

Инциденталомы гипофиза: нейрорадиологическое обследование и дифференциальный диагноз

Расширенный реферат статьи Vasilev V., Rostomyan L., Daly A.F., Potorac I., Zacharieva S., Bonneville J.F., Beckers A. Pituitary 'incidentaloma': neuroradiological assessment and differential diagnosis // Eur J Endocrinol. 2016 Oct; 175 (4): R171–84.

Реферат подготовлен Ю.А. Мануйловой.

Резюме

Инциденталомы гипофиза — понятие, появившееся благодаря современным визуализирующим методам обследования. Понятие «инциденталомы» не является ни диагнозом, ни обозначением какого-то патологического процесса. Это собирательное обозначение различных случайно выявленных структур, которые требуют дальнейшей дифференциальной диагностики. Установление точного диагноза базируется на знании радиологических характеристик нормальной анатомии гипофиза, sellarной и parasellarной областей и вероятных технических погрешностей. После тщательной радиологической и гормональной оценки большинство инциденталом гипофиза оказываются нефункционирующими микроаденомами или кистами кармана Ратке (ККР). Учитывая низкий пролиферативный потенциал нефункционирующих микроаденом гипофиза или ККР, оптимальной тактикой является динамическое наблюдение с периодическим выполнением МРТ. Более частый контроль необходим при выявлении макроаденом, поскольку они могут увеличиваться в размерах с развитием неврологической симптоматики.

Введение

Новые диагностические и терапевтические методы способствуют прогрессу многих отраслей медицины. Однако, кроме несомненной пользы, их внедрение в практику приводит к получению неожиданного результата. Современные радиологические методы исследования не исключение. Высокоразрешающая способность визуализирующих методов обеспечивает возможность получать более четкое изображение анатомических структур, что приводит к случайным результатам, не относящимся к причине, послужившей поводом для выполнения исследования. Отсюда возникает проблема определения дальнейшей тактики ведения такого «диагноза современных технологий», которым часто называют инциденталому.

Термин «инциденталомы» может быть применим к случайной находке в любом органе. В ежедневной клинической практике инциденталомы наиболее часто встречаются в почках, щитовидной железе, печени, надпочечниках и гипофизе. Однако инциден-

таломы эндокринных желез требуют дополнительного внимания не только из-за их высокой распространенности, но также из-за риска автономной гормональной активности или возникновения недостаточной функции железы. Инциденталомы не имеют явной клинической манифестации, отражая отсутствие гормональной активности образования. Недавний прогресс методов нейровизуализации привел к увеличению частоты выявлений изменений интра- и параселлярных областей. Аденомы гипофиза и ККР являются наиболее частыми случайно выявленными образованиями в области гипофиза. Однако дифференциальный диагноз следует проводить с большим количеством других образований, например менингиомой, краниофарингиомой, глиомой, лимфоцитарным гипофизитом, эпидермоидной кистой, ККР, метастатическим поражением гипофиза и т.д. [1].

Целью этого обзора являлось обсуждение различных вариантов инциденталом гипофиза с точки зрения радиологических и эндокринологических перспектив.

Какова частота аденом гипофиза?

Данные о распространенности аденом гипофиза в большинстве случаев основаны на ретроспективных аутопсиях и изучении изображений. Распространенность образований широко варьирует от 1,5 до 38 %, в зависимости от периода исследования и популяции. Эта вариабельность отражает различия в дефиниции инциденталомы гипофиза, используемой авторами (асимптоматическая, нефункционирующая аденома гипофиза или случайно выявленное поражение), типах исследования (аутопсия или радиология) и технике визуализации (КТ, МРТ 1,5 Т или 3,0 Т) [2, 3].

В наиболее крупных метаанализах аутопсий, содержащих 18 902 гипофиза в 32 сериях, средняя распространенность инциденталом гипофиза составляла 10,7 % (1,5–31 %) [2]. Не отмечено различий в распространенности между взрослыми женщинами и мужчинами. Важно, что макроаденомы на аутопсии составляли менее 1 % [2]. Несколько исследований показали слегка повышенную распространенность в более старшей по-

пуляции [4, 5]. Kastelan и Korsic предположили, что возрастное снижение периферической гормональной секреции приводит к компенсаторной стимуляции гонадотропиновых клеток, провоцируя ранние стадии развития опухоли гипофиза [4].

Радиологическая распространенность инциденталом в sella и parasellar областях увеличивается параллельно технологическому прогрессу [6–10]. Ранее использовалась компьютерная томография (КТ), которая считается менее чувствительной по сравнению с МРТ для определения поражений головного мозга. Инциденталомы гипофиза, определяющиеся с помощью ПЭТ, также описывались в клинических случаях и в ретроспективных работах у пациентов с раком [11–15]. При выполнении МРТ в неселективной популяции частота микроаденом составляла 10–38 % [16, 17]. Процент выявления макроаденом достаточно низкий: 0,2 % при КТ [18] и 0,16–0,3 % при МРТ [19, 20], что совпадает с данными аутопсийных исследований. Эти результаты, полученные при исследовании здоровой популяции или пациентов без явных симптомов, противоречат таковым, полученным при изучении пациентов с клинически значимыми аденомами гипофиза: один случай на 1064–1200 [21, 22]. Конечно, только небольшое количество случайно выявленных микроаденом при патологическом или радиологическом исследовании достигают размеров макроаденомы [2, 3]. Однако распространенность макроаденом оказалась выше в некоторых нейрорадиологических исследованиях, где визуализация проводилась пациентам с неспецифическими симптомами [23–26]. В большинстве случаев причинами исследования послужили жалобы на головную боль (40 %). Другие причины включали травму, цереброваскулярные катастрофы или транзиторные ишемические атаки, синуситы, боль шейно-затылочной локализации, потерю зрения и синкопальные состояния [23, 25, 27, 28].

В настоящее время МРТ является методом выбора для детальной оценки большинства поражений гипофиза, в то время как КТ имеет дополнительную роль, в основном для оценки изменений в костной структуре турецкого седла и наличия кальцинатов [29]. Использование высокопольного МРТ позволяет визуализировать гипофиз и его смежные структуры в виде множества высококонтрастных срезов. Шумовое воздействие ухудшает высокоразрешающую способность сканирования и может создавать дополнительную проблему в интерпретации полученных изображений.

Ошибки при визуализации гипофиза

В то время как индивидуальная практика варьирует от центра к центру, МРТ гипофиза обычно включает преконтрастные T1-взвешенные и T2-взвешенные изображения коронарных срезов со спин-эхопоследовательностью и сагиттальные тонкие срезы. Также часто используется коронарное и/или сагиттальное T1-взвешенное изображение с усилением гадолинием и со спин-эхопоследовательностью. Для того чтобы получить максимальное количество клинически полезной информации, необходимо следующее: использование высокого уровня размера матрицы (512), коронарный срез со спин-эхопоследовательностью при T1-взвешенном и быстрой спин-эхопоследовательностью при T2-взвешенном изображении, сагиттальное и аксиальное T1-взвешенное изображение (полная оценка задней доли гипофиза) и использование гадолиния [30]. Должным образом произведенное обследование необходимо для динамического наблюдения за размерами образования, однако зачастую не проводится в рутинной практике при случайном выявлении изменений в области турецкого седла. Аксиальные срезы обычно не применяются в повседневной деятельности, однако они могут быть значимым дополнением при использовании в дифференциальной диагностике некоторых изменений турецкого

седла. Диагностических ошибок можно избежать при использовании импульсной МРТ, адаптированной для sellar области. В интактном гипофизе также могут выявляться случайные изменения.

Небольшое турецкое седло

В связи с наличием индивидуальных различий в размере турецкого седла иногда гипофиз нормального размера выглядит как увеличенный в относительно маленьком sellar пространстве [31, 32]. Этот вариант анатомической нормы зачастую ошибочно расценивается как увеличение гипофиза и приводит к неправильному диагнозу, например изоинтенсивная аденома гипофиза или «гипофизарная гиперплазия». У взрослых при гиперпневматизации клиновидного синуса может определяться небольшое турецкое седло, так как пневматизация синуса ограничивает глубину гипофизарной ямки. В этих случаях гипофиз может выходить за пределы турецкого седла. Утолщение спинки турецкого седла, а также пневматизация или наличие жировой ткани способствуют уменьшению размера передне-задней гипофизарной ямки. У взрослых женщин при сравнительно небольшом размере турецкого седла может увеличиваться физиологическая выпуклость гипофиза (рис. 1). Кроме того, при увеличении гипофиза и нормальных T1- и T2-сигналах и адекватном усилении изображения после введения гадолиния также необходимо исключить небольшой размер турецкого седла. Степень пневматизации клиновидного синуса, форма спинки и ширина турецкого седла должны приниматься в расчет. Другие возможные состояния, сопровождающиеся выбуханием верхнего контура гипофиза, включая изоинтенсивную ККР, являются достаточно редкими (рис. 2). Иногда объем нормального турецкого седла может казаться уменьшенным из-за необычного увеличения размера верхнего коронарного синуса, спинки турецкого седла или отклонения внутренней сонной артерии («целующиеся» сонные артерии) или тригеминальной артерии (рис. 3).



Рис. 1. Маленькое турецкое седло. Т1-взвешенное изображение (А) маленькое или плоское турецкое седло, повышенная пневматизация клиновидного синуса и выбухание нормального гипофиза; (В) маленькое турецкое седло и утолщение спинки турецкого седла. Коронарное Т1-взвешенное изображение после контрастного усиления показывает значительное увеличение выбухания нормального гипофиза с повышенной пневматизацией клиновидного синуса и узким турецким седлом у девочек-подростков (С)

Физиологическое и вторичное увеличение гипофиза

Помимо вышеперечисленных, при нейровизуализации возможны и другие случайные находки: увеличение размера гипофиза вследствие физиологической гипертрофии его клеток [33]. Большое количество визуализирующих исследований здоровых волонтеров показало различные вариации размеров и очертаний нормального гипофиза в зависимости от пола и возраста. Более чем у половины молодых женщин отмечается выпуклый верхний контур гипофиза, хотя размер гипофиза редко (0,5 %) превышает 9 мм [34–37]. Увеличение высоты нормального гипофиза, в основном выявленного у молодых женщин, возможно вследствие возрастных изменений в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [38, 39]. Гиперплазия лакто-

рофов во время беременности, гиперплазия тиреотрофов вследствие тяжелого первичного гипотиреоза или гиперплазия гипофиза вследствие гиперсекреции рилизинг-гормонов (кортикотропин-релизинг и соматотропин-релизинг гормонов) должны быть исключены при выявлении диффузной аномалии гипофиза при МРТ (рис. 4) [40–43]. Недавние исследования показали, что недостаток половых гормонов по принципу обратной связи может индуцировать развитие гиперплазии гипофиза при синдроме Кляйнфельтера [44].

Технические искажения изображения

Большое количество помех способны осложнить правильную интерпретацию МРТ sellарной и параселлярной областей [30]. Они могут легко имитировать интасел-

лярные поражения. Некоторые артефакты возникают при срезе толщиной 3 мм, включающем части различных анатомических структур: передний гипофиз и сфеноидальный синус, спинку турецкого седла или интракавернозные внутренние сонные артерии. В этих случаях средняя интенсивность различных компонентов секционного отрезка, вычисленного на компьютере, может имитировать интраселлярную опухоль. Артефакты магнитной восприимчивости приводят к геометрическим искажениям и изменениям интенсивности сигнала различных анатомических структур. Искажения химического сдвига и тени имеют сродство с высоким сигналом от жировой ткани. В некоторых случаях может использоваться техника насыщения жира. Иногда выбухание задней доли гипофиза оши-

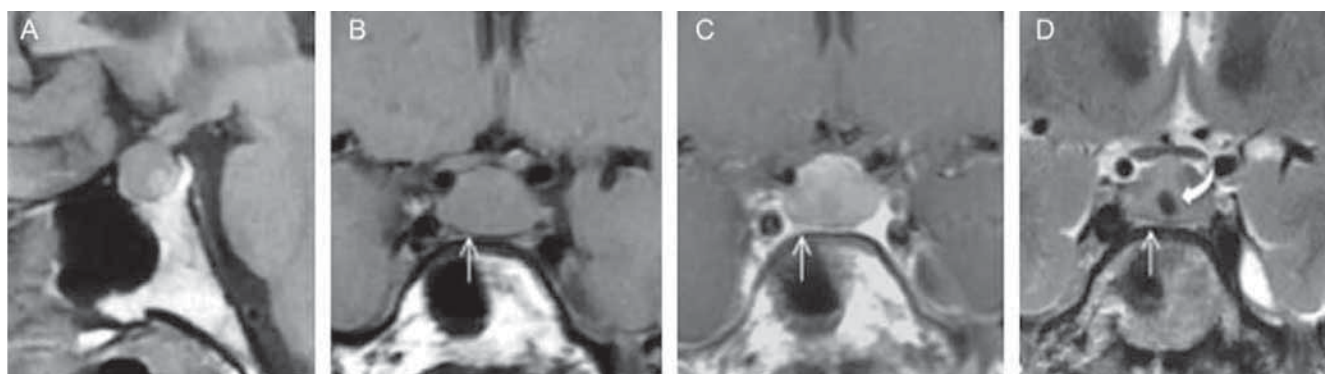


Рис. 2. Увеличенный гипофиз вследствие множественного поражения у женщины с интракраниальной гипотензией после неудачной люмбальной пункции. Сагитальное (А) и коронарное (В) Т1-взвешенное, коронарное Т1-изображение с контрастным усилением (С) и коронарное Т2-взвешенное (D) изображение показывают большую Т1-изоинтенсивную ККР с внутрикистным Т2-гипоинтенсивным узлом, связанным с увеличением верхнего коронарного синуса

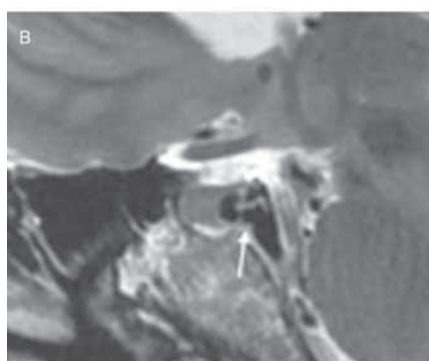
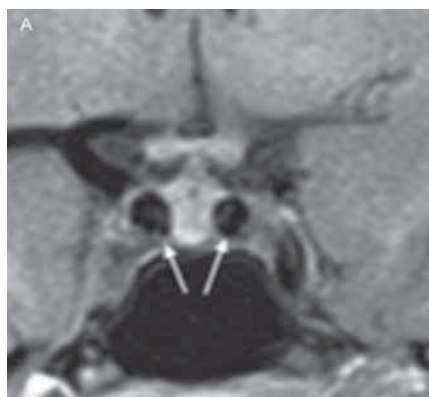
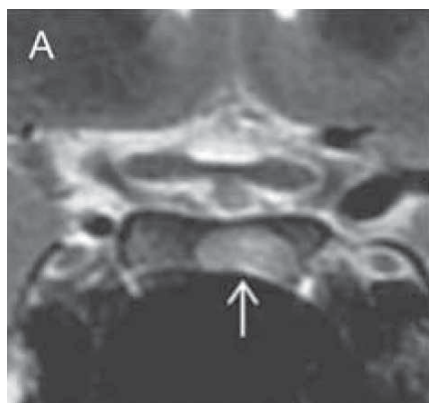


Рис. 3. Сосудистая аномалия, сужающая полость турецкого седла. «Целующиеся» внутренние сонные артерии на коронарном T1-взвешенном изображении (А). Тригеминальная артерия, пронизывающая спинку турецкого седла, на сагитальном T2-взвешенном изображении (В)

бочно принимают за аденому на коронарном T2-взвешенном изображении (рис. 5). Топография задней доли сама по себе (локализация в более чем половине случаев позади срединной линии) способствует легкой визуализации на аксиальных T1-взвешенных изображениях. Артефакты потока возникают в основном из-за пульсации внутренних сонных артерий и



спинно-мозговой жидкости. Они более видны при 3.0 Т МРТ и могут представлять собой пятно или «загрязнять» гипофизарную ямку и субарахноидальное пространство. Все эти артефакты должны учитываться при определении генеза случайно выявленных образований для точной постановки диагноза.

Определение типа инциденталомы гипофиза

Аденома гипофиза и ККР являются наиболее частыми образованиями у пациентов с инциденталомой гипофиза и составляют более 90 % всех поражений [6, 27, 28, 45]. Патологические образования другой этиологии встречаются гораздо реже: краниофарингиома в 4,2–5,6 %, кистозная мальформация — в 2,9–5,2 % [46–48]. Следует отметить, что эти данные получены на основании исследований хирургических образцов, окончательный диагноз является возможным только после гистологической оценки. Распространенность двух наиболее частых образований — аденомы гипофиза и ККР — также зависит от локализации поражения. В случаях супраселлярного расположения преобладают аденомы, в то время как ККР являются наиболее частыми среди интраселлярных образований.

Большинство случайно выявленных аденом гипофиза — небольшие нефункционирующие опухоли. Гормонпродуцирующие аденомы обычно сопровождаются клиническими симптомами гиперсекреции, что облегчает диаг-

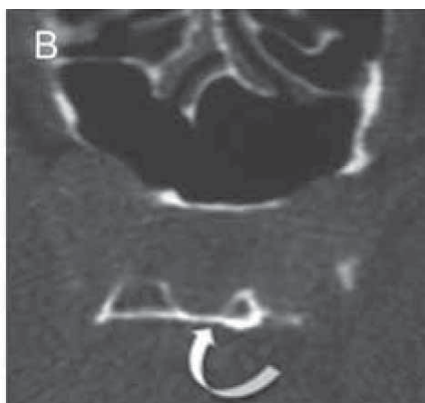


Рис. 5. Задняя доля, имитирующая поражение гипофиза на коронарном T2-взвешенном изображении (А). Глубокая ямка гипофиза на аксилярной КТ (В)

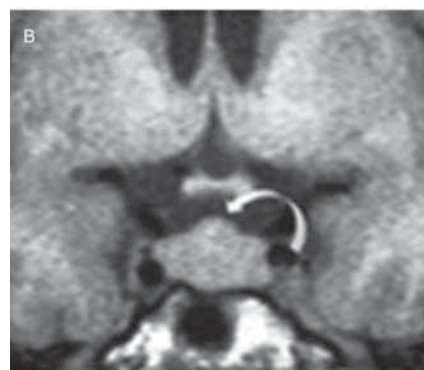
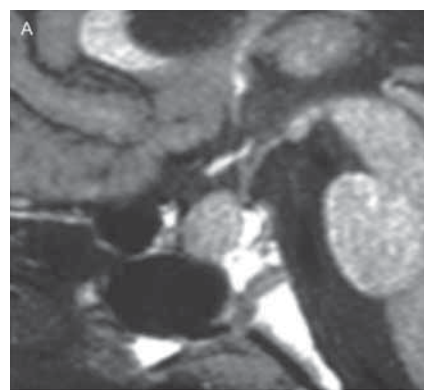


Рис. 4. Первичный гипотиреоз у 9-летней девочки. Увеличение гомогенного гипофиза на сагитальном (А) и коронарном (В) T1-взвешенном изображении

ностику, хотя невыраженные гормональные изменения могут не иметь очевидной клинической картины. Согласно данным исследований, 77 % случайно выявленных аденом гипофиза оказались нефункционирующими, в 18 % выявлены пролактиномы, в 3 % — соматотропиномы; распространенность различных видов гормонально активных аденом может смещаться в зависимости от изучаемой популяции и причин визуализации гипофиза [28]. Критерием исключения во многих исследованиях больших выборок инциденталом гипофиза служили гиперсекретирующие аденомы, в связи с чем могли быть не совсем достоверными данные о распространенности различных видов секретирующих образований. Более того, у некоторых пациентов с гиперсекретирующей случайно выявленной аденомой гипофиза присутствуют клинические симптомы, не замеченные при первичном обследовании [25]. Такие аденомы являются обычно пролактиномами. В некоторых случаях это мо-

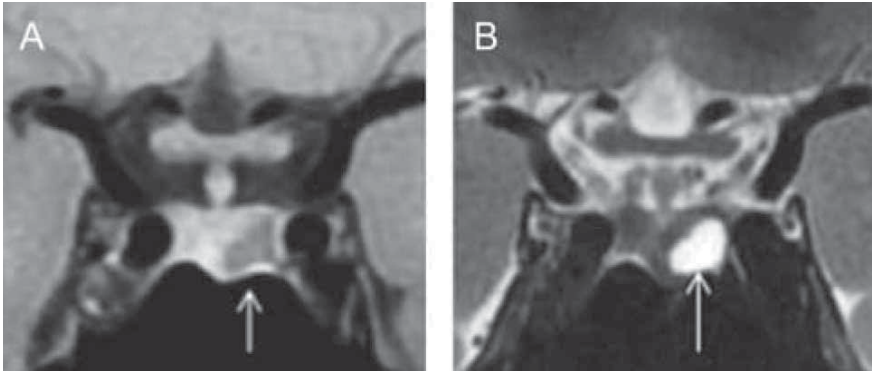


Рис. 6. Микропролактинома. Аденома T1-гипоинтенсивная (A) и T2-гиперинтенсивная (B) на коронарном изображении

жет быть акромегалия [28, 49]. Субклиническая болезнь Кушинга определяется в 4 % гистологически подтвержденных случаях инциденталом. При выявлении инциденталомы гипофиза обязательно обследование для исключения гиперкортицизма [50].

Отдифференцировать аденому гипофиза от других образований может быть достаточно трудно. Однако существует несколько радиологических характеристик, которые могут обеспечить точный диагноз.

Солидные образования

Дифференциальная диагностика образований в области турецкого седла должна начинаться с аденомы гипофиза. Также можно выявить области некроза и геморрагий с различными сигналами на T1- и T2-взвешенных изображениях [51]. В случаях инвазии в кавернозный синус внутренняя сонная артерия обычно не изменяется [51]. Интраселлярные микроаденомы (< 10 мм) имеют некоторые специфические характеристики: латерализацию внутри аденогипофиза, возможны деформация диафрагмы турецкого седла и смещение ножки гипофиза. Обычно микропролактинома визуализируется гипоинтенсивной на T1-взвешанном изображении и гиперинтенсивной на T2-взвешанном изображении (рис. 6), в то время как многие микроаденомы, продуцирующие гормон роста, могут быть изоинтенсивными или гипоинтенсивными на T2-изображениях [46]. Усиление изображения после контрастирования чаще минимально.

Около 5–10 % микроаденом выявляются только на постконтрастных изображениях [30, 51, 52]. Динамическое исследование с контрастом не всегда целесообразно и может приводить к ложноположительным результатам. У 50 % населения без патологии гипофиза задняя его доля отклоняется от срединной линии. При оценке только ранней фазы динамического исследования (когда происходит усиление изображения задней доли гипофиза, а не аденогипофиза) возможна ошибочная диагностика аденомы гипофиза (рис. 7).

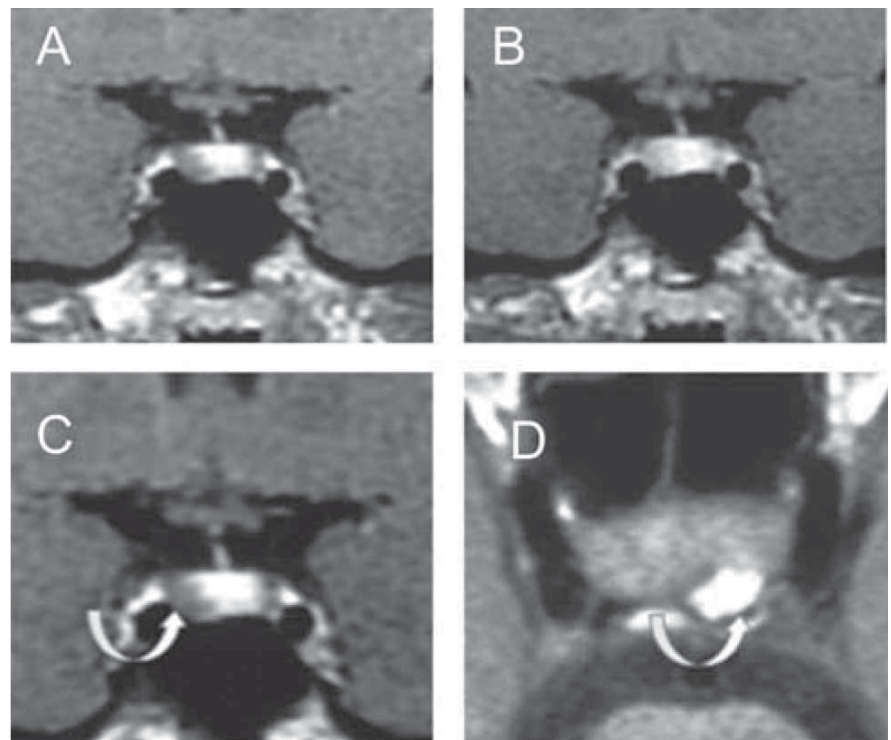


Рис. 7. Нормальное динамическое изображение (A, B, C). Секция C показывает удлинение нормальной задержки усиления визуализации переднего гипофиза, симулирующее аденому гипофиза. Панель D показывает нормальное отклонение от срединной линии задней доли на аксиальном T1-взвешанном изображении

Менингиома является вторым по частоте одиночным образованием в области гипофиза. Она возникает из арахноидальных клеток и способна зачастую имитировать клинические симптомы нефункционирующих аденом гипофиза: головную боль, зрительные нарушения и гипопитуитаризм [53]. Тем не менее их визуальные характеристики отличают их от других образований в области турецкого седла [54]. Они обычно не превосходят в размерах турецкое седло, и над образованием может определяться нормальная ткань гипофиза. Менингиомы изоинтенсивные на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивные в T2-взвешенных изображениях, и контрастное усиление опухоли является интенсивным и гомогенным с утолщенной линией твердой мозговой оболочки, называемой «дуральный хвост» (рис. 8) [47]. В случае поражения менингиомой каротидного синуса зачастую наблюдается компрессия внутренней сонной артерии [55]. Однако тесный каротидный просвет, приводящий к цереброваскулярной

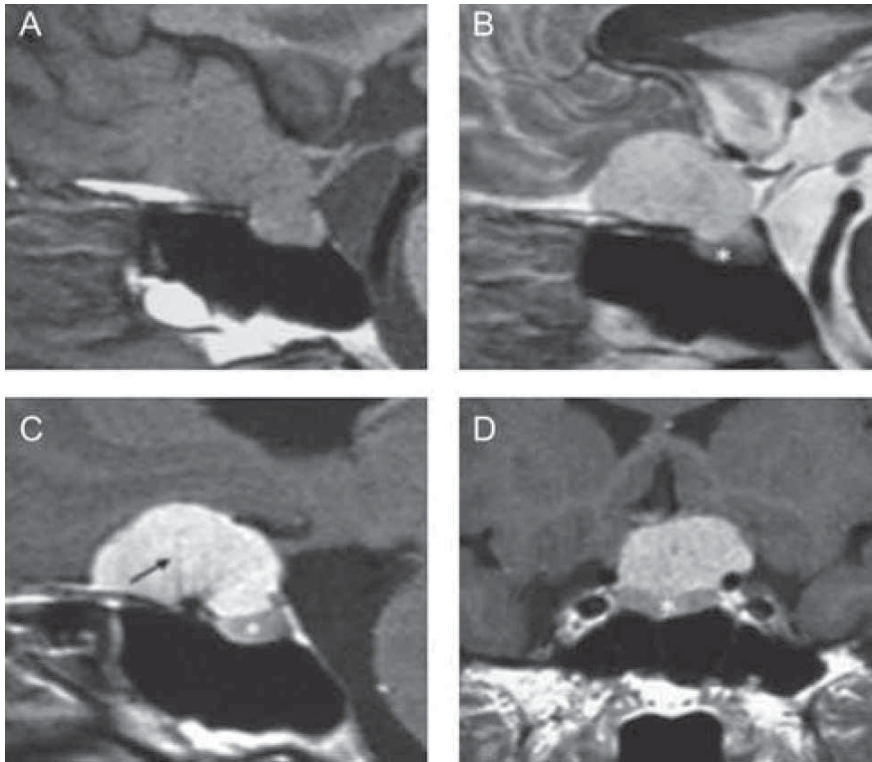


Рис. 8. Преселлярная менингиома. Сагитальное T1-взвешенное (A) и T2-взвешенное (B) изображения и усиленное контрастом T1-взвешенное сагитальное (C) и коронарное (D) изображения демонстрируют менингиому, внедренную в planum sphenoidale. Она имеет более выраженное усиление по сравнению с аденомой гипофиза

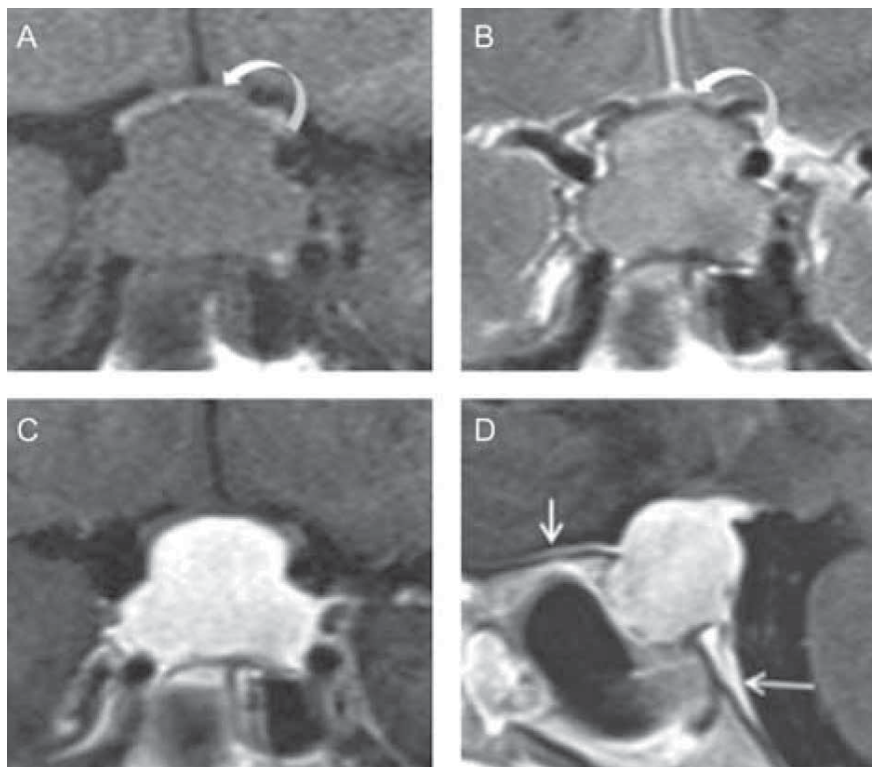


Рис. 9. Лимфоцитарный гипophysит. Венечное T1-взвешенное (A) и T2-взвешенное (B) изображения и усиленное контрастом T1-взвешенное коронарное (C) и сагитальное (D) изображения демонстрируют увеличенное турецкое седло, содержимое которого примыкает к оптической хиазме. Поражение является T1-изоинтенсивным, T2-гиперинтенсивным и становится значимо увеличенным после введения гадолиния

недостаточности, довольно редкое явление [56].

При дифференциальном диагнозе интраселлярных образований следует помнить об опухолях нейрогипофиза [48, 53]. Эти опухоли обычно изоинтенсивные по сравнению с серым веществом при T1-изображении и могут смещать аденогипофиз кпереди. Несмотря на их возникновение в задней доле или воронке гипофиза, они редко приводят к несахарному диабету. В супраселлярной области иногда берут начало злокачественные первичные опухоли головного мозга, такие как глиома, происходящая из зрительного тракта/гипоталамуса [46, 48, 57]. Первичная лимфома ЦНС также может располагаться в параселлярной области [58]. Злокачественные опухоли, однако, редко остаются асимптомными и обычно сопровождаются признаками компрессии, гипопитуитаризма и несахарного диабета. Поэтому случайное их выявление чрезвычайно редко и неожиданно. Иногда в гипофизе могут обнаруживать метастазы некоторых одиночных злокачественных опухолей, например карцином легких и молочных желез. Метастазы обычно поражают заднюю долю гипофиза и сопровождаются несахарным диабетом. У пациентов с известной первичной опухолью вероятное метастатическое поражение не обсуждается как случайная находка. Такие случаи могут представлять серьезные клинические трудности, так как метастатические поражения сходны с аденомами гипофиза по внешнему виду. Некоторые отличительные признаки метастазов, хотя и неспецифические, заключаются в потере светлого пятна задней доли и утолщении ножки гипофиза, эрозии кости и инвазии в диафрагму турецкого седла [46, 48]. Также для дифференциальной диагностики злокачественного и доброкачественного поражения используется ПЭТ. Положительные находки на ПЭТ, скорее, будут соответствовать злокачественному поражению, чем доброкачественному [59]. Существуют значимые совпадения между внешними

признаками метастатического поражения, менингиом и аденом на изображениях ПЭТ, поэтому интерпретировать их необходимо с осторожностью [13, 14, 60].

Хордомы и хондромы являются редкими разрушающими кость опухолями, которые образуются из первичной спинной хорды и хрящевых остатков соответственно [48]. Они могут имитировать инвазивную макроаденому с верхней экспансией [51]. Иногда нормальная ткань гипофиза может отличаться от опухолевой ткани, что облегчает ее дифференцировку от инвазивной аденомы гипофиза [61]. Лимфоцитарный гипофизит — еще одна патология, которую необходимо обсуждать при дифференциальной диагностике симметричного гомогенного увеличения гипофиза. Это аутоиммунное заболевание обычно поражает женщин в предменопаузальный период и характеризуется супраселлярным ростом, утолщением ножки гипофиза и интенсивным контрастным усилением (рис. 9) [62, 63]. Большинство этих изменений имеют клинические симптомы, в связи с чем их случайное выявление должно быть эксклюзивным событием.

Кистозные поражения

Случайно выявленные кистозные поражения в турецком седле и параселлярной области нуждаются в дифференциации от некротической аденомы гипофиза и не гипофизарных образований, таких как ККР, дермоидная и эпидермоидная киста и краниофарингиома. Некротические макроаденомы обычно сопровождаются увеличением турецкого седла, а в стенках образования можно увидеть накопление контраста [51]. Иногда может присутствовать жидкость.

ККР является пороком развития, который формируется из остатка сквамозного эпителия кармана Ратке, состоит из одиночного слоя кубитальных или призматических эпителиальных клеток и содержит кистозный компонент [64, 65]. ККР возникают в основном у взрослых и обычно являются небольшими и асимптомными,

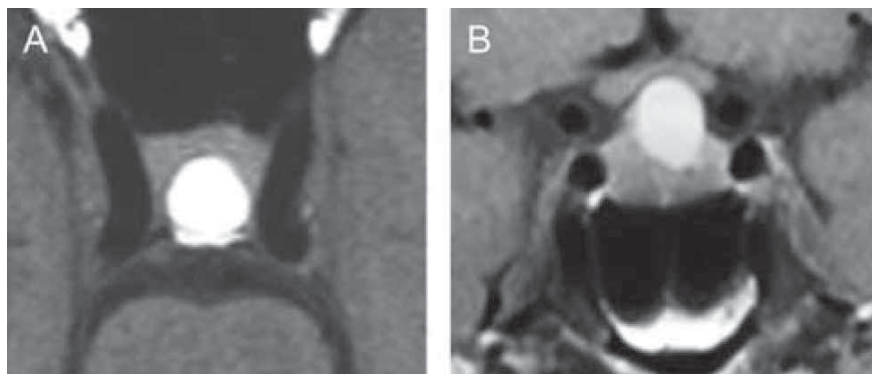


Рис. 10. Мукоидная T1-гиперинтенсивная ККР на аксиальном T1-взвешенном изображении (А), расположенная посередине между передней и задней долями. Коронарное T1-взвешенное изображение (В) визуализирует ККР на поверхности выше гипофиза, как «яйцо в подставке»

поэтому они наиболее часто визуализируются в качестве кистозных гипофизарных инциденталом (в 22 % аутопсий) [46]. Большинство этих поражений являются интраселлярными, но они также могут располагаться на поверхности диафрагмы турецкого седла, как «яйцо в подставке» (рис. 10). При их размере, превышающем размер турецкого седла, могут возникать компрессия зрительного тракта и гипофункция гипофиза. Сигнал МРТ при ККР широко варьируется и зависит от содержания кисты, которое может быть серозным или муцинозным [66]. Они часто гиперинтенсивны при T1-взвешенных изображениях. Обычно стенки кисты не усиливаются после введения контраста, за исключением возникновения инфекционного процесса, геморрагий или разрыва (рис. 11) [64]. При ККР, располагающейся внутри турецкого седла, отсутствует или су-

ществует ограниченный масс-эффект, в то время как аденомы гипофиза могут иметь отпечаток контура кости турецкого седла, сдавливать заднюю долю и смещать ножку гипофиза.

Около 50 % краниофарингиом возникают у детей и подростков, но есть также другие сроки возникновения в более старшем возрасте [67]. Они образуются из сквамозных клеток остатка кармана Ратке, представлены в основном кистами. Кальцинаты присутствуют в двух третях всех случаев и почти во всех случаях у детей [68]. Хотя краниофарингиомы являются доброкачественными опухолями, они обычно имеют агрессивное течение и тенденцию к инфильтрации [69]. Также редко остаются асимптомными и в большинстве случаев сопровождаются головной болью, визуальными нарушениями, гипопитуитаризмом и несахарным диабетом. Од-

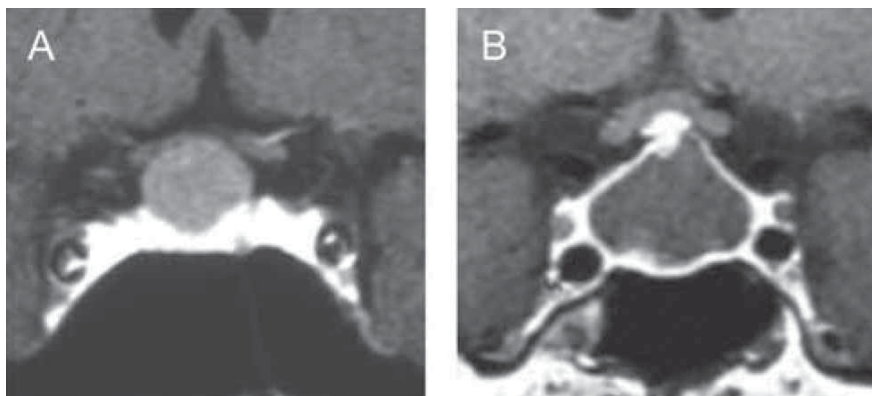


Рис. 11. ККР на T1-взвешенном изображении после введения гадолиния. Панель А показывает обычный пример: стенка кисты не усилена. Панель В показывает усиленную стенку кисты, осложненной ККР

нако у детей эти симптомы могут не распознаваться в начале заболевания, и диагноз устанавливается на более позднем сроке [67]. Признаки на МРТ варьируют в зависимости от соотношения твердого и кистозного компонента, наличия или отсутствия кальцинатов [70]. Твердый компонент краниофарингиом обычно выглядит как изоинтенсивный или гипоинтенсивный на T1-взвешенном или гиперинтенсивный на T2-взвешенном изображениях. Кистозный компонент является гиперинтенсивным на T1-взвешенном изображении с тонким контраст-усиленным ободком [71]. Хотя кальцинаты являются неспецифическим признаком, они характерны для краниофарингиом [46, 72–75]. У всех пациентов со случайно выявленными поражениями гипофиза и подозрением на краниофарингиому необходимо выполнение и МРТ,

и КТ для установления окончательного диагноза.

Дермоидные и эпидермоидные кисты — другой вид образований, которые часто выявляются по срединной линии sellarной и parasellarной областей. Они включают эпителиальные элементы, происходящие от неполного отделения нейроэктодермы от кожной эктодермы [48]. Их визуальные характеристики являются неспецифическими, в связи с чем их отличие от других кистозных поражений может быть затруднительным. Дермоидные кисты обычно содержат жировой компонент и являются гетерогенными на T1 изображениях и гиперинтенсивными на T2 изображениях [46, 65, 76]. Эпидермоидные кисты содержат кератин и почти идентичны внешнему виду цереброспинальной жидкости при отсутствии контрастного усиления [65]. Арахноидальные кисты являются ред-

кими грыжами арахноидального выпячивания через диафрагму турецкого седла и могут быть интраселлярными и супраселлярными [76]. На МРТ они выглядят как хорошо определяемые изоинтенсивные по сравнению с цереброспинальной жидкостью образования на T1- и T2-взвешенных изображениях и не усиливаются при использовании гадолиния [74].

Лечить или не лечить?

Итак, аденома гипофиза выявлена, дифференциальный диагноз проведен, дальше клиницисты сталкиваются лицом к лицу с вопросом: что делать? Тактика ведения случая обнаруженных образований турецкого седла зависит от ожидаемой природы образования (аденома гипофиза, ККР, краниофарингиома и т.д.), ее размера и клинической симптоматики (зрительные или неврологические нарушения), гормональный

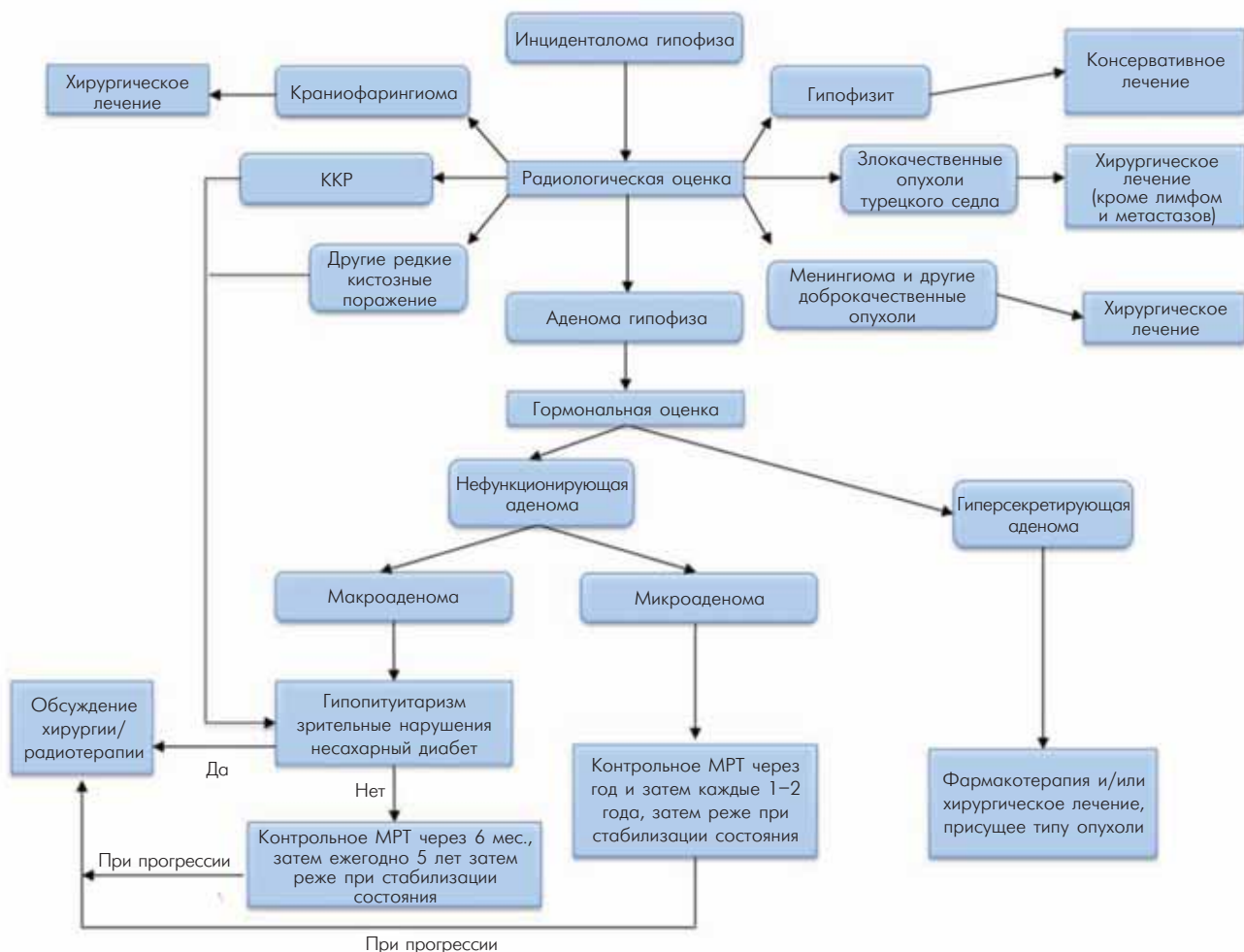


Рис. 12. Схема определения тактики ведения инциденталом гипофиза

статус (гиперсекреция/гипосекреция/нормальная секреция). Обязательно должно быть проведено клиническое обследование с целью исключения признаков гипер- или гипосекреции. Принятие во внимание нормальной и физиологической вариабельности и технических артефактов может помочь избежать ненужного хирургического вмешательства. Нейрохирургия остается терапией выбора для многих секреторирующих и несекретирующих поражений гипофиза, сопровождающихся зрительными аномалиями из-за компрессии зрительной хиазмы и признаков масс-эффекта опухоли. Несахарный диабет возникает при аденомах гипофиза редко, в то время как связь с другими гипофизарными повреждениями, например метастазами в гипофиз, установлена [77]. Необходимо оценивать возраст пациентов и их соматический статус для принятия решения о возможности выполнения хирургического вмешательства.

Медикаментозная терапия агонистами дофамина и аналогами соматостатина может способствовать уменьшению опухоли в случае пролактиномы и акромегалии соответственно, приводя к значительному клиническому улучшению. Хирургическое лечение также показано при многих других поражениях турецкого седла и параселлярной области, таких как менингиома, краниофарингиома, и некоторых менее часто встречающихся образованиях, а также больших кистах в случае возникновения симптомов компрессии. Инфильтративные поражения, однако, такие как лимфоцитарный и грануломатозный гипофизит, по большей части требуют консервативного ведения, исключением является развитие выраженных симптомов и прогрессия размеров — в этих случаях рекомендовано оперативное лечение или могут быть использованы кортикостероиды [63, 78–80]. Первичные лимфомы в области турецкого седла требуют химиотерапии и радиотерапии и редко — хирургического лечения, для уточнения диагноза возможно проведение стереотаксической биопсии [61].

Большинство инциденталом гипофиза являются нефункционирующими аденомами гипофиза с преобладанием микроаденом, решение о тактике их ведения определяется их пролиферативным потенциалом. Проводилось множество исследований в разных странах, изучавших изменения случайно выявленных аденом гипофиза с течением времени [25, 49, 81–84]. На основании данных, касающихся естественных изменений небольших случайно выявленных нефункционирующих аденом, наиболее приемлемой стратегией является динамическое наблюдение [1]. Проллиферативный потенциал нефункционирующих аденом гипофиза четко зависит от их размера: большие опухоли имеют больший пролиферативный потенциал. В систематическом обзоре и метаанализе Fernandez-Balsells с коллегами описали естественное преобразование инциденталом и нефункционирующих аденом гипофиза [85]. В 11 исследованиях (количество пациентов в каждом исследовании от 50 до 289) авторы выявили более высокую частоту роста солидных макроаденом по сравнению с микроаденомами, содержащими кистозный компонент [85]. Частота опухолевого роста макроаденом и микроаденом составляет 12,53 и 3,32 на 100 пациенто-лет соответственно. Несмотря на низкое качество полученных данных (из-за небольшого количества исследований с гетерогенным дизайном), выявлена большая вероятность возникновения эндокринной дисфункции при наличии макроаденомы (11,9 на 100 пациенто-лет) и ухудшения полей зрения (0,5 на 100 пациенто-лет) по сравнению с микроаденомами [85]. В других обзорах увеличение размера образования возникает у 10 % пациентов с микроаденомами с последующим уменьшением ее размера у 6 % в течение 2,5–8 лет наблюдения [2]. Рост же макроаденом возникает в 24 % случаев [2, 73].

Возникновение и усугубление клинических симптомов, таких как зрительные нарушения, а также вероятность апоплексии зави-

сит от размера опухоли и наиболее часто возникает у прогрессирующих опухолей [2, 10, 85–87], хотя потеря зрения в большинстве случаев обратима [83, 88, 89]. Макроаденомы часто сопровождаются развитием гипопитуитаризма у пациентов с инциденталом гипофиза [28]. Частота пангипопитуитаризма значительно варьирует, по данным разных исследований (0–41 % макроаденом) [1, 2]. При выраженном увеличении размеров аденомы гипофиза в течение наблюдения или возникновении симптомов компрессии (нарушение полей зрения и зрительные аномалии) должно обсуждаться хирургическое лечение [1]. Несмотря на возможное улучшение функции гипофиза при оперативном лечении макроаденом, все-таки следует помнить и о вероятности возникновения и прогрессирования пангипопитуитаризма.

Увеличение размеров кистозных образований менее распространено по сравнению с опухолями, содержащими твердый компонент [85]. За время наблюдения 20 % из 115 нефункционирующих аденом выросли в течение 10–173 месяцев, в то время как эта тенденция отмечалась при вероятных ККР только в 5,3 % из 94. Кроме того, более чем 50 % опухолей, которые уменьшились в размерах, являлись кистами [25]. Соответственно, большинство ККР и другие кистозные поражения остаются стабильными и требуют только динамического радиологического и лабораторного наблюдения [1, 90].

Продолжительность и периодичность радиологического наблюдения также зависит от природы и размера опухоли. Согласно современным гайдлайнам, рекомендуется проводить МРТ через 6 месяцев после выявления макроаденомы и через год после выявления микроаденомы. При отсутствии роста опухоли МРТ должна повторяться ежегодно в случае макроаденом и каждые 1–2 года при микроаденомах в течение трех лет; в дальнейшем — реже при отсутствии роста образования. Некоторые исследователи

предполагают, что нет необходимости в наблюдении нефункционирующей микроаденомы менее 5 мм, хотя при этом подходе могут пропускаться редкие опухоли с агрессивным ростом [51]. Исходная гормональная оценка правомочна и для установления каких-либо клинически значимых эндокринных нарушений, и для установления критериев оценки изменений в будущем. У асимптомных пациентов со случайно выявленной микроаденомой стоимость обследования может быть значимой. В широком доступе нет таких данных по разным странам, однако опыт США предполагает значительную стоимость более 6000 долларов США на пациента (не включая последующее наблюдение) [91]. Уменьшение стоимости может быть осуществлено за счет установления пролиферативного потенциала инциденталом гипофиза и выполнения существующих рекомендаций с целью уменьшения расходов на динамическое наблюдение [1].

Заключение

Внедрение в клиническую практику высокоразрешающей нейровизуализирующей техники приводит к увеличению частоты случайно выявленных поражений гипофиза, и определение дальнейшей тактики их ведения становится рутинной в клинической практике эндокринолога. При случайно выявленном поражении, локализирующемся в sellarной и parasellarной областях, изначально необходимо сфокусироваться на отличиях патологических состояний от нормальных или физиологических вариантов. Предположительный диагностический путь представлен на рис. 12. Визуальные характеристики образования обеспечивают необходимым материалом для дифференциального диагноза радиологов, эндокринологов, нейрохирургов, чье тесное сотрудничество при этом необходимо. Большинство случайно выявленных поражений гипофиза оказываются нефункционирующими аденомами или ККР. Согласно современным данным, их ведение

должно осуществляться консервативно в большинстве случаев, с периодическим выполнением МРТ. При исходно большом размере образования или его росте, а также наличии гипофизарного поражения, сопровождающегося симптомами гормональной гиперсекреции или компрессии, необходимо активное и регулярное наблюдение мультидисциплинарной командой.

Литература

1. Freda PU, Beckers AM, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrin. and Metab. 2011; 96: 894–904.
2. Molitch ME. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas // Best Pract & Res: Clin Endocrin. & Metab. 2009; 23: 667–675.
3. Lania A & Beck-Peccoz P. Pituitary incidentalomas // Best Pract & Res: Clin Endocrin & Metab 2012; 26: 395–403.
4. Kastelan D & Korsic M. High prevalence rate of pituitary incidentaloma: is it associated with the age-related decline of the sex hormones levels? // Med Hypoth 2007; 69: 307–309.
5. Char G & Persaud V. Asymptomatic microadenomas of the pituitary gland in an unselected autopsy series // W Ind Med J. 1986; 35: 275–279.
6. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas // Endocrin and Metab Clinics of N Am 2008; 37: 151–171.
7. Buurman H & Saeger W. Subclinical adenomas in post-mortem pituitaries: classification and correlations to clinical data // Eur J Endocrin 2006; 154: 753–758.
8. Kim JH, Seo JS, et al. The characteristics of incidental pituitary microadenomas in 120 Korean forensic autopsy cases // J Kor Med Science 2007; 22: (Supplement) S61–S65.
9. Auer RN, Alakija P & Sutherland GR. Asymptomatic large pituitary adenomas discovered at autopsy // Surg Neur 1996; 46: 28–31.
10. Bancos I, Natt N, et al. Evidence-based endocrinology: illustrating its principles in the management of patients with pituitary incidentalomas // Best Pract & Res: Clin Endocrin & Metab 2012; 26: 9–19.
11. Hodolic M, Huchet V, et al. Incidental uptake of (18) F-fluorocholine (FCH) in the head or in the neck of patients with prostate cancer // Radiol and Oncol 2014; 48: 228–234.
12. Weng JH, Lee JK, et al. Pituitary FDG uptake in a patient of lung cancer with bilateral adrenal metastases causing adrenal cortical insufficiency // Clin Nucl Med 2011; 36: 731–732.
13. Jeong SY, Lee SW, et al. Incidental pituitary uptake on whole-body 18F-FDG PET/CT: a multicentre study // Eur J Nucl Med and Mol Im 2010; 37: 2334–2343.
14. Hyun SH, Choi JY, et al. Incidental focal 18F-FDG uptake in the pituitary gland: clinical significance and

- differential diagnostic criteria // J Nucl Med 2011; 52: 547–550.
15. Currie GM, Trifunovic M et al. Pituitary incidentaloma found on O-(2-18F-fluoroethyl)-l-tyrosine PET // J Nucl Med Tech 2014; 42: 218–222.
16. Hall WA, Luciano MG, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population // Ann Int Med 1994; 120: 817–820.
17. Chong BW, Kucharczyk W, et al. Pituitary gland MR: a comparative study of healthy volunteers and patients with microadenomas // AJNR 1994; 15: 675–679.
18. Nammour GM, Ybarra J, et al. Incidental pituitary macroadenoma: a population-based study // Am. J. Med. Sciences 1997; 314: 287–291.
19. Yue NC, Longstreth WT Jr, et al. Clinically serious abnormalities found incidentally at MR imaging of the brain: data from the Cardiovascular Health Study // Radiology 1997; 202: 41–46.
20. Vernooij MW, Ikram MA, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population // New Eng. J Med 2007; 357: 1821–1828.
21. Daly AF, Rixhon M, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium // J Clin Endocr and Metab 2006; 9:1 4769–4775.
22. Fernandez A, Karavitaki N & Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK) // Clin Endocr 2010; 72: 377–382.
23. Feldkamp J, Santen R, et al. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas — results of a prospective study // Clin Endocr 1999; 51: 109–113.
24. Arita K, Tominaga A, et al. Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination // J Neurosurg 2006; 104: 884–891.
25. Sanno N, Oyama K, et al. A survey of pituitary incidentaloma in Japan // Eur J Endocr 2003; 149: 123–127.
26. Fainstein Day P, Guitelman M, et al. Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas // Pituitary 2004; 7: 145–148.
27. Fardini P, Maya MM & Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients // J Clin Endocr and Metab 2011; 96: 1633–1641.
28. Anagnostis P, Adamidou F, et al. Pituitary incidentalomas: a single-centre experience // Int J Clin Pract 2011; 65: 172–177.
29. Orija IB, Weil RJ & Hamrahian AH. Pituitary incidentaloma // Best Pract & Res: Clin Endocrin & Metab 2012; 26: 47–68.
30. Bonneville JF, Bonneville F & Cattin F. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas // Eur Radiology 2005; 15: 543–548.
31. Bonneville JF, Cattin F & Dietemann JL. Hypothalamic-pituitary region: computed tomography imaging // Bailliere's Clin Endocr and Metab 1989; 3: 35–71.
32. Cattin F & Bonneville JF. [MRI study of the hypophysis] // J Neurorad 1996; 23: 133–138.

33. Chanson P, Daujat F, et al. Normal pituitary hypertrophy as a frequent cause of pituitary incidentaloma: a follow-up study // *J Clin Endocrin and Metab* 2001; 86: 3009–3015.
34. Tsunoda A, Okuda O & Sato K. MR height of the pituitary gland as a function of age and sex: especially physiological hypertrophy in adolescence and in climacterium // *Am J Neurorad* 1997; 18: 551–554.
35. Suzuki M, Takashima T, et al. Height of normal pituitary gland on MR imaging: age and sex differentiation // *J Comp Ass Tomography* 1990; 14: 36–39.
36. Elster AD, Chen MY, et al. Pituitary gland: MR imaging of physiologic hypertrophy in adolescence // *Radiology* 1990; 174: 681–685.
37. Doraiswamy PM, Potts JM, et al. MR assessment of pituitary gland morphology in healthy volunteers: age- and gender-related differences // *Am J Neurorad* 1992; 13: 1295–1299.
38. Korenman SG, Morley JE, et al. Secondary hypogonadism in older men: its relation to impotence // *J Clin Endocrin and Metab* 1990; 71: 963–969.
39. Bjornerem A, Straume B, et al. Endogenous sex hormones in relation to age, sex, lifestyle factors, and chronic diseases in general population: the Tromso Study // *J Clin Endocrin and Metab* 2004; 89: 6039–6047.
40. Beck-Peccoz P, Persani L, et al. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas // *Best Pract & Res: Clin Endocrin & Metab* 2009; 23: 597–606.
41. Orth DN. Corticotropin-releasing hormone in humans // *Endocrine Rev* 1992; 13: 164–191.
42. Sano T, Asa SL & Kovacs K. Growth hormone-releasing hormone-producing tumors: clinical, biochemical, and morphological manifestations // *Endocrine Rev* 1988; 9: 357–373.
43. Ezzat S, Asa SL, et al. Somatotroph hyperplasia without pituitary adenoma associated with a long standing growth hormonereleasing hormone-producing bronchial carcinoid // *J Clin Endocr and Metab* 1994; 78: 555–560.
44. Scheithauer BW, Moschopoulos M, et al. The pituitary in klinefelter syndrome // *Endocr Path* 2005; 16: 133–138.
45. Soule SG & Jacobs HS. The evaluation and management of subclinical pituitary disease // *Postgrad Med J* 1996; 72: 258–262.
46. Freda PU & Post KD. Differential diagnosis of sellar masses // *Endocr and Metab Clin N Am* 1999; 28: 81–117.
47. Rokni-Yazdi H & Sotoudeh H. Prevalence of “dural tail sign” in patients with different intracranial pathologies // *Eur J Radiol* 2006; 60: 42–45.
48. Kaltsas GA, Evanson J, et al. The diagnosis and management of parasellar tumours of the pituitary // *Endocrine-Rel Can* 2008; 15: 885–903.
49. Reincke M, Allolio B, et al. The ‘incidentaloma’ of the pituitary gland. Is neurosurgery required? // *JAMA* 1990; 263: 2772–2776.
50. Toini A, Dolci A, et al. Screening for ACTHdependent hypercortisolism in patients affected with pituitary incidentaloma // *Eur J Endocr* 2015; 172: 363–369.
51. Galland F, Vantyghem MC, et al. Management of non-functioning pituitary incidentaloma // *Ann d'Endocr* 2015; 76: 191–200.
52. Rumboldt Z. Pituitary adenomas // *Topics in Magn Reson Im* 2005; 16: 277–288.
53. Huang BY & Castillo M. Non-adenomatous tumors of the pituitary and sella turcica // *Topics in Magn Reson Im* 2005; 16: 289–299.
54. Smith JK. Parasellar tumors: suprasellar and cavernous sinuses // *Topics in Magn Reson Im* 2005; 16: 307–315.
55. Young SC, Grossman RI, et al. MR of vascular encasement in parasellar masses: comparison with angiography and CT // *Am J Neur* 1988; 9: 35–38.
56. Heye S, Maleux G, et al. Symptomatic stenosis of the cavernous portion of the internal carotid artery due to an irresectable medial sphenoid wing meningioma: treatment by endovascular stent placement // *Am J Neur* 2006; 27: 1532–1534.
57. Packer RJ, Cohen BH & Cooney K. Intracranial germ cell tumors // *Oncologist* 2000; 5: 312–320.
58. Moshkin O, Muller P, et al. Primary pituitary lymphoma: a histological, immunohistochemical, and ultrastructural study with literature review // *Endocr Path* 2009; 20: 46–49.
59. Floeth FW, Sabel M, et al. Prognostic value of 18F-fluoroethyl-L-tyrosine PET and MRI in small nonspecific incidental brain lesions // *J Nucl Med* 2008; 49: 730–737.
60. Hodolic M. Role of (18)F-choline PET/CT in evaluation of patients with prostate carcinoma // *Radiol and Oncol* 2011; 45: 17–21.
61. Glezer A, Paraiba DB & Bronstein MD. Rare sellar lesions // *Endocr and Metab Clin of N Am* 2008; 37: 195–211.
62. Heinze HJ & Bercu BB. Acquired hypophysitis in adolescence // *J Ped Endocr and Metab* 1997; 10: 315–321.
63. Gutenberg A, Hans V, et al. Primary hypophysitis: clinical-pathological correlations // *Eur J Endocr* 2006; 155: 101–107.
64. Byun WM, Kim OL & Kim D. MR imaging findings of Rathke's cleft cysts: significance of intracystic nodules // *Am J Neur* 2000; 21: 485–488.
65. Spampinato MV & Castillo M. Congenital pathology of the pituitary gland and parasellar region // *Topics in Magn Reson Im* 2005; 16: 269–276.
66. Tominaga JY, Higano S & Takahashi S. Characteristics of Rathke's cleft cyst in MR imaging // *Magn Reson in Med Sci* 2003; 2: 1–8.
67. Karavitaki N, Brufani C, et al. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow up // *Clin Endocrin* 2005; 62: 397–409.
68. Zhang YQ, Wang CC & Ma ZY. Pediatric craniopharyngiomas: clinicomorphological study of 189 cases // *Ped Neurosurg* 2002; 36: 80–84.
69. Karavitaki N, Cudlip S, et al. Craniopharyngiomas // *Endocr Rev* 2006; 27: 371–397.
70. Muller HL. Craniopharyngioma // *Endocrine Rev* 2014; 35: 513–543.
71. Sartoretti-Schefer S, Wichmann W, et al. MR differentiation of adamantinous and squamous-papillary craniopharyngiomas // *Am J Neurorad* 1997; 18: 77–87.
72. Baskin DS & Wilson CB. Surgical management of craniopharyngiomas. A review of 74 cases // *J Neurosurg* 1986; 65: 22–27.
73. Mukherjee JJ, Islam N, et al. Clinical, radiological and pathological features of patients with Rathke's cleft cysts: tumors that may recur // *J Clin Endocr and Metab* 1997; 82: 2357–2362.
74. Shin JL, Asa SL, et al. Cystic lesions of the pituitary: clinicopathological features distinguishing craniopharyngioma, Rathke's cleft cyst, and arachnoid cyst // *J Clin Endocr and Metab* 1999; 84: 3972–3982.
75. Tsuchiya K, Makita K, et al. MRI appearances of calcified regions within intracranial tumours // *Neuroradiol* 1993; 35: 341–344.
76. Rennert J & Doerfler A. Imaging of sellar and parasellar lesions // *Clin Neur and Neurosurg* 2007; 109: 111–124.
77. Komninos J, Vlassopoulou V, et al. Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review // *J Clin Endocr and Metab* 2004; 89: 574–580.
78. Honegger J, Schlaffer S, et al. Diagnosis of Primary Hypophysitis in Germany // *J Clin Endocr and Metab* 2015; 100: 3841–3849.
79. Honegger J, Buchfelder M, et al. Treatment of Primary Hypophysitis in Germany // *J Clin Endocr and Metab* 2015; 100: 3460–3469.
80. Caturegli P, Newschaffer C, et al. Autoimmune hypophysitis // *Endocr Rev* 2005; 26: 599–614.
81. Donovan LE & Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma // *Arch Int Med* 1995; 155: 181–183.
82. Suzuki M, Minematsu T, et al. Expression of proliferation markers in human pituitary incidentalomas // *Endocr Path* 2006; 17: 263–275.
83. Karavitaki N, Collison K, et al. What is the natural history of non-operated nonfunctioning pituitary adenomas? // *Clin Endocrin* 2007; 67: 938–943.
84. Lenders N, Ikeuchi S, et al. Longitudinal evaluation of the natural history of conservatively managed non-functioning pituitary adenomas // *Clin Endocrin* 2016; 84: 222–228.
85. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, et al. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and meta-analysis // *J Clin Endocr and Metab* 2011; 96: 905–912.
86. Igarashi T, Saeki N & Yamaura A. Long-term magnetic resonance imaging follow-up of asymptomatic sellar tumors — their natural history and surgical indications // *Neurologia medico-chirurgica* 1999; 39: 592–598.
87. Oyama K, Sanno N, et al. Management of pituitary incidentalomas: according to a survey of pituitary incidentalomas in Japan // *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 2005; 26: 47–50.
88. Dekkers OM, Hammer S, et al. The natural course of nonfunctioning pituitary macroadenomas // *Eur J Endocr* 2007; 156: 217–224.
89. Nishizawa S, Ohta S, et al. Therapeutic strategy for incidentally found pituitary tumors (“pituitary incidentalomas”) // *Neurosurgery* 1998; 43: 1344–1348.
90. Scangas GA & Laws ER Jr. Pituitary incidentalomas // *Pituitary* 2014; 17: 486–491.
91. Randall BR, Kraus KL, et al. Cost of evaluation of patients with pituitary incidentaloma // *Pituitary* 2010; 13: 383–384.