocasionalmente puede observarse la her-

niación del sistema óptico supraselar y la región anteroinferior del tercer ventrículo⁽¹⁵⁾. Se han reportado alteraciones visuales en el 1,6 a 16 % de los casos⁽²⁾. Los defectos visuales pueden ser severos, y usualmente consisten en disminución de la agudeza visual, alteraciones del campo visual, visión en túnel, hemianopsia y cuadrantopsias bitemporales. Nuestros hallazgos demuestran que el 11 % de nuestros pacientes llegaron al diagnóstico de STVP a través de la consulta oftalmológica por alteraciones visuales. Sin embargo, un número mayor presentó alguna alteración visual cuando fue estudiado, aunque no podemos demostrar una relación causal entre la STVP y los trastornos visuales encontrados.

Clásicamente la función hipofisaria era mencionada como normal en estos pacientes^(16,17). Existen evidencias de que los trastornos de la función adenohipofisaria más frecuentemente asociados a la STVP son la hiperprolactinemia y el déficit de GH, pudiéndose también encontrar diferentes grados de hipopituitarismo que oscilan entre el 8-60 %^(18,19). Estos eventos se pueden explicar por la compresión crónica que ejerce el LCR sobre la glándula y el tallo hipofisario⁽³⁾. En nuestro trabajo 27 % de los pacientes tuvieron algún grado de hipopituitarismo, la mitad con déficits completos. Es interesante señalar que considerando la población masculina (19 varones) el 72 % presentó algún grado de insuficiencia hipofisaria, a diferencia del 19 % en la población femenina. Es posible que esto, en parte, sea debido al mayor número de mujeres con STVP encontradas en este estudio.

Se ha postulado que el déficit de GH es un evento temprano en pacientes con STVP, y que podría estar relacionado con la disposición anatómica de los somatotropos, que los haría más vulnerables al incremento de la presión intraselar. Sin embargo, otros autores postulan que la obesidad podría jugar un rol fundamental por su conocida acción sobre el descenso de la reserva secretoria de GH. Del Monte y col. encontraron una menor respuesta de GH luego del estímulo con GHRH + arginina en un grupo de pacientes con STVP sin evidencia de otros déficits hipofisarios, aunque no pudieron descartar la influencia del sobrepeso presente en la mayoría de los pacientes^(3,18).

En nuestro trabajo encontramos DGHA en 6/7 de los pacientes con panhipopituitarismo que fueron evaluados a través de IGF1. Esta última puede ser considerada un test confiable para el diagnóstico en pacientes con 3 o más deficiencias⁽²⁰⁾. El eje somatotrófico no fue estudiado en el resto de

los pacientes. Es posible que un mayor número de sujetos posean diagnóstico bioquímico de DGHA, sobre todo en aquellos con déficit aislados. Sin embargo, en la práctica asistencial los tests de estímulo como hipoglucemia insulínica no son de rutina en adultos y lamentablemente el GHRH o el péptido liberador de GH (GHRP) no está disponible en nuestro país; el test de glucagón aún no se encuentra estandarizado en nuestro medio.

La hiperprolactinemia ha sido frecuentemente reportada asociada a STVP. Su incidencia varía desde un 10 a 37,5 % según la bibliografía y se propone como la hormona más comúnmente alterada en STVP^(1-3,9). La fisiopatología se relaciona con la compresión del tallo hipofisario secundario al aumento de la presión de LCR a nivel de la cisterna supraselar, que ocasiona disminución del factor inhibidor de PRL, la dopamina. Los niveles de PRL son usualmente menores de 100 ng/ml. En nuestro trabajo los niveles de PRL elevados fueron en promedio de 50 ng/ml, en el 15,8 % de los varones y el 6,1 % de las mujeres.

La presencia de un aracnoidocele total o parcial no parece correlacionarse estrictamente con el grado de hipopituitarismo⁽⁵⁾. Nuestro trabajo apoya este concepto ya de los 32 pacientes con algún grado de hipopituitarismo, el 66 % tuvieron STVP total y a la inversa, el 72 % de las STV totales correspondieron a sujetos sin deficiencias hipofisarias demostradas.

El tratamiento de los pacientes con STVP consiste en la sustitución hormonal de las deficiencias que se detecten y en la corrección de la hiperprolactinemia con agonistas dopaminérgicos en pacientes con síntomas relacionados a ella⁽¹⁾.

En los pacientes con signos y síntomas de hipertensión intracraneal grave, cefalea discapacitante, alteraciones visuales o rinorraquia, son claras las indicaciones de tratamiento neuroquirúrgico⁽²¹⁾. Los pacientes asintomáticos pueden ser solo observados, puesto que es muy poco probable la aparición de cambios hormonales y radiológicos en su seguimiento. Sin embargo, ante el riesgo teórico de progresión, los trabajos publicados hasta la fecha recomiendan realizar una reevaluación endocrinológica, neurooftalmológica y radiológica periódica⁽¹⁹⁾.

CONCLUSIONES

La STVP es una condición multifacética que abarca desde pacientes asintomáticos hasta pacientes con insuficiencia hipofisaria múltiple y/o

alteraciones neurooftalmológicas. Ésto puede que refleje la heterogeneidad de su patogénesis. En nuestro estudio, STVP fue más frecuente en mujeres multíparas de mediana edad. En la mayoría de los casos fue descubierta incidentalmente por estudios radiológicos, mientras que en el 27 % de los pacientes fue encontrada durante la evaluación diagnóstica de deficiencia adenohipofisaria, lo cual fue más frecuente en los hombres. Por lo tanto, los pacientes con STVP merecen ser evaluados desde el punto de vista endocrino y neurooftalmológico dada la elevada incidencia de este tipo de trastornos.

BIBLIOGRAFÍA

1. **De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, Giulio M, Giustina A.** Extensive clinical experience: Primary Empty Sella. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5471-5477, 2005.
2. **Guinto G, Mercado M, Abdo M, Nishimura E, Aréchiga N, Nettel B.** Primary Empty Sella Syndrome. *Contemporary Neurosurgery* 29(11): 1-6, 2007.
3. **Del Monte P, Foppiani L, Cafferata C, Marugo A, Bernasconi D.** Primary "Empty Sella" in Adults: Endocrine Findings. *Endocrine Journal* 53(6): 803-809, 2006.
4. **Sage MR, Blumbergs P.** Primary empty sella turcica: A radiological-anatomical correlation. *Australasian Radiology* 44: 341-348, 2000.
5. **Gallardo E, Schacter D, Caceres E, Becker P, Colin E, Martinez C, Henriquez C.** The empty sella: results of treatment in 76 successive cases and high frequency of endocrine and neurological disturbances. *Clin Endocrinol (Oxf)* 37: 529-533, 1992.
6. **Agarwal JK, Sahay RK, Bhadada SK, Reddy VS, Agarra NK.** Empty Sella Syndrome. *J Indian Acad Clin Med* 2(3):198-202, 2001.
7. **Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D. y col.:** Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med* 85: 217-220, 1988.
8. **Cannavo S, Curto L, Venturino M, Squadrito S, Almoto B, Narbone MC, Rao R, Trimarchi F.** Abnormalities of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with primary empty sella. *J Clin Endocrinol Metab* 25(3): 236-239, 2002.
9. **Sastre J, Herranz de la Morena L, Megía A, López Guzman A, Gómez-Pan A, Pallardo Sánchez LF.** Silla turca vacía primaria: evaluación clínica, radiológica y hormonal. *Rev Clin Esp* 191: 481-484, 1992.
10. **Necochea Y, Loja D, Aviles R, Vilca M.** Silla turca vacía e hipopituitarismo. *Rev Med Hered* 9 (2): 84-88, 1998.
11. **Sugerman, H.J., DeMaria, E.J., Felton, W.L.** 3rd., et al.: Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity-associated pseudotumor cerebri. *Neurology* 49: 507-511, 1997.
12. **Manetti L, Lupi I, Morselli L, Albertini S, Cosottini M, Grasso L, Genovesi M, Giovanni P, Mariotti S, Bogazzi F, Bartalena L, Martino E.** Prevalence and Functional Significance of Antipituitary Antibodies in Patients with Autoimmune and Non-Autoimmune Thyroid Diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 2176-2181, 2007.
13. **Komatsu M, Kondo T, Yamauchi K, Yokokawa N, Ichikawa K, Ishihara M, Aizawa T, Yamada T, Imai, Tanaka K.** Antipituitary antibodies in patients with the primary empty sella syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 67: 633-638, 1988.
14. **De Marinis L, Mancini A, Giampietro A, Bianchi A, Tilaro L, Mangiola A, Anile C, Maira G.** 2004 The empty sella syndrome: general characteristics and neuroendocrine dynamics. In: Baldelli R, Casanueva FF, Tamburrano G, eds. *Update in neuroendocrinology, from basic research to clinical practice.* Pubblicazioni Medico Scientifiche; 2.1: 291-320, 2007.
15. **Kaufman B, Tomsak RL, Kaufman BA y col.** Herniation of the suprasellar visual system and third ventricle into empty sellae: morphologic and clinical considerations. *AJR Am J Roentgenol* 152: 597-608, 1989.
16. **Brisman R, Hughes JE, Holub DA.** Endocrine function in nineteen patients with empty sella syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 34 (3): 570-3, 1972.
17. **Jordan RM, Kendall JW, Kerber CW.** The primary empty sella syndrome: analysis of the clinical characteristics, radiographic features, pituitary function and cerebrospinal fluid adenohipofisial hormone concentrations. *Am J Med* 62: 569-580, 1977.
18. **Gasperi M, Aimaretti G, Ceccconi E, Colao A, Di Somma C, Cannavò S, Baffoni C, Cosottini M, Curtò L, Trimarchi F, Lombardi G, Grasso L, Ghigo E, Martino E.** Impairment of GH secretion in adults with primary empty sella. *J Endocrinol Invest.*; 25(4): 329-33, 2002.
19. **Giustina A, Aimaretti G, Bondanelli M, Buzi F, Cannavò S, Cirillo S, Colao A, De Marinis L, Ferone D, Gasperi M, Grottoli S, Porcelli T, Ghigo E, Degli Uberti E.** Primary empty sella: Why and when to investigate hypothalamic-pituitary function. *J Endocrinol Invest* 33: 343-6, 2010.
20. **Ken Ho KY.** On behalf of the 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 157: 695-700, 2007.
21. **J. González Tortosa.** Silla turca vacía primaria: clínica, fisiopatología y tratamiento, *Neurocirugía* 20: 132-151, 2009.