

Een 74-jarige patiënte met een recidiverend shockbeeld veroorzaakt door een onderliggend hypopituitarisme

Annelien Goedgezelschap · Eddy Dejaeger

Samenvatting

We beschrijven in deze klinische les de casus van een 74-jarige dame, die in een korte periode viermaal werd gehospitaliseerd wegens optreden van een acute infectie. Deze ging telkens gepaard met een gelijkaardig klachtenpatroon, bestaande uit hypothermie, hypotensie, algemene zwakheid en sufheid in combinatie met een hyponatremie. Biochemisch werd een hypothyroïdie, een secundaire bijnierschorsinsufficiëntie, secundair hypogonadisme en een groeihormoondeficiëntie vastgesteld. Dat alles leidde tot een diagnose van hypofysaire dysfunctie. MR-onderzoek van de hersenen toonde het beeld van een 'empty sella', gekenmerkt door een vergroting van de beenderige sella turcica door een ophoping van cerebrospinaal vocht. Gezien de afwezigheid van een onderliggend ruimte-innemend proces ter hoogte van de hypofyse, werd een partiële substitutie van de bestaande hormoondeficiënties opgestart. Die behandeling resulteerde uiteindelijk in een volledig herstel van de patiënte.

Trefwoorden Hypopituitarisme · Empty sella · Secundaire bijnierschorsinsufficiëntie · Groeihormoondeficiëntie · Centrale hypothyroïdie

A 74 year old patient with recurrent shock caused by hypopituitarism

Abstract

This article analyzes the case of a 74 year old patient who was hospitalized four times with recurrent complaints, which consisted of hy-

pothemia, hypotension, weakness, and a hyponatremia, and were always caused by an underlying acute infection. Laboratory results showed an hypothyroidism, a secondary adrenal insufficiency, a secondary hypogonadism, and a growth hormone deficiency, which led to a diagnosis of pituitary dysfunction. Magnetic resonance imaging of the brain showed an 'empty sella', a non-visualization of the pituitary gland caused by a herniation of a supra-sellar cistern into the pituitary fossa. Considering the lack of an underlying pituitary tumor, a treatment consisting of partial hormonal substitution was started, eventually resulting in the full recovery of the patient.

Keywords Hypopituitarism · Empty sella · Secundaire bijnierschorsinsufficiëntie · Groeihormoondeficiëntie · Centrale hypothyroïdie

A. Goedgezelschap (✉)
Dienst algemene interne geneeskunde,
UZ Leuven, campus Gasthuisberg,
Herestraat 49,
3000 Leuven, België
e-mail: annelien.goedgezelschap@uzleuven.be

E. Dejaeger
Dienst klinische en experimentele geneeskunde, afdeling
gerontologie en geriatrie, UZ Leuven,
Leuven, België

Inleiding

In dit artikel wordt de casus beschreven van een patiënte met een recidiverend shockbeeld op basis van een onderliggend hypopituitarisme. MR-onderzoek van de hersenen toont de radiologische bevinding van een 'empty sella'. In de literatuur wordt een 'empty sella' of een 'arachnoïdocoele' beschreven als het ontstaan van een hernatie van de subarachnoïdale ruimte in de sella turcica, waarbij de ophoping van cerebrospinaal vocht resulteert in de verdrukking van het hypofyseweefsel tegen de wand van de sella, met een typisch radiologisch beeld tot gevolg ([1, 2]; zie fig. 1). In het algemeen maakt men een onderscheid tussen een primair en secundair empty sella. De secundaire empty sella is de meest voorkomende en bestudeerde oorzaak van een hypofysaire dysfunctie. Dit beeld wordt meestal veroorzaakt door een spontane regressie van een hypofyse adenoom of door een iatrogene behandeling, zoals radiotherapie, heekunde of medicatie. Ook een postpartum necrose van de hypofyse (het zogenaamde Sheehan syndroom) of een auto-immuun veroorzaakte lymfocyttaire hypofysitis kunnen aan de basis liggen van een secundaire empty sella [1, 2].

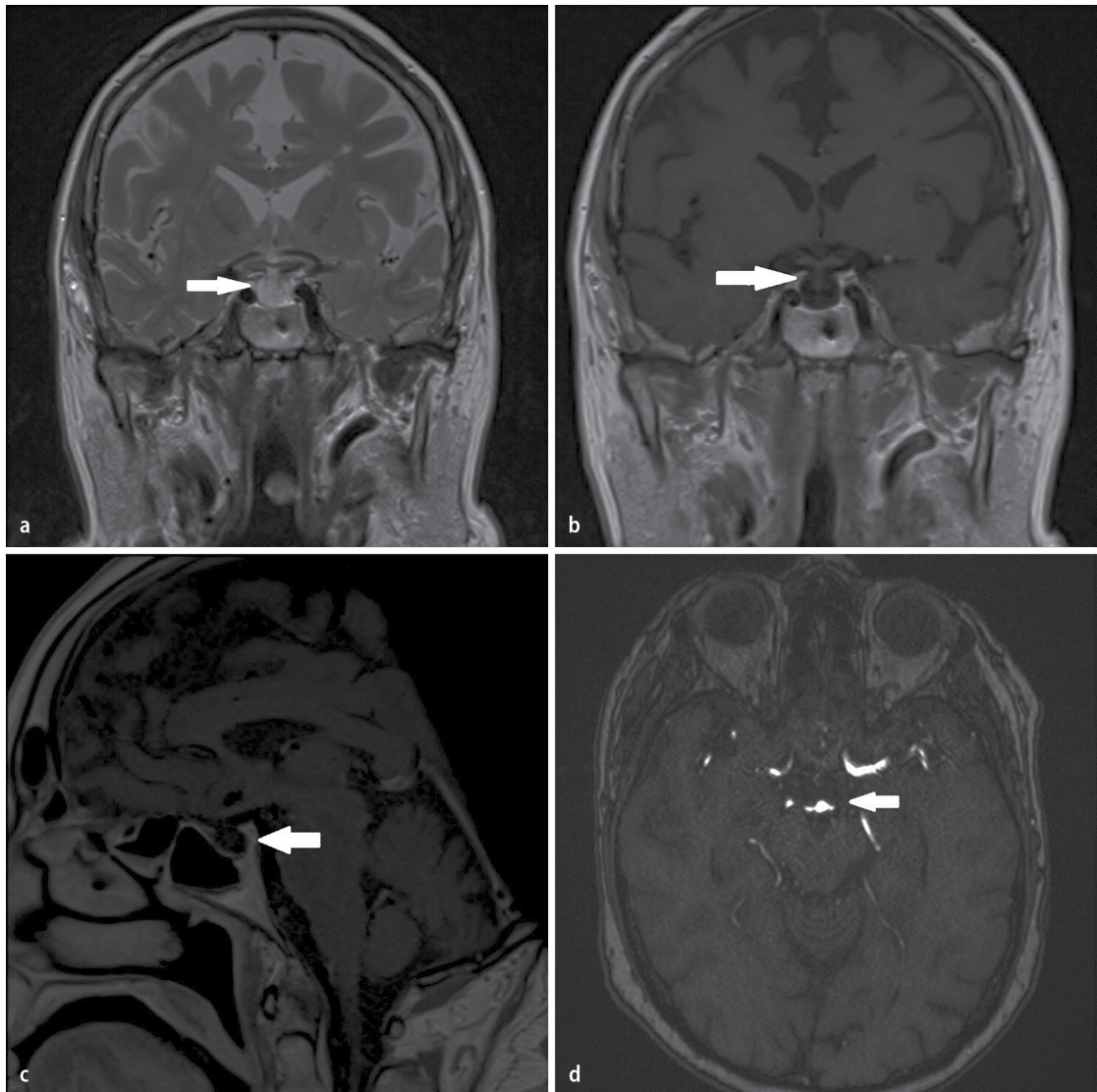
In tegenstelling tot de secundaire empty sella, ontstaat de primaire empty sella niet door een rechtstreekse aantasting, maar door een verdrukking van de hypofyse als gevolg van een combinatie van een verhoogde intracranieële druk van het cerebrospinaal vocht en van één of meerdere defecten van het diafragma sellae. De primaire empty sella is weinig frequent: we zien haar vooral bij vrouwen na meerdere zwangerschappen, of bij patiënten met obesitas [2]. Tijdens de zwangerschap kan er een verdubbeling plaatsvinden van het volume van de hypofyse, wat kan resulteren in zowel de hernatie van de subarachnoïdale ruimte (vooral wanneer er sprake is van een hypoplastische diafragma sellae) als een verhoogde druk van cerebrospinaal vocht [2, 3, 4]. Bij patiënten met morbide obesitas kan een hypercapnie aan de basis liggen van een empty sella. De hypercapnie veroorzaakt secundair een chronische hypertensie van cerebrospinaal vocht, waardoor een hernatie van de suprasellaire subarachnoïdale ruimte geïnduceerd kan worden [2-5]. Heel uitzonderlijk wordt een primair empty sella ook gelinkt aan verschillende auto-immuunziekten [2]. Bij slechts 10% van de patiënten met een primaire empty sella wordt hypopituitarisme vastgesteld. Een primaire empty sella in combinatie met hypopituitarisme is tot nu toe weinig beschreven in de literatuur, en vaak moeilijk te diagnosticeren. Veelal komt men

tot de diagnose van een primaire empty sella door een eerder toevallige radiologische vondst bij een asymptomatische patiënt, of door vage klachten van neurologische, visuele of endocrinologische aard [2]. In onze casus beschrijven we het complexe diagnoseproces en de succesvolle therapie van een hypopituitarisme met een onderliggende primaire empty sella bij een oudere patiënte met recidiverend shockbeeld.

Casus

Een 74-jarige dame werd in een periode van vijf maanden vier keer via spoedgevallen gehospitaliseerd. In haar medisch dossier werd enkel de ziekte van Ménière vermeld. In februari 2013 werd de patiënte voor het eerst gehospitaliseerd wegens het optreden van een acute cholangitis. Naast een pijnloze icterus, werd er een uitgesproken hypotensie tot 80/40 mmHg vastgesteld. Ter behandeling van de acute cholangitis werd een Endoscopische Retrograde Cholangio- en Pancreaticografie (ERCP) uitgevoerd. De daaropvolgende maand werd de patiënte via een mobiel urgentieteam gehospitaliseerd op de intensieve afdeling nadat ze thuis was aangetroffen in een comateuze toestand. De Glasgow Coma Scale bedroeg bij opname 4 op 15. Daarnaast vertoonde patiënte een hypothermie tot 25°C, een hypotensie en een bradycardie. Er werd een protectieve intubatie uitgevoerd. De diagnose van een (slik)pneumonie werd gesteld aan de hand van purulente sputa, met een voor *Escherichia Coli* positieve cultuur. Biochemisch bemerkten we bij opname, naast verhoogde infectieuze parameters, een hyponatremie tot 129 mmol/l. Bovendien was er een acute nierinsufficiëntie opgetreden als gevolg van rhabdomyolyse, veroorzaakt door langdurig op de grond te liggen. Neurologisch nazicht door middel van een CT-scan en een EEG was negatief voor wat betreft ischemie of bloeding. Antibioticatherapie werd opgestart en resulteerde in een ogenschijnlijk vlot herstel van de patiënte, hoewel spraak- en motorische problemen aanhielden. Parkinsonisme werd uitgesloten door een CIT SPECT-onderzoek van de hersenen, dat een scintigrafisch beeld van een normale presynaptische dopaminerge transmissie gaf.

In mei 2013, kort na haar ontslag uit het ziekenhuis, werd de patiënte opnieuw opgenomen. Aanleiding daarvoor was een algemene achteruitgang van haar toestand, met verwardheid, verminderde alertheid en eenmalig braken als symptomen. Klinisch was er een hypothermie tot 33,5°C, en hypotensie



Figuur 1 MR hersenen De pijl wijst de vergrote, uitgeholde en verbrede beenderige sella turcica aan. **a** T1 gewogen coronale doorsnede. **b** Frontale snede. **c** T1 sagittale doorsnede. **d** T2 coronale snede.

tot 50/30 mmHg met een normale regelmatige pols. Biochemisch werd er een lichte stijging van C-Reactief Proteïne (CRP) tot 40 mg/l en een forse hyponatremie tot 118 mmol/l vastgesteld. Een echo van het abdomen bracht wel een acute cholecystitis aan het licht, waarvoor een conservatieve behandeling met Augmentin werd gestart, om in tweede tijd een cholecystectomie uit te voeren. Opnieuw zien we een herstel van de patiënte na het verdwijnen van de infectie.

In juni werd de patiënte voor de vierde keer naar het ziekenhuis gebracht, opnieuw wegens een klachtenpatroon van algemene achteruitgang met sufheid en verminderde eetlust. Klinisch werd ook deze keer een hypotensie en hypothermie tot 33°C vastgesteld. Biochemisch bemerkten we ook deze keer een forse hyponatremie tot 120 mmol/l en beperkte infectieuze parameters, ditmaal getriggerd door een urineweginfectie.

Voor de tweede maal werd een CT-scan van de hersenen uitgevoerd met een negatief resultaat. Uiteindelijk was het pas met een MR-scan dat een empty sella-syndroom gediagnosticeerd kon worden (fig. 1).

De beelden tonen een vergroting van de beenderige sella turcica, die uitgehold en verbreed is.

De sella is gevuld met cerebrospinaal vocht waarbij de hypofyse afgevlakt tegenaan de beenderige bodem van de sella wordt gevisualiseerd. Dit is compatibel met de radiologische bevinding van een empty sella.

Bespreking

Maar liefst vier hospitalisaties waren nodig om bij de patiënte tot de juiste diagnose te komen. Tijdens de acute observaties werd een aanwezigheid van

Tabel 1 bijnierhormonen.

tijdstip	gemeten waarde	grenswaarde
25-03-2014 15u00 (100 mg Solu-cortef® toegediend voor bloedafname)	cortisol 187 nmol/l	cortisol ochtend: 275-690 nmol/l middag: 82-441 nmol/l avond: 82-275 nmol/l
06-05-2014 17u00 (100 mg Solu-cortef® toegediend voor bloedafname)	cortisol 85 nmol/l	
07-06-2013 18u24- om 8u 100 mg Solu-cortef® gekregen	ACTH 0,50 pmol/l cortisol 728 nmol/l	ACTH 1,10-13,20 PMOL/L

Tabel 2 synacthentest® [17].

27-03-2013 10u45 Cortisol bij ACTH stimulatie		
0 min	300 nmol/l	
30 min	369 nmol/l	>500-550 nmol/l
60 min	372 nmol/l	

bijnierschorsinsufficiëntie vermoed, gezien de symptomen van hypothermie, hypotensie, sufheid en hyponatremie. Omdat na toediening van Solu-cortef® de symptomen verdwenen, leek een bijnierschorsinsufficiëntie het meest plausibel. Een cortisolemie werd de eerste drie maal helaas telkens afgenomen na toediening van Solu-cortef®. Alleen tijdens de laatste spoedopname werd vlak vóór de toediening van Solu-cortef® een cortisol- en ACTH (adrenocorticoïtropa hormoon) -spiegel afgenomen, die beiden een deficiëntie toonden, en dus een secundaire bijnierschorsinsufficiëntie deden vermoeden. Een korte ACTH-stimulatietest (Synacthen® test), uitgevoerd vóór de start van corticosteroiden, toonde niet de verwachte cortisolstijging. Dit wordt verklaard door het ontstaan van een bijnieratrofie door een chronisch lage ACTH-stimulatie, waardoor de corticosteroidexpressie daalt bij de toediening van ACTH. Ondanks de negatieve Synacthen® test, behielden we, op basis van een lage ACTH-spiegel, de diagnose van een secundaire bijnierschorsinsufficiëntie. Een verlengde Synacthen® test, over 8 uur, zou een meer adequate corticosteroidrespons getoond hebben ([4]; tab. 1 en 2).

Aangezien een secundaire bijnierinsufficiëntie wijst op een hypofyseprobleem, werd een volledig hormonaal bilan afgenomen. Dat gaf volgende te verwachten resultaten. Ten eerste was er, ondanks een normaal TSH (Thyroid Stimulating Hormone), een lage dosering van de vrije schildklierhormonen T₃ en T₄, hetgeen tot de diagnose van een hypothyroïdie leidde (tab. 3). Ten tweede viel ook een lage spiegel van de Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) op. Tot slot wezen de extreem lage LH (Lutheïserend Hormoon)-, FSH-

Tabel 3 labowaarden hormonaal 6/6/2013.

06-06-2013	gemeten waarde	grenswaarde
glucose	4,4 mmol/l	3,9-6,1
natrium	120,7 mmol/l	135-145
kalium	4,09 mmol/l	3,50-5,10
osmolaliteit	250 mmol/kg	280-301
creatinine	77,8 µmol/l	53-106
TSH	1,38 mIU/l	0,27-4,20
T uptake	139%	80-130
T ₃ totaal	0,86 nmol/l	0,92-2,76
vrij T ₄	2,96 pmol/l	12-30
vrije thyroxine index	1,5	4,8-12,7
LH	< 0,1 IU/L	folliculair: 2,4-12,6 ovulatoir: 14,0-95,6 luteaal: 1,0-11,4 postmenopauzaal: 7,7-58
FSH	0,9 IU/L	folliculair: 3,5-12,5 ovulatoir: 4,7-21,5 luteaal: 1,7-7,7 postmenopauzaal: 25,8-134,8
prolactine	47,83 pmol/l	165-1010
estradiol	< 18,36 pmol/l	folliculair: 48-609 ovulatoir: 315-1830 luteaal: 160-775 postmenopauzaal ≤ 202
groeihormoon	0,16 µg/l	een basale waarde van > 3,0 µg/l sluit groeihormoon-deficiëntie uit
insuline like GF1 (IGF-1)	4,98 nmol/l	18-60

(Follikel Stimulating Hormoon)waarden op een onderliggend hypogonadisme (tab. 3).

De combinatie van een secundaire bijnierschorsinsufficiëntie, een secundair hypogonadisme, een centrale hypothyroïdie en een mogelijke groeihormoondeficiëntie wees in de richting van een primair hypofysair probleem. Onderzoek via een MR-scan van de hersenen toonde de radiologische diagnose van een empty sella. (fig. 1). De behandeling in deze casus bestond uit de gedeeltelijke substitutie van de hormoondeficiënties.

Ter behandeling van de centrale hypothyroïdie werd L-thyroxine[®] gestart. Bij secundaire hypothyroïdie dient de medicatie aan de hand van de thyroxinespiegel (FT4) getitreerd te worden tot juiste dosis bereikt wordt. Ter behandeling van de centrale bijnierschorsinsufficiëntie werd in de acute setting Solu-cortef[®] gestart, die later vervangen werd door een onderhoudsdosis hydrocortisone. Ondanks de forse hyponatremie werd er geen onderliggende mineralocorticoiddeficiëntie weerhouden. De hyponatremie kon verklaard worden door de aanwezigheid van zowel een glucocorticoiddeficiëntie als een hypothyroïdie. Cortisoldeficiëntie veroorzaakt een hypersecretie van het antidiuretisch hormoon (ADH) door een daling van de bloeddruk en cardiale output. Daarnaast resulteert een cortisoldeficiëntie ook in een verhoogde secretie van het corticotropin releasing hormoon (CRH), en is er geen directe onderdrukking van de ADH-secretie door cortisol. De verhoogde vrijgave van ADH resulteert dan in waterretentie en reductie van de natriumconcentratie in het plasma [6].

Hypothyroïdie kan op haar beurt een hyponatremie uitlokken, doch dit mechanisme is nog niet volledig begrepen. Wel zien we bij patiënten met hypothyroïdie zowel een verminderde glomerular filtration rate (GFR) als waterretentie, waardoor er via dilutie een reductie is van de natriumconcentratie in het plasma [6]. Behandeling van hyponatremie bij een onderliggend hypopituïtarisme bestaat uit toediening van cortisone en volumerepletie [6]. In plaats van een postmenopauzale gonadotrofinestijging werd een hypogonadotroop hypogonadisme vastgesteld. Gezien de leeftijd van de patiënte was er echter geen substitutie noodzakelijk. Evenmin was er een substitutie van groeihormoon nodig. Op basis van deze hormonale behandeling stelden we een snel en volledig herstel van onze patiënte vast, op zowel fysiek als cognitief vlak.

Discussie

Zoals deze casus duidelijk gemaakt heeft, is de diagnose van een hypopituïtarisme op basis van een primaire empty sella allesbehalve vanzelfsprekend. Een primaire empty sella heeft een incidentie tussen 5 en 20%, en komt epidemiologisch meer voor bij vrouwen. Omdat een primaire empty sella vaak asymptomatisch is, gebeuren vaststellingen vooral als een eerder toevallige vondst bij een autopsie of bij neuro-radiologische onderzoeken [2]. In 10% van de gevallen gaat een empty sella gepaard met een hypopituïtarisme. Als er symptomen optreden gaat het om neurologische afwijkingen zoals hoofdpijn (70%), visuele stoornissen (e.g. tunnelvisie, bitemporale hemianopsie en kwadrantanoptie) (34%), of endocrinologische afwijkingen (51%) (waarvan 5% partieel hypopituïtarisme, 25% totaal hypopituïtarisme en 10% hyperprolactinemie).

Klinische manifestaties hangen af van de graad van hormonale deficiëntie en kunnen zo specifiek zijn dat de diagnose en passende behandeling lang op zich laten wachten of zelfs uitblijven. Het progressieve verlies van hypofysaire hormonale secretie is een traag proces, dat een periode van maanden of zelfs jaren kan bestrijken. Hypofysaire dysfunctie kan zowel een groeihormoondeficiëntie als verlies van LH, FSH, ACTH, TSH en prolactine geven [7, 8].

Patiënten kunnen zich, met andere woorden, presenteren met een duidelijke hormoondeficiëntie – zoals een acute bijnierinsufficiëntie of een ernstige hypothyroïdie –, maar ook met specifieke symptomen, zoals vermoeidheid of malaise. Groeihormoondeficiëntie bij volwassenen vertaalt zich immers in een gebrek aan energie, verminderde tolerantie bij inspanning en een verminderd sociaal functioneren [8]. Klinisch kan er een verminderde spiermassa en toegenomen vetmassa gezien worden. Biochemisch zien we een toename van LDL cholesterol. Als laatste is er ook een vermindering van de botdensiteit [9]. Patiënten zijn zich meestal niet bewust van die symptomen en veranderingen. Bij een secundaire hypothyroïdie is de graad van thyroxinedeficiëntie recht evenredig met de graad van klinische manifestaties, hoewel sommige patiënten met een ernstige deficiëntie geen of weinig symptomen hebben [10]. Secundaire bijnierinsufficiëntie veroorzaakt specifieke klachten van vermoeidheid, zwakte, anorexie, gewichtsverlies, nausea, braken, abdominale pijn en verminderde mentale activiteit [8]. Hypogonadisme gaat gepaard met een verminderd libido en

erectieproblemen bij mannen, en veranderingen in de menstruele cyclus bij vrouwen, die kunnen gaan van regelmatige maar anovulatoire cycli tot oligo- of amenorroe. Eveneens kan er een verminderde gelaats- en lichaamsberging optreden bij langer bestaand hypogonadisme [8, 10]. De enige gekende presentatie van een prolactinedeficiëntie is de onmogelijkheid tot lactatie na de bevalling [8].

In onze casus werd de uiteindelijke diagnose pas laat gesteld. Enerzijds omdat het shockbeeld van onze patiënte snel verdween na de toediening van Solu-cortef® (wat trouwens ook bij een ernstige infectie met een septische shock die niet reageert op vasopressoren wordt toegediend), anderzijds omdat er niet direct een hormonaal bilan werd afgenomen.

De behandeling van hypopituitarisme bestaat uit de substitutie van elk individueel hormonaal deficit. L-thyroxine kan toegediend worden ter behandeling van hypothyroïdie, met als doel een normale T₄ spiegel te verkrijgen [8, 11]. Voor de bijnierinsufficiëntie dient een behandeling met hydrocortisone gestart te worden. De optimale vervangingsdosis is echter niet gekend bij gebruik van glucocorticoïden, zodat de patiënt dient gemonitord te worden voor wat betreft bloeddruk, glucose-intolerantie, myopathie, huidlaesies (striae, hematomen), osteoporose en psychische veranderingen. In geval van acute ziekte of stress dient de dosis glucocorticoïden tijdelijk verhoogd te worden [8, 12]. Bij een LH- en FSH-deficiëntie wordt een vervangingstherapie voorzien afhankelijk van het geslacht van de patiënten het al dan niet bestaan van een kinderwens. Premenopauzale vrouwen krijgen, door behandeling met oestrogenen en progesteron, een normale menstruele cyclus en zo bescherming tegen osteoporose en atherosclerose. In geval van een kinderwens bij vrouwen met secundair hypogonadisme kan een ovulatie-inductie uitgelokt worden door toediening van gonadotropine. Wanneer er een hypothalamus probleem is met een intacte hypofyse, kan ook een pulsatiele secretie van GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone) gebruikt worden [8, 11-13]. Bij mannen met hypogonadisme, zonder vruchtbaarheidswens, is applicatie van een testosteronvervangingstherapie voldoende om een positief effect op het libido en de energie van de patiënt te genereren. Zo fertiliteit gewenst wordt, kan ook hier gestart worden met een behandeling met gonadotropine bij een hypofysebeschadiging, of met gonadotropine of gonadotropinerelasinghormoon in geval van hypothalamusproblemen bij een intacte hypofyse [8, 13]. In de literatuur zijn richtlijnen terug te vinden voor het gebruik van groeihormoonsubstitutie.

Enkel patiënten die klinische manifestaties vertonen in combinatie met een biochemisch vastgestelde groeihormoondeficiëntie, komen in aanmerking voor substitutie [8, 11-13].

In het begin van de discussie werd vermeld dat een hypofysaire disfunctie in 10% van de gevallen met een hyperprolactinemie gepaard gaat. Onze patiënte had echter een prolactinedeficiëntie, die verklaard wordt door de hypofysebeschadiging zelf. Prolactine is het enige bekende hypofysevoorkwabhormoon waarvan de afgifte voornamelijk wordt gereguleerd door remming. Een onderbreking in het hypothalamehypofysaire systeem (hypothalamefwijkingen en/of hypofysesteelcompressie) leidt dan ook tot een stijging van de prolactinespiegels in het bloed [14].

De enige fysiologische functie van prolactine bij de mens is de stimulatie van de melkproductie door de borstklieren na de zwangerschap. Hyperprolactinemie, die een gevolg kan zijn van een totale hypofysectomie, veroorzaakt voor zover bekend geen duidelijk klinisch beeld. Hyperprolactinemie resulteert bij vrouwen in een galactorroe, een afwijkend menstruatieptraan, fertiliteitsstoornissen, afwijkingen in het lipidenprofiel en op termijn een afname van de botmassa. Bij mannen geeft hyperprolactinemie vaak klachten met betrekking tot libidoverlies en impotentie, op termijn volgt er een afname van de botmassa en soms optreden van een gynaecomastie. Ter behandeling van de hyperprolactinemie kunnen dopaminergica aangewend worden [14]. Zowel hypo- als hyperprolactinemie kunnen door een empty sella veroorzaakt worden, afhankelijk van de graad van compressie van de hypofysesteel [15, 16].

Conclusie

Dezecasus heeft de diagnose van hypopituitarisme veroorzaakt door een onderliggende primaire empty sella geanalyseerd. Een empty sella is een, vooral asymptomatische, radiologische bevinding die een incidentie heeft van 5 tot 20%. In 10% van de gevallen gaat een empty sella gepaard met een hypofysaire deficiëntie. Een snelle diagnose van hypopituitarisme wordt vaak bemoeilijkt door de aard en diversiteit van de klachten, die kunnen gaan van een ernstig shockbeeld tot eerder vage symptomen zoals vermoeidheid of zwakte. Hypopituitarisme mag dan wel zeldzaam zijn, toch is het belangrijk ook asymptomatische patiënten met een primaire empty sella op te volgen, gelet op het risico op hormonale of neuroofthalmische afwijkingen in de toekomst [3]. In het

besproken geval is patiënte ongewenst kinderloos gebleven door het uitblijven van een juiste en tijdige diagnose. Zoals deze klinische les heeft

duidelijk gemaakt, kan met de nodige hormonale substitutie nochtans een volledig herstel bereikt worden.

Literatuur

1. Lenz AM, Root AW. Empty sella syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012;9(4):710–5.
2. Guitelman M, Garcia Basavilbaso N, Vitale M, Chervin A, Katz D, Miragaya K, Herrera J, et al. Primary empty sella (PES): a review of 175 cases. *Pituitary.* 2013;16:270–4.
3. De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, Giulio M, Giustina A. Extensive clinical experience: primary empty sella. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5471–7.
4. Agarwal JK, Sahay RK, Bhadase SK, Reddy VS, Agarwal NK. Empty sella syndrome. *J Indian Acad Clin Med.* 2001;2:198–202.
5. Del Monte P, Foppiani L, Cafferata C, Rattles A, Bernasconi D. Primary “empty sella”: in adults: endocrine findings. *Endocr J.* 2006;53:803–9.
6. Oelkers W. Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med.* 1989;321(8):492–6.
7. Vance ML. Hypopituitarism. *N Engl J Med.* 1994;330:1651–62.
8. Brar KS, Garg MK, Suryanarayana KM. Adult hypopituitarism: are we missing or is it clinical lethargy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15:170–4.
9. De Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev.* 1995;16:63–86.
10. Snyder PJ, Cooper DS, Martin KA. Clinical manifestations of hypopituitarism. *CD ROM-UpToDate Version desktop 17. 3. 2009.*
11. De Herder WW, Van der Lely AJ, Lamberts SWJ. Verworven hypopituitarisme bij volwassenen; diagnostiek en optimalisatie van substitutietherapie. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1996;140:1432–6.
12. Endocrine Society Clinical Practice Guidelines 2013.
13. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML. Endocrine Society’s Clinical Guidelines Subcommittee. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1621–34.
14. Van der Lely AJ, De Herder WW, Hofland LJ, Lamberts SWJ. Prolactinoom: diagnostiek en behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1996;140:1445–9.
15. Gharib H, Frey HM, Laws ER, Randall RV, Scheithauer BW. Coexistent Primary Empty Sella Syndrome and Hyperprolactinemia. Report of 11 Cases. *Arch Intern Med.* 1983;143:1383–6.
16. Ghatnatti V, Sarma D, Saikia U. Empty sella syndrome – beyond being an incidental finding. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:S321–3.
17. González J, Villabona C, Ramón J, Navarro MA, Giménez O, Ricart W, Soler J. Establishment of reference values for standard dose short synacthen test (250 µg), low dose short synacthen test (1 µg) and insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in normal subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53(2):199–204.