

Апоплексия гипофиза: патофизиология, диагностика и лечение

Расширенный реферат статьи Glezer A., Bronstein M.D. Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and management // Arch Endocrinol Metab., 2015, Vol. 59, 259–64.

Реферат подготовлен Г.Е. Руновой.

Апоплексия гипофиза характеризуется внезапным увеличением объема гипофиза вследствие ишемии и/или некроза, как правило, развивающегося на фоне аденомы гипофиза. Большинство случаев наблюдается примерно в 50-летнем возрасте, преимущественно у мужчин, с ранее не диагностированными гормонально-неактивными аденомами гипофиза. Выделены такие факторы риска, как артериальная гипертензия, терапия антикоагулянтами, большие хирургические вмешательства. Клиническая картина представлена головной болью, нарушением зрения, параличом черепных нервов и гипопитуитаризмом. В большинстве случаев наблюдается улучшение вне зависимости от выбранной тактики лечения (консервативной или хирургической). В настоящее время не решен вопрос, какая тактика имеет преимущество в острой фазе кровоизлияния в гипофиз. Хирургическое лечение, как правило, путем трансфеноидального доступа показано при нарушениях сознания и/или зрения, несмотря на проводимую терапию глюкокортикоидами и коррекцию электролитных нарушений. Нарушение функции гипофиза наблюдается у большинства больных до кровоизлияния в гипофиз, часто встречается дефицит секреции АКТГ, в связи с чем в подавляющем большинстве случаев необходимо назначение кортикостероидов. Гипофизарная недостаточность, как правило, не восстанавливается вне зависимости от проведенного лечения. Пациентам с кровоизлиянием в гипофиз необходимо регулярно проводить МРТ гипофиза и соответствующее гормональное обследование.

Введение

Апоплексия гипофиза характеризуется острым кровоизлиянием в гипофиз. Термин «апоплексия гипофиза» был предложен Brougham в 1950 г., а первый клинический случай был описан Vailly в 1898 г. [1]. При использовании инструментальных и гистологических методов обследования можно выявить бессимптомное кровоизлияние в гипофиз, встречающееся гораздо чаще, чем апоплексия гипофиза [2]. Термин «апоплексия» на греческом языке означает «внезапное нападение» и как следствие резкого увеличения объема тканей в области турецкого седла может стать причиной головной боли, нарушения зрения, паралича черепных нервов, иногда — нарушения сознания и дефицита АКТГ. В большинстве случаев острый криз развивается на фоне имеющейся аденомы гипофиза. Кровоизлияние в гипофиз является редким, потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим своевременной диагностики и адекватного лечения.

Эпидемиология

Распространенность апоплексии гипофиза составляет ~6,2 случая на 100 тыс. населения [3], частота новых случаев — 0,17 на 100 тыс. человеко-лет [4]. Кровоизлияние в гипофиз встречается в 0,6 % среди 10 % пролеченных аденом гипофиза [5]. Риск его развития при гормонально-неактивных опухолях гипофиза составляет 0,2–0,6 случая на 100 человеко-лет [6, 7]. Как правило, кровоизлияние в гипофиз диагностируют в возрасте 50–60 лет, чаще встречается у мужчин. Jankowski P.P. и соавт. оценили распространенность апоплексии гипофиза у подростков [8]. В 60–80 % случаев кровоизлияние происходило на фоне ранее недиагностированной аденомы гипофиза [2]. Чаще всего кровоизлияние в гипофиз развивается при наличии макроаденом, в основном гормонально-неактивных, и пролактином, тем не менее описаны случаи апоплексии гипофиза на фоне микроаденом [9]. Инвазия в кавернозный синус может быть прогностическим фактором кровоизлияния в гипофиз [10]. Апоплексия гипофиза также

может встречаться при гипофизите [11, 12], метастазах в гипофиз, особенно почечно-клеточного рака [13], краниофарингиомах, кистах кармана Ратке и туберкуломах турецкого седла [14].

Патофизиология

Патофизиология апоплексии гипофиза полностью не изучена. Предполагаемой причиной является окклюзия опухолевых сосудов за счет роста аденомы, снижение кровотока в аденоме и опухолевой незрелой васкуляризации. Повышенный уровень VEGF мРНК в аденомах гипофиза, особенно в гормонально-неактивных аденомах, может быть связан с незрелой васкуляризацией [15]. Выделено четыре категории провоцирующих факторов [16]:

- 1) снижение сосудистого кровотока: хирургические вмешательства, особенно сердечно-сосудистая хирургия; лучевая терапия, спинальная анестезия;
- 2) резкое увеличение системного кровотока: физическая активность, системная артериальная гипертензия;

- 3) стимуляция гипофиза: стимулирующие тесты, в особенности тесты с тиролиберинем; применение аналогов ГнРГ;
- 4) нарушения свертываемости крови: тромбоцитопения, применение антикоагулянтов.

Другими факторами риска являются беременность, сахарный диабет, серповидно-клеточная анемия, заместительная гормональная терапия эстрогенами, терапия агонистами дофамина, лимфолейкоз и травмы головы. Провоцирующие факторы могут быть идентифицированы в 40 % случаев апоплексии гипофиза, среди них чаще всего встречается артериальная гипертензия [2]. Другим фактором риска является антикоагулянтная терапия, включая новые пероральные антикоагулянты [17]. Агонисты дофамина также считаются фактором риска кровоизлияния и инфаркта гипофиза. Так как они широко применяются в лечении пролактином, случаи апоплексии гипофиза чаще наблюдались при макропролактиномах в течение первых 1,5 лет терапии агонистами дофамина [18]. В исследовании, куда были включены 386 пациентов с пролактиномами, при проведении инструментального обследования признаки кровоизлияний в гипофиз обнаружены в 6,8 % случаев, тогда как симптоматическая апоплексия гипофиза наблюдалась у троих больных. Наличие макропролактиномы и женский пол в большей степени были связаны с развитием кровоизлияния в гипофиз [19]. Описаны единичные случаи развития апоплексии гипофиза на фоне лечения акромегалии: три случая у пациентов, получавших октреотид, и четыре случая у больных, получавших ланреотид [20]. В 2012 г. в литературе описано 34 случая кровоизлияния в гипофиз, развившегося после проведения диагностических проб, в 93 % это были пациенты с экстраселлярным распространением макроаденом гипофиза. Большинство эпизодов были связаны с применением тиролиберина и ГнРГ. Механизм развития кровоизлияния остается не выясненным. Предпо-

лагается, что повышение уровня норадреналина на фоне введения тиролиберина может вызвать вазоспазм, а ГнРГ может увеличить метаболическую активность опухолевых клеток [21]. В обзоре 15 случаев апоплексии гипофиза, наблюдавшейся после введения аналогов ГнРГ, 14 эпизодов наблюдалось у мужчин, у 8 пациентов клиническая картина апоплексии развилась в течение 4 часов после введения первой инъекции ГнРГ. Антагонисты ГнРГ, применяемые в лечении рака простаты, могут быть безопасной альтернативой с учетом риска апоплексии у пациентов с аденомами гипофиза [22]. Другими редко упоминающимися в литературе факторами риска являются нахождение на большой высоте [23] и геморрагическая лихорадка Денге [24]. Большие хирургические вмешательства, особенно сердечно-сосудистые операции, связаны с риском развития кровоизлияния в гипофиз, в литературе также описаны случаи развития апоплексии после малых хирургических вмешательств [25].

Беременность является фактором риска кровоизлияния в гипофиз, вероятнее всего из-за увеличения объема гипофиза на фоне гиперплазии лактотрофов, а также из-за усиленного кровотока в гипофизе, обусловленного эстрогенами. В обзоре Piantanida E. и соавт., посвященном апоплексии гипофиза во время беременности, описаны десять случаев пролактином, два — соматотропином, четыре случая гормонально-неактивных аденом гипофиза и один случай с неустановленной этиологией, у большинства больных потребовалось проведение хирургического лечения [26]. В работе Jahangiri A. выявлена зависимость между кровоизлияниями в гипофиз и социально-экономическими факторами (отсутствием медицинского страхования) [27].

Диагностика и лечение

Как правило, симптоматика развивается в течение периода от нескольких часов до двух дней после начала кровоизлияния в гипофиз, тем не менее описаны случаи по-

дострой (субклинической) апоплексии гипофиза [28]. Большинство пациентов жалуются на головную боль, нарушение зрения и диплопию. Для того чтобы заподозрить кровоизлияние в гипофиз, необходимо иметь высокую клиническую настороженность, так как большинство пациентов не имеют анамнестических данных о наличии аденомы гипофиза. Дифференциальный диагноз проводится с субарахноидальным кровоизлиянием, бактериальным менингитом, инсультом среднего мозга, тромбозом кавернозных синусов, мигренью, геморрагическим инсультом кисты кармана Ратке и аневризмой. Важно подчеркнуть, что аденомы гипофиза сочетаются с аневризмами сосудов головного мозга в 7,4 % случаях. Для подтверждения диагноза требуется проведение инструментальных методов исследования. МРТ является более информативным методом по сравнению с КТ в диагностике поражений гипофиза. В ретроспективном исследовании чувствительность КТ в диагностике опухолей гипофиза составила 93 % и кровоизлияний — 21 %, тогда как чувствительность МРТ составила 100 и 88 % соответственно [29].

Для диагностики гормонально-активных аденом, включая пролактиномы, кортикотропиномы и соматотропиномы, а также гипопитуитаризма необходимо проведение гормонального обследования. Так как дефицит АКТГ представляет угрозу для жизни пациента, проводится терапия глюкокортикоидами. Для уменьшения отека в области турецкого седла назначаются супрафизиологические дозы глюкокортикоидов: дексаметазон 8–16 мг в день или гидрокортизон 50 мг внутривенно каждые 6 часов [30]. Дефицит гормонов передней доли гипофиза развивается у 80 % больных: дефицит АКТГ — у 70 %, дефицит ТТГ — у 50 % и дефицит гонадотропинов — у 75 % пациентов [14, 28, 31]. У больных с низким уровнем пролактина меньше вероятность восстановления функции гипофиза после хирургического

лечения. Гипонатриемия, наблюдающаяся в 40 % случаев, может быть следствием гипокортицизма или неадекватной секреции антидиуретического гормона. Преходящий несахарный диабет встречается редко [2].

Первым шагом в лечении кровоизлияния в гипофиз является нормализация гемодинамики, коррекция электролитных нарушений и введение кортикостероидов. В большинстве случаев после апоплексии гипофиза отмечается улучшение в независимости от выбранной тактики лечения (хирургической/выжидательной) [28]. Несмотря на существующие алгоритмы, например британский алгоритм по оказанию медицинской помощи больным с апоплексией гипофиза, требуется проведение рандомизированного исследования сравнения хирургического и консервативного подходов в лечении апоплексии гипофиза для получения веских доказательств преимуществ той или иной стратегии [2, 29]. Тем не менее очевидно, что оперативное лечение, как правило, путем трансфеноидального доступа необходимо при нарушении зрения и/или сознания. Восстановление полей и остроты зрения быстрее наблюдается после проведения хирургической декомпрессии, как правило, в течение семи дней после кровоизлияния [2]. Офтальмоплегия может пройти самостоятельно без хирургического вмешательства. Нарушение функции гипофиза встречается у большинства больных до кровоизлияния, наличие дефицита АКГГ типично для пациентов с апоплексией гипофиза, что требует обязательной заместительной терапии глюкокортикоидами в подавляющем числе случаев. Гипофизарная недостаточность, как правило, не восстанавливается независимо от лечения [29, 32].

Решение о консервативном или хирургическом лечении должно приниматься экспертами многопрофильной команды [2]. Нарушение зрения и ухудшение неврологического статуса, отсутствие положительной динамики на фоне

консервативной терапии являются показаниями для хирургического вмешательства. Вероятность восстановления зрительных функций выше, если операция была выполнена в течение первых семи дней после появления симптоматики. В Великобритании применяется балльная оценка апоплексии гипофиза (от 0 до 10 баллов), учитывающая остроту зрения, выпадение полей зрения, паралич черепных нервов и шкалу комы Глазго. Счет, равный 4 и более баллов, может явиться основанием для выполнения оперативного лечения [2]. Jho D.H. и соавт. предложили другую систему оценки кровоизлияний в гипофиз: 1 степень — отсутствие симптомов; 2 степень — наличие симптомов, обусловленных эндокринопатиями; 3 степень (класс) — головная боль; 4 степень (класс) — офтальмоплегия; 5 степень — нарушение зрения или небольшое количество баллов по шкале комы Глазго. Авторы проанализировали 109 случаев кровоизлияний в гипофиз и сделали вывод, что предложенная ими система интерпретации тяжести апоплексии гипофиза, учитывающая клинические и инструментальные характеристики, может применяться для отбора пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении (при 5 степени). Они также отметили, что при наличии пролактином, кровоизлияний в кисту кармана Ратке, а также сопутствующих заболеваний оптимально проведение консервативной терапии. Основной проблемой данной работы явился тот факт, что у большинства больных (101) было проведено хирургическое лечение [37], что не позволяет делать объективные выводы. Пациентам, перенесшим кровоизлияние в гипофиз, показано длительное наблюдение с регулярным инструментальным и гормональным исследованием.

Инструментальные исследования

На КТ без контрастного усиления в течение первых трех дней после кровоизлияния характерна гиперденность в интраселлярной и супраселлярной области. КТ не позволяет дифференцировать апоплексию гипофиза и параселлярную аневризму. МРТ является более информативным методом. По мере снижения гиперденности в подострой и хронической стадиях уменьшается чувствительность КТ в диагностике апоплексии гипофиза, и кровоизлияние в гипофиз может быть принято за абсцесс или кистозную дегенерацию. Тем не менее в течение первых трех часов КТ имеет некоторые преимущества по сравнению с МРТ. Как правило, в первую неделю на МРТ на T1-взвешенных изображениях наблюдается изоинтенсивный сигнал, а на T2-взвешенных изображениях — гипоинтенсивный сигнал. Утолщение слизистой клиновидной пазухи свидетельствует о недавней апоплексии гипофиза. В подострой фазе (между 7-м и 14-м днем) наблюдается локальное или гетерогенное усиление сигнала на T1-взвешенных изображениях и постепенное усиление сигнала на T2-взвешенных изображениях.

После введения гадолиния периферическое усиление сигнала представлено тонким периферическим ободком. В хронической фазе отмечается усиление сигнала на T1- и T2-взвешенных изображениях [39, 40].

В таблице приведены изменения МРТ при кровоизлияниях в гипофиз. Зоны некроза выглядят как гиподенстные участки на КТ, гипоинтенсивные сигналы на T1-взвешенных и гиперинтенсивные сигналы на T2-взвешенных изображениях МРТ [29].

В большинстве случаев после апоплексии гипофиза характерно уменьшение размера опухоли

Таблица. Результаты МРТ при кровоизлиянии в гипофиз

Фаза кровоизлияния в гипофиз	Острая (до 7 дня)	Подострая (с 7 по 14 день)	Хроническая (более 15 дней)
T1-взвешенные изображения	Изоинтенсивное	Усиление сигнала	Гиперинтенсивное
T2-взвешенные изображения	Гипоинтенсивное	Гипо- или гиперинтенсивное	Гиперинтенсивное

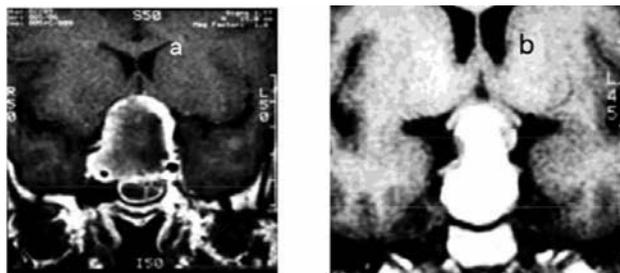


Рис. 1. МРТ турецкого седла с признаками острого кровоизлияния в гипофиз у двух пациентов: (а) гиперинтенсивный участок в области перекреста зрительных нервов на T1-взвешенных изображениях без контрастирования; (б) периферический ободок на T1-взвешенных изображениях с контрастированием

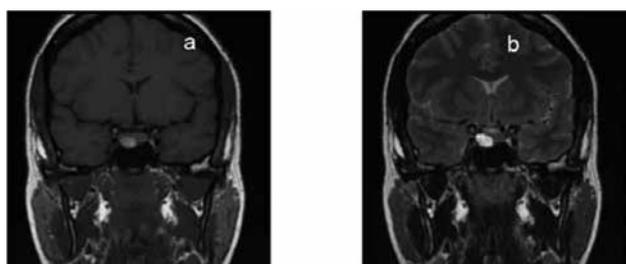


Рис. 2. МРТ турецкого седла с признаками подострого кровоизлияния в гипофиз: гиперинтенсивный участок на T1- (а) и T2-взвешенных (б) изображениях

или ее полное исчезновение без применения дополнительного лечения. Со временем формируется пустое или частично пустое турецкое седло или даже нормальный неизмененный гипофиз. Тем не менее в 6 % случаев описан рецидив опухоли. Вероятность рецидива не увеличивается на фоне консервативной терапии [31].

МРТ турецкого седла с признаками острого кровоизлияния в гипофиз изображено на **рис. 1**. Подострая фаза у пациента с акромегалией изображена на **рис. 2**. После кровоизлияния в гипофиз сывороточные уровни ГР и ИФР-1 были в пределах нормальных значений. Целесообразно выполнять МРТ после кровоизлияния в гипофиз через 3–6 месяцев, ежегодно в течение следующих пяти лет и затем каждые два года [2].

Лабораторные обследования

У пациентов с апоплексией гипофиза требуется соответствующая гормональная терапия. При гормонально-активных аденомах уровень гормонов после апоплексии может быть низким, нор-

мальным или сохраняться повышенным. Требуется длительное наблюдение для своевременного выявления рецидива гормонально-активной аденомы гипофиза. Повторное гормональное исследование рекомендуется проводить через 4–8 недель после кровоизлияния в гипофиз [2].

Заключение

Апоплексия гипофиза развивается от нескольких часов до двух дней, сопровождается острой головной болью, менингизмом, тошнотой, рвотой, нарушением зрения, слепотой, офтальмоплегией и нарушением сознания. Средний возраст дебюта — 50 лет, чаще встречается у мужчин. Апоплексия гипофиза может развиваться на фоне любой аденомы гипофиза, тем не менее в некоторых работах кровоизлияние в гипофиз чаще наблюдалось на фоне гормонально-неактивных аденом. Магнитно-резонансная томография гипофиза имеет решающее значение для постановки диагноза. Патофизиология кровоизлияний в гипофиз остается до конца не изученным феноменом. Предполагается, что апоплексия может быть спрово-

цирована травмой, антикоагулянтной терапией, артериальной гипертензией, большими хирургическими вмешательствами (в том числе кардиохирургическими) и диагностическими гипофизарными тестами. Лечение заключается в назначении глюкокортикоидов и хирургической декомпрессии турецкого седла в тяжелых случаях.

Литература

1. Rolih CA, Ober KP. Pituitary apoplexy // *Endocrinol Metabol North Am.* 1993; 22: 291–302.
2. Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldeweg S, Drake W, Reddy N, Lanyon M, et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 74 (1): 9–20.
3. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury // *Clin Endocrinol.* 2010; 72: 377–82.
4. Raappana A, Koivukangas J, Ebeing T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007 // *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 4268–75.
5. Nawar RN, AbdelMannan D, Selman WR, Arafah BM. Pituitary tumor apoplexy: a review // *J Intensive Care.* 2008; 23: 75–90.
6. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, et al. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and meta-analysis // *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 905–12.
7. Sivakumar W, Chamoun R, Nguyen V, Couldwell WT. Incidental pituitary adenomas // *Neurosurg Focus.* 2011; 31 (6): E18.
8. Jankowski PP, Crawford JR, Khanna P, Malicki DM, Ciacci JD, Levy ML. Pituitary tumor apoplexy in adolescents // *World Neurosurg.* 2015; 83 (4): 644–5.
9. Randall BR, Couldwell WT. Apoplexy in pituitary microadenomas // *Neurochir.* 2010; 152: 1737–40.
10. Cinar N, Tekinel Y, Dagdelen S, Oruckaptan H, Soylemezoglu F, Erbas T. Cavernous sinus invasion might be a risk factor for apoplexy // *Pituitary.* 2013; 16 (4): 483–9.
11. Dan NG, Feiner RI, Houang MT, Turner JJ. Pituitary apoplexy in association with lymphocytic hypophysitis // *J Clin Neurosci.* 2002; 9: 577–80.
12. Husain Q, Zouzas A, Kanumuri VV, Eloy JA, Liu JK. Idiopathic granulomatous hypophysitis presenting as pituitary apoplexy // *J Clin Neurosc.* 2014; 21: 510–2.
13. Chhiber SS, Bhat AR, Khan SH, Wani MA, Ramzan AU, Kirmani AR, et al. Apoplexy in sellar metastasis: a case report and review of literature // *Turk Neurosurg.* 2011; 21 (2): 230–4.

14. Capatina C, Inder W, Karavitaki N, Wass JA. Management of endocrine disease: pituitary tumour apoplexy // *Eur J Endocrinol*. 2015; 172 (5): R179–90.
15. Müller-Goede DL, Brandle M, Landau K, Bernays RL, Schmid C. Pituitary apoplexy: re-evaluation of risk factors for bleeding into pituitary adenomas and impact on outcome // *Eur J Endocrinol*. 2011; 164 (1): 37–43.
16. Proust F, Hannequin D, Bellow F, Langlois O, Tadiй M, Creissard P, et al. Stress-induced pituitary apoplexy in 2 cases // *Neurochirurgie*. 1995; 41 (5): 372–6.
17. Doglietto F, Costi E, Villaret AB, Mardighian D, Fontanella MM, Giustina A. New oral anticoagulants and pituitary apoplexy // *Pituitary* 2014 Nov 23. [Epub ahead of print]
18. Carija R, Vucina D. Frequency of pituitary tumor apoplexy during treatment of prolactinomas with dopamine agonists: a systematic review // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012; 11 (8): 1012–4.
19. Sarwar KN, Huda MS, Van de Velde V, Hopkins L, Luck S, Preston R, et al. The prevalence and natural history of pituitary hemorrhage in prolactinoma // *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (6): 2362–7.
20. Bakiri F, Herrera J, Riestra M, Perrichot O, Pertierra J, Bruno OD, et al. Pituitary apoplexy after somatostatin analogue administration: coincidental or causative? // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81 (3): 471–3.
21. Yamamoto T, Yano S, Kuroda J, Hasegawa Y, Hide T, Kuratsu J. Pituitary apoplexy associated with endocrine stimulation test: endocrine stimulation test, treatment, and outcome // *Case Rep Endocrinol*. 2012; 2012: 826901.
22. Sasagawa Y, Tachibana O, Nakagawa A, Koya D, Iizuka H. Pituitary apoplexy following gonadotropin-releasing hormone agonist administration with gonadotropin-secreting pituitary adenoma // *J Clin Neurosci*. 2015; 22 (3): 601–3.
23. Brar KS, Garg MK. High altitude-induced pituitary apoplexy // *Singapore Med J*. 2012; 53 (6): e117–9.
24. Wildemberg LE, Neto LV, Niemeyer P, Gasparetto EL, Chimelli L, Gadelha MR. Association of dengue hemorrhagic fever with multiple risk factors for pituitary apoplexy // *Endocr Pract*. 2012; 18 (5): e97–e101.
25. Mura P, Cossu AP, Musu M, DE Giudici LM, Corda L, Zucca R, et al. Pituitary apoplexy after laparoscopic surgery: a case report // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18: 3524–7.
26. Piantanida E, Gallo D, Lombardi V, Tanda ML, Lai A, Ghezzi F, et al. Pituitary apoplexy during pregnancy: a rare, but dangerous headache // *J Endocrinol Invest*. 2014; 37 (9): 789–97.
27. Jahangiri A, Clark AJ, Han SJ, Kunwar S, Blevins LS Jr, Aghi MK. Socioeconomic factors associated with pituitary apoplexy // *J Neurosurg*. 2013; 119 (6): 1432–6.
28. Bi WL, Dunn IF, Laws ER Jr. Pituitary apoplexy // *Endocrine*. 2015; 48 (1): 69–75.
29. Briet C, Salenave S, Chanson P. Pituitary apoplexy // *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015; 44 (1): 199–209.
30. Ayuk J, McGregor EJ, Mitchell RD, Gittoes NJ. Acute management of pituitary apoplexy-surgery or conservative management? // *Clin Endocrinol*. 2004; 61: 747–52.
31. Briet C, Salenave S, Chanson P. Pituitary apoplexy // *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015; 44 (1): 199–209.
32. Bills DC, Meyer FB, Laws ER Jr, Davis DH, Ebersold MJ, Scheithauer BW, et al. A retrospective analysis of pituitary apoplexy // *Neurosurgery*. 1993; 33: 602–9.
33. Maccagnan P, Macedo CL, Kayath MJ, Nogueira RG, Abucham J. Conservative management of pituitary apoplexy: a retrospective study // *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 2190–7.
34. Randeва HS, Schoebel J, Byrne J, Esiri M, Adams CB, Wass JA. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome // *Clin Endocrinol*. 1999; 51: 181–8.
35. Lubina A, Olchovsky D, Berezin M, Ram Z, Hadani M, Shimon I. Management of pituitary apoplexy: clinical experience with 40 patients // *Acta Neurochir (Wien)*. 2005; 147 (2): 151–7.
36. Bujawansa S, Thondam SK, Steele C, Cuthbertson DJ, Gilkes CE, Noonan C, et al. Presentation, management and outcomes in acute pituitary apoplexy: a large single-centre experience from the United Kingdom // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 80 (3): 419–24.
37. Jho DH, Biller BM, Agarwalla PK, Swearingen B. Pituitary apoplexy: large surgical series with grading system // *World Neurosurg*. 2014; 82 (5): 781–90.
38. Singh TD, Valizadeh N, Meyer FB, Atkinson JL, Erickson D, Rabinstein AA. Management and outcomes of pituitary apoplexy // *J Neurosurg*. 2015 Apr 10: 1–8.
39. Bonneville F, Cattin F, Marsot-Dupuch K, Dormont D, Bonneville JF, Chiras J. T1 Signal hyperintensity in the sellar region: spectrum of findings // *Radiographics*. 2006; 26 (1): 93–113.
40. Boellis A, di Napoli A, Romano A, Bozzao A. Pituitary apoplexy: an update on clinical and imaging features // *Insights Imaging*. 2014; 5 (6): 753–62.