

EFEITOS TARDIOS NA FUNÇÃO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE APÓS TRATAMENTO DE TUMORES PARASSELARES

LUIZ A. CASULARI ROXO DA MOTTA * — CLÁUDIO MARTINELLI *
LUCÍLIA DOMINGUES CASULARI DA MOTTA *** — ANDRÉ L. ANDRADE ABRAHÃO ****
MIGUEL FARAGE FILHO ***** — ANTÔNIO R. DE TOLEDO GAGLIARDI *****

RESUMO — O acompanhamento a longo prazo de pacientes submetidos a tratamento de tumores da região paraselar é importante para detectar complicações tardias da terapêutica. Neste estudo avaliamos 6 pacientes com craniofaringioma, 1 com meningioma, 1 com germinoma e 1 com cisto epidermóide, localizados na região paraselar. Eles haviam sido tratados, em média, $3,8 \pm 3,2$ anos antes, por cirurgia e radioterapia (6 casos) ou somente cirurgia (3 casos). Cinco pacientes eram do sexo feminino e a média de idade era de $24,3 \pm 18,8$ anos. A avaliação consistiu na infusão endovenosa de TRH (200 mg), GnRH (100 mg) e insulina regular (0,1 UI Kg/peso), bem como na dosagem dos hormônios hipofisários antes (0) e após 20, 40, 60 e 80 minutos. Encontramos os seguintes resultados: (a) resposta deficitária do GH e do cortisol em todos os pacientes; (b) 7/9 pacientes não tiveram respostas adequadas do FSH e 3/9 do LH; (c) 4/9 tiveram respostas inadequadas da prolactina e 2/8 do TSH. Concluímos que: (a) o déficit de GH e cortisol são os mais frequentes nestes pacientes; (b) a lesão após radioterapia pode localizar-se tanto no hipotálamo quanto na hipófise ou, ainda, em ambos; (c) a sensibilidade das células hipofisárias e hipotalâmicas à irradiação é diferente de acordo com os hormônios que produzem; (d) é necessário o acompanhamento endocrinológico frequente dos pacientes submetidos a tratamento de tumores paraselares, a fim de detectar déficits hormonais tardios.

Late effects on hypothalamic-pituitary function following treatment of paraselar tumours.

SUMMARY — Long term follow-up of patients submitted to treatment of paraselar tumours region is important for the detection of late therapeutic complications. In this study the authors conducted an evaluation of six patients with craniopharyngioma, one with germinoma, one with meningioma, and one epidermoid cyst. All above tumours were localized at paraselar region. Six out of nine patients had been treated both by surgery and by radiotherapy and the other three surgically only, on an average 3.8 ± 3.2 years before this observation was carried out. Five patients were female with their ages average 24.3 ± 18.8 years old. Evaluation consisted: in the first place, an intravenous infusion of thyrotropin-releasing hormone (TRH, 200 mg), gonadotropin-releasing hormone (GnRH, 100 mg), and insulin tolerance test (0,1 IU/Kg, regular insulin); and secondly, in measurements of pituitary hormones secretion at different time points — 0, 20, 40, 60 and 80 minutes. We found both diminished response of growth hormone and Cortisol in all the patients. Seven out of nine patients did not have adequate response to follicle-stimulating hormone. Three out of nine responded unsatisfactory to luteinizing hormone. Four out of nine showed inadequate responses to prolactin as well as, two out of eight to thyrotropin. We concluded that: (a) growth hormone and Cortisol deficiency are the most frequent finding in these patients; (b) post-radiotherapy lesions can be located in the hypothalamus or pituitary, or even in

Trabalho realizado na Unidade de Neurocirurgia (UNC) do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) e na Área de Endocrinologia (AEND) da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UnB): * Médico do Núcleo de Neuroendocrinologia, UNC, HBDF; ** Médico Residente, AEND, UnB; *** Professora Assistente, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, UnB; **** Estagiário, AEND, UnB; ***** Chefe da UNC, HBDF; ***** Professor de Endocrinologia, AEND, UnB.

Dr. Luis Augusto Casulari Roxo da Motta — Núcleo de Neuroendocrinologia, Unidade de Neurocirurgia — Hospital de Base do Distrito Federal — 10355 Brasília DF — Brasil.

both; (c) hypophysial and hypothalamic cells sensitivity to irradiation is different, according to their respective hormones; and (d) it is necessary a frequent endocrinologic follow-up of patients to detect late hormonal deficiencies.

Abreviaturas utilizadas: TRH, hormônio liberador da tireotrofina; TSH, tireotrofina (hormônio estimulante da tireóide); PRL, prolactina; GnRH, hormônio liberador das gonadotrofinas; GH, hormônio de crescimento; FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante; ITT, hipoglicemia induzida pela insulina; HH, hipotálamo-hipófise; PIF, fator inibidor da prolactina.

As complicações endócrinas após radioterapia da cabeça e do pescoço, independentemente da indicação, eram consideradas eventos relativamente raros 10,11,15,23. Contudo, após a introdução na prática clínica de hormônios hipotalâmicos estimuladores da secreção hormonal hipofisária e com o desenvolvimento de técnicas de radioimunoensaio para dosagens hormonais, várias publicações têm demonstrado que as alterações endócrinas após radioterapia são comuns, embora frequentemente negligenciadas 5,6,9,12,17,23,24. Além disso, o melhor prognóstico de pacientes com neoplasias tem levado a observações mais frequentes das complicações a longo prazo, referentes à terapia utilizada nesses pacientes 8,16. Estas anormalidades hormonais hipofisárias podem ter origem tanto na própria hipófise, quanto no hipotálamo ou, até mesmo, em ambos 1»²². Os adenomas parecem ser mais radiosensíveis que o tecido normal da adeno-hipófise, o mesmo se dando com esta em relação à neuro-hipófise. Quanto às deficiências hormonais, podem ser de um ou mais hormônios 1,12,17,20,23,24. A deficiência na secreção de GH é a primeira a ocorreria tratando-se também da mais frequente, visto ser encontrada na maioria dos pacientes avaliados 5-7,9,12,17,20,^{23,24}. Seguem-se, em frequência, o ACTH, as gonadotrofinas e, por último, a secreção de TSH 17.

O objetivo deste estudo foi avaliar a secreção dos hormônios hipofisários por testes de estímulos entre pacientes tratados de tumores da região HH por cirurgia associada ou não a radioterapia.

PACIENTES E MÉTODOS

Nove pacientes que haviam sido tratados de tumores localizados na região HH, na Unidade de Neurocirurgia do HBDF, foram avaliados com testes de estímulos do eixo HH. O único dos critérios de seleção utilizado foi a localização do tumor previamente tratado, independentemente de sua sintomatologia. Os detalhes clínicos destes pacientes estão contidos na Tabela 1. Todos haviam sido submetidos a uma única craniotomia alta, com exceção do paciente 4, que foi operado 5 vezes de craniofaringioma, tendo a primeira cirurgia ocorrido há 20 anos e em outro serviço. Seis pacientes receberam complementação radioterápica após a cirurgia (Tabela 1); nenhum, porém, havia sido tratado com quimioterapia. Quase nenhum paciente fazia uso de hormonioterapia na época da avaliação. A única exceção tratava-se do paciente 6, que já utilizava dt>AVP (1-desamino-B-arginina vasopressina) antes do seu tratamento, pois revelava diabetes insipidus como forma de apresentação clínica de um germinoma hipotalâmico. Os pacientes 3, 4, 6 e 7 faziam uso de terapia anticonvulsivante à base de fenobarbital e/ou difenil-hidantoína, suspensos somente no dia do teste.

Os pacientes foram enviados ao Laboratório de Endocrinologia da UnB após jejum noturno, sendo os procedimentos iniciados entre 8 e 9 horas da manhã. Realizada a punção venosa na prega antecubital, eles permaneciam em repouso por cerca de 20 minutos. A venoclise era então mantida com solução fisiológica a 0,9%, associada a heparina. Após colher amostra sanguínea para avaliação hormonal basal (tempo 0), eram infundidos em seringas separadas — consecutivamente e em bolo — insulina regular (Bibrás) na dose de 0,1 TJI/Kg de peso, GnRH (HRF, Ayerst) na dose de 100 µg e TRH (Escola Paulista de Medicina) na dose de 200 µg. Todas estas substâncias foram administradas sem diluentes adicionais. Este teste dinâmico combinado de três drogas foi realizado desta maneira, pois a resposta hormonal não diferiria significativamente caso estas fossem ministradas em dias separados 18. **As amostras sanguíneas subsequentes eram colhidas 20, 40, 60 e 80 minutos**

TABELA 1 - RESUMO CLÍNICO DE NOVE PACIENTES AVALIADOS APÓS TRATAMENTO DE TUMOR PARASSELAR

PACIENTES	SEXO	IDADE NA AVALIAÇÃO (anos)	DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO	DOSE RADIOTERAPIA (rads)	TEMPO TRATAMENTO / AVALIAÇÃO (anos)
1 - SRSC	F	37	MENINGIOMA	6000	3
2 - FAS	F	17	CRANIOFARINGIOMA	4000	2
3 - LPS	F	13	CRANIOFARINGIOMA	4000	10
4 - LMR	M	55	CRANIOFARINGIOMA	5000	3-20 *
5 - ECS	M	16	CRANIOFARINGIOMA	NÃO REALIZADA	2
6 - CBS	F	8	GERMINOMA	4000	1
7 - PPA	M	52	CISTO EPIDERMÓIDE	NÃO REALIZADA	6
8 - WXD	M	4	CRANIOFARINGIOMA	NÃO REALIZADA	4 meses
9 - ERF	F	17	CRANIOFARINGIOMA	4000	7
Média ± desvio padrão		24,3 ± 18,8			3,8 ± 3,2

* TEMPO DA ÚLTIMA E PRIMEIRA CIRURGIA

» TEMPO DA ÚLTIMA E PRIMEIRA CIRURGIA após as infusões dos hormônios. O sangue era então centrifugado imediatamente a 3000 rpm durante 10 minutos, sendo o soro por sua vez guardado a 20°C até a época da realização das dosagens hormonais. Estas foram feitas com a técnica de radioimunoensaio com duplo anticorpo, com kit comercial (Med-Dab, São Paulo SP).

Em todos os pacientes ocorreu queda de pelo menos 50% dos níveis de glicemia durante o teste, isto acontecendo em relação aos níveis basais iniciais (tempo 0). A paciente 9 apresentou sinais e sintomas de hipoglicemia, tendo assim sido suspenso seu teste aos 60 minutos.

RESULTADOS

GH — Nenhum paciente apresentou resposta ao estímulo (Fig. 1).

CORTISOLÍ — Quatro pacientes (1, 4, 7 e 9) tinham níveis basais normais; nenhum dos 9 pacientes, porém, respondeu ao estímulo (Fig. 2).

TSH — Todos, com exceção dos pacientes 7 e 8, apresentaram resposta normal ao estímulo com TRH (Fig. 3). A paciente 3 foi a única a apresentar nível basal elevado. Não foi possível realizar as dosagens na paciente 1.

PRL» — Os pacientes 3, 4, 5 e 9 apresentaram níveis basais normais e responderam adequadamente ao estímulo com o TRH (Fig. 4). Já os pacientes 1, 2 e 7 mostraram níveis basais elevados, tendo os dois últimos, assim como os pacientes 6 e 8, suas respostas comprometidas.

FSH — Os pacientes 2, 3, 4 e 5 revelaram níveis basais baixos (Fig. 5) além do fato de, juntamente com os pacientes 6 e 8, não responderem ao estímulo com o GnRH. O paciente 7, apesar de ter nível basal normal, também não respondeu ao estímulo. A paciente 1, em amenorréia secundária, e a paciente 9, com amenorréia primária aos 17 anos, apresentaram níveis de FSH basais normais para a fase folicular, tendo ainda respondido adequadamente ao estímulo.

LH — Os pacientes 4, 6, 7, 8 e 9 apresentavam níveis basais dentro da normalidade para a idade e sexo (Fig. 6) havendo, como o paciente 1, respondido ao estímulo. Os de número 3, 5 e 6 não responderam, porém, ao estímulo.

COMENTÁRIOS

As reações do sistema nervoso central (SNC) à irradiação podem ser classificadas em: agudas, que ocorrem durante o curso da irradiação; precoces, que podem aparecer em poucas semanas ou ainda em 2 a 3 meses após completada a radioterapia; tardias, que tipicamente surgem depois de vários meses e até anos mais tarde 16. Deterioração intelectual, necrose cerebral, metástases extraneurais, oncogê-

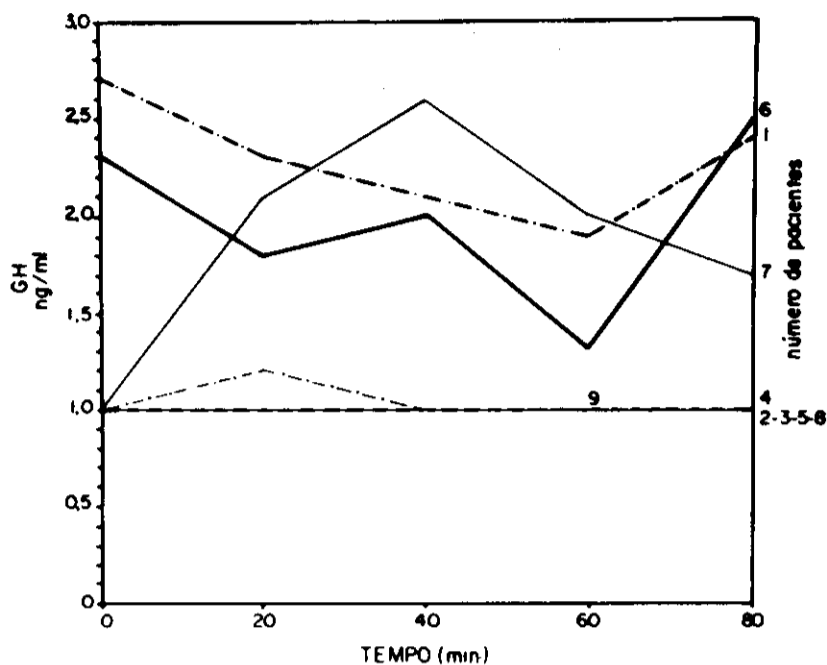


Fig. 1 — Respostas do GH* à injeção EV de insulina regular (0,1 UI/Kg de peso), em 9 pacientes tratados de tumores parasselares. * Valor normal basal < 7 ng/ml. Durante ITT: aumento > 7 ng/ml em qualquer ponto da curva. Média \pm D.P. basal = $1,33 \pm 0,66$ ng/ml; média \pm D.P. pico = $1,52 \pm 0,73$ ng/ml.

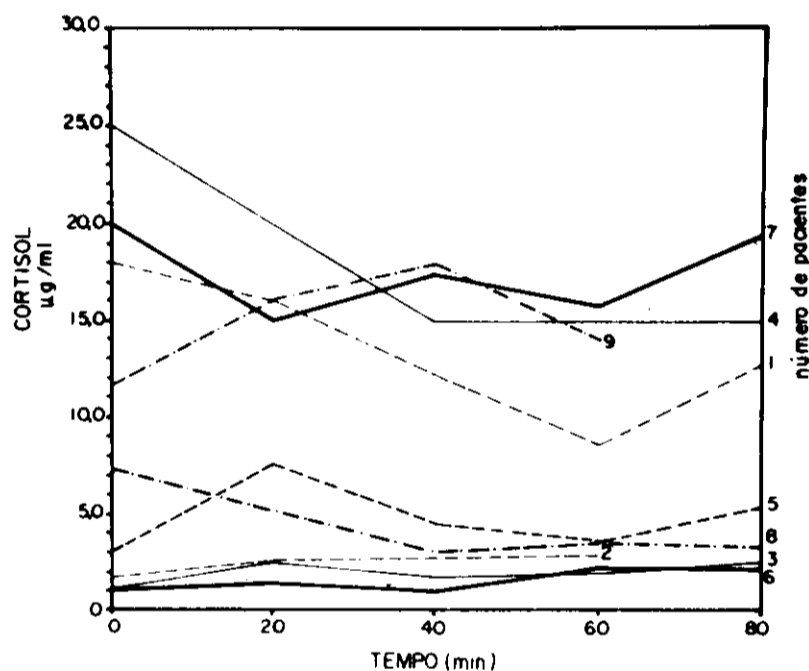


Fig. 2 — Respostas do cortisol* à injeção EV de insulina regular (0,1 UI/Kg de peso), em 9 pacientes tratados de tumores parasselares. * Valor normal às 8 horas: 8 a 25 µg/ml. Durante ITT: aumento > 10 µg/ml acima do nível basal ou um pico > 20 µg/ml. Média \pm D.P. basal = $9,33 \pm 9,65$ µg/ml; média \pm D.P. pico = $9,63 \pm 10,39$ µg/ml.

nese e, ainda, endocrinopatias podem ser complicações do tratamento de neoplasias do SNC»^{16,19}. Estes efeitos a longo prazo têm importantes implicações, alguns sendo, porém, susceptíveis de tratamento e outros podendo inclusive ser prevenidos^{8,11}. Neste aspecto, o acompanhamento endocrinológico constante de pacientes submetidos a terapia para tumores cerebrais, especialmente aqueles submetidos a radioterapia, é de fundamental importância, como demonstrado pelos dados coletados em nossa casuística.

A análise de testes endócrinos dinâmicos tem fornecido informações de que o hipotálamo é mais sensível à radiação que a hipófise^{1, 9,12,15,17,23}. Pacientes com tumor fora do eixo HH^{9,12}, crianças leucémicas⁶ não apresentam déficit na secreção do GH. Finda a radioterapia, o efeito supressivo sobre a secreção do GH pode ser imediato^{6,12} ou de instalação progressiva, estando presente, contudo, em todos pacientes após um ano de terapia⁹. Os pacientes com resposta anormal do GH a estímulos hipotalâmicos, como ITT e arginina, podem apresentar respostas normais ao GHRH, que atua diretamente a nível do somatotrofo hipofisário^{1,3}. Isto sugere que em muitos deles existe deficiência do GHRH endógeno, por lesão hipotalâmica. É possível inclusive que alguns de nossos pacientes pudessem responder ao GHRH com um aumento do GH, como ocorreu em outras casuísticas.^{1,3,17}

O GH é o hormônio mais sensível à presença de alterações hipotalâmicas¹⁷. Alguns pacientes em coma prolongado podem apresentar respostas comprometidas a

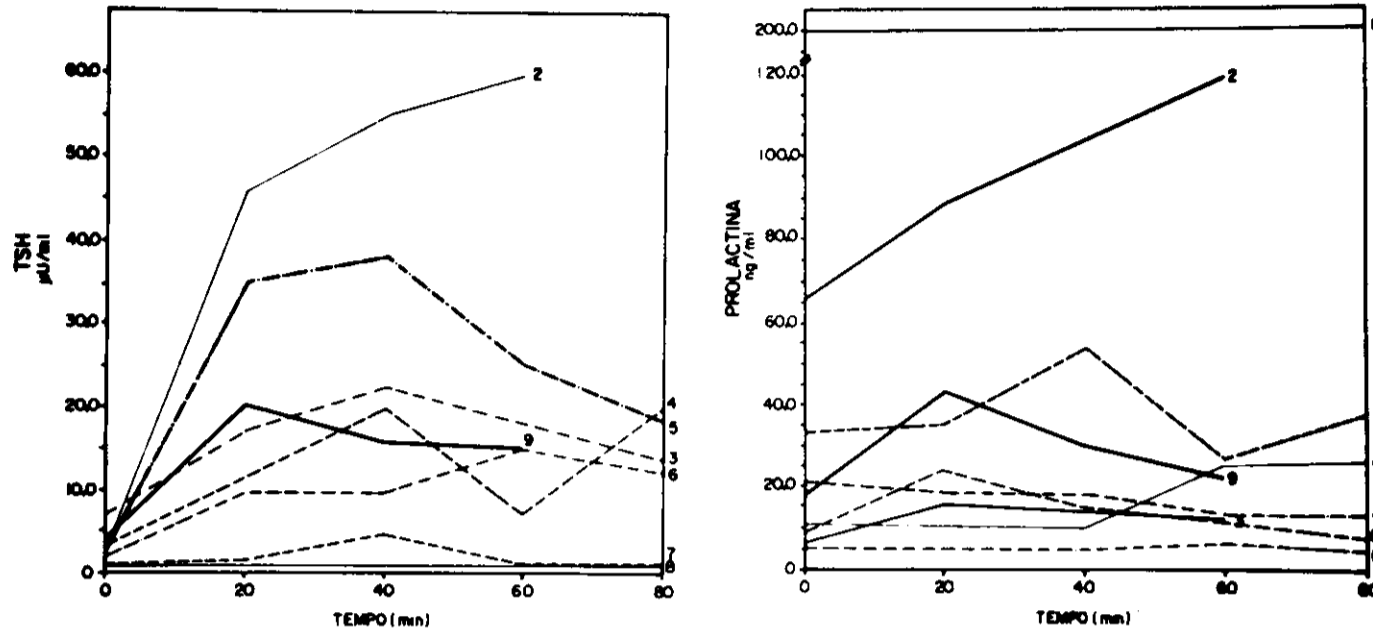


Fig. 3 (à esquerda) — Respostas do TSH* à injeção de 200 µg de TRH, em 9 pacientes tratados de tumores paraselares. * Valor normal basal < 6,0 µg/ml. Resposta normal após TRH: aumento 100% o valor basal, ultrapassando no mínimo 6,0 µg/ml. Média ± D.P. basal 2,87 ± 1,94 µU/ml; média ± D.P. pico = 22,60 ± 18,93 µU/ml.

Fig. 4 (à direita) — Respostas da prolactina* à injeção de 200 µg de TRH, em 9 pacientes tratados de tumores paraselares. * Valor normal basal < 20 µg/ml. Resposta normal ao TRH: aumento > 100% do valor basal. Média ± D.P. basal = 41,03 ± 62,56 ng/ml; média ± D.P. pico = 56,70 ± 63,10 ng/ml.

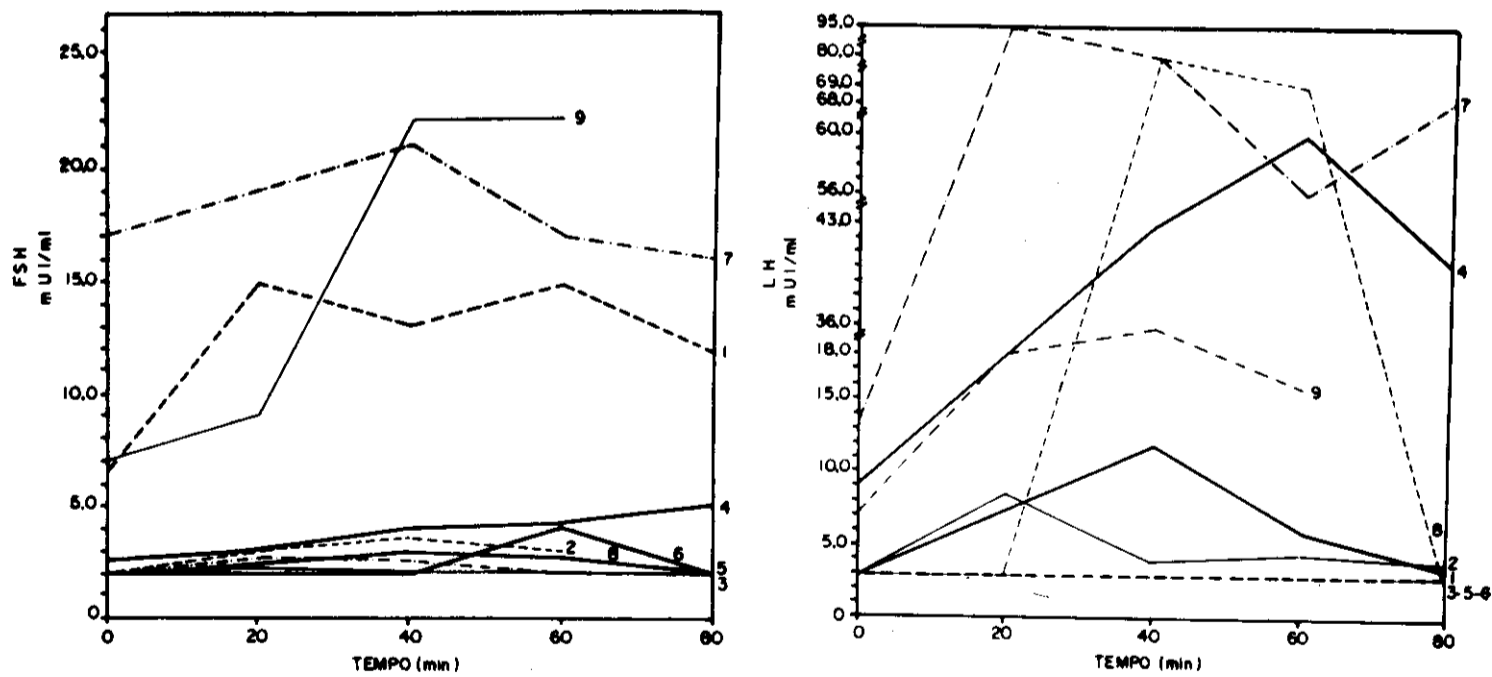


Fig. 5 (à esquerda) — Respostas do FSH* à injeção EV de 100 µg de GnRH, em 9 pacientes tratados de tumores paraselares. * Valor normal basal: 4 a 25 mUI/ml (homem); 4 a 20 mUI/ml (fase folicular); < 5 mUI/ml, criança. Após GnRH: aumento de 50 a 210% em relação nível basal. Média ± D.P. basal = 4,76 ± 5,00 mUI/ml; média ± D.P. pico = 8,56 ± 8,30 mUI/ml.

Fig. 6 (à direita) — Respostas do LH* à injeção EV de 100 µg de GnRH, em 9 pacientes tratados de tumores paraselares. * Valor normal basal: 4 a 25 mUI/ml (homem); 4 a 38 mUI/ml (fase folicular); < 5 mUI/ml (criança). Após GnRH: aumento de 100 a 700% em relação ao nível basal. Média ± D.P. basal 5,32 ± 3,82 mUI/ml; média ± D.P. pico = 33,72 ± 36,28 mUI/ml.

estímulos, embora a secreção dos outros hormônios hipofisários seja normal²². Semelhante observação em relação ao GH foi constatada em paciente com edema cerebral, ocasionado por cetoacidose diabética¹³. A importância fisiológica da secreção do GH no adulto é pouco entendida^{12,17}, mas sua deficiência na criança ocasiona bloqueio no crescimento, qualquer que seja a doença básica para a qual foi dirigida a terapêutica^{5,9,11,12,15,17,19,23}. O tratamento substitutivo pode ser realizado com o próprio GH^{4,20} e, naqueles com lesão isolada do hipotálamo, com o GHRH^{1,3}. No entanto, o GH é mitogênico e pode manter ou acelerar o desenvolvimento de certas leucemias²¹. Até o momento, não existe evidência de que a terapêutica substitutiva com o GH possa ocasionar reincidência tumoral²⁴. De qualquer forma, esta é uma importante questão em aberto, que necessita de melhor esclarecimento.

Alterações na secreção adrenal não são frequentes nos pacientes em que a terapia foi dirigida a tumores cerebrais situados fora do HH^{1,3,7,8,12} ou em pacientes com leucemia⁵. Contudo, quando apresentam tumores selares ou parasselares, a deficiência do ACTH é comum, podendo ser este o segundo hormônio a estar comprometido depois do GH¹⁷. Nossos pacientes, que também apresentavam lesões do HH, confirmaram tais dados. Nenhum deles apresentou resposta normal do cortisol ao ITT, inclusive os 5 pacientes com níveis basais normais.

Em nossa casuística, dois pacientes (7 e 8) apresentaram comprometimento da secreção do TSH, enquanto um outro (3; tinha nível basal aumentado, mas com resposta normal ao estímulo). Estes dados sugerem que a secreção do TSH é aquela que por último e com menor frequência se compromete após tratamento de tumores parasselares, o que vem confirmar alegações de outros autores¹⁷. Esta resistência da secreção do TSH também é encontrada em lesões fora do eixo HH^{1,8,12,19} ou após radioterapia profilática para leucemia⁵. O comprometimento da secreção tireoidiana pode, todavia, ser evento tardio e só se tornar aparente anos mais tarde^{8,11}. Se a radioterapia é dirigida à coluna cervical e, conseqüentemente, à tireóide para terapêutica complementar em alguns tipos de tumores, correm estes pacientes até risco de desenvolver hipotireoidismo primário^{7,10,11,15}.

A presença de hiperprolactinemia em alguns destes pacientes é um dado adicional de que o hipotálamo pode estar comprometido. O controle da secreção de PRL é exercido através de um tono inibitório. Qualquer comprometimento da secreção de dopamina e do PIF hipotalâmicos ocasiona liberação de PRL pela hipófise. Em nossa casuística, dois pacientes (1 e 2) submetidos a radioterapia e um (7) tratado somente com cirurgia apresentavam hiperprolactinemia. A resposta normal ao estímulo, observada na metade dos pacientes, demonstrou que os lactotrofos hipofisários estavam íntegros nesses casos. Quando a terapêutica é dirigida a lesão fora do eixo HH, verifica-se que a secreção da PRL geralmente não se altera^{1,8,12}, apesar de alguns autores descreverem PRL basal aumentada em todos os seus pacientes²⁰. Quando a lesão compromete, no entanto, o eixo HH, encontramos PRL elevada em grande parte dos pacientes. Parece que este fenômeno é transitório, ocorrendo normalização cerca de 5 a 6 anos após a terapia¹⁷. Não há explicação para este fato, pois a deficiência de GH parece ser definitiva¹⁷, consistindo isto, portanto, num contraste.

As secreções do LH e FSH encontram-se alteradas nos tumores selares e parasselares¹⁷, após irradiação profilática para leucemia⁵ e em tumores extrasselares¹². Nossa casuística demonstra uma discrepância no comprometimento da secreção do FSH em relação ao LH. Outros, em estudos longitudinais já demonstraram, porém, que a secreção do FSH apresenta comprometimento mais precoce após radioterapia que o do LH¹⁴. Isto é surpreendente, desde que o controle hipotalâmico é aceito como sendo devido a um único fator liberador (GnRH) e à secreção na mesma célula hipofisária. O fato de muitos pacientes não responderem com aumento do LH ao estímulo do clomifeno mas, sim, com resposta normal ao GnRH, é evidência adicional de que a lesão hipotalâmica é importante¹².

O acompanhamento desses pacientes tem demonstrado que o déficit hormonal, quando se instala, é irreversível^{9,17}. Em nossos casos, todos os pacientes apresentaram déficits de GH em uma avaliação a longo prazo após a terapêutica dirigida ao tumor, o que sugere ser definitivo o distúrbio hormonal. Em alguns deles, foram feitas tentativas de suspender a reposição dos outros hormônios, havendo em todos, porém, necessidade de se retornar à terapia substitutiva.

Concluimos que a secreção do GH e a do cortisol estiveram sempre comprometidas, seguidas pelo FSH, LH e TSH, confirmando-se, pois, os dados da literatura. O hipotálamo e/ou hipófise podem estar lesados e a sensibilidade das células hipofisárias e hipotalâmicas à irradiação é diferente de acordo com os hormônios que produzem. Finalmente, é necessário o acompanhamento frequente dos pacientes, a fim de detectar déficits hormonais tardios.

Agradecimentos — Aos senhores Quintino Lopes do Nascimento e João Eleutério Sobrinho, pelo apoio técnico indispensável.

Concluimos que a secreção do GH e a do Cortisol estiveram sempre comprometidas, seguidas pelo FSH, LH e TSH, confirmando-se, pois, os dados da literatura. O hipotálamo e/ou hipófise podem estar lesados e a sensibilidade das células hipofisárias e hipotalâmicas à irradiação é diferente de acordo com os hormônios que produzem. Finalmente, é necessário o acompanhamento frequente dos pacientes, a fim de detectar déficits hormonais tardios.

Agradecimentos — Aos senhores Quintino Lopes do Nascimento e João Eleutério Sobrinho, pelo apoio técnico indispensável.

REFERÊNCIAS

1. Ahmed SR, Shalet SM. Hypothalamic growth hormone releasing factor deficiency following cranial irradiation. *Clin Endocrinol* 1984, 21:483.
2. Arslanian SA, Becker DJ, Lee PA, Drash AL, Foley TP. Growth hormone therapy and tumour recurrence: findings in children with brain neoplasms and hypopituitarism. *Am J Dis Child* 1985, 139:347.
3. Blacklay A, Grossman A, Ross RJM, Savage MO, Davies PSW, Plowman PN, Coy DH, Besser GM. Cranial irradiation for cerebral and nasopharyngeal tumours in children: evidence for the production of hypothalamic defect in growth hormone release. *J Endocr* 1986, 108:25.
4. Clayton PE. Does GH cause relapse of brain tumours? *Lancet* 1987, 1:711.
5. Costin G. Effects of low-dose cranial radiation on growth hormone secretory dynamics and hypothalamic-pituitary function. *Am J Dis Child* 1988, 142:847.
6. Papavasiliou C, Zannos ML. Irradiation of the head: immediate effect on GH secretion in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1977, 44:791.
7. Dickinson WP, Berry DH, Dickinson L, Irvin M, Schedewie H, Fiser RH, Elders MJ. Differential effects of cranial radiation on GH response to arginine and insulin infusion. *J Pediatr* 1978, 92:754.
8. Duffner PK, Cohen ME, Thomas PRM, Lansky SB. The long-term effects of cranial irradiation on the central nervous system. *Cancer* 1985, 56:1841.
9. Duffner PK, Cohen ME, Voorhess ML, MacGillivray MH, Brecher ML, Panahon AJ, Gilani BB. Long-term effects of cranial irradiation on endocrine function in children with brain tumours: a prospective study. *Cancer* 1985, 56 : 2189.
10. Frier BM, Corral RJM. Symptomatic hypothalamic hypopituitarism following radiotherapy. *Posgrad Med J* 1979, 55:812.
11. Fuks Z, Glatstein E, Marsa GW, Bagshaw MA, Kaplan HS. Longterm effects of external radiation on the pituitary and thyreoid glands. *Cancer* 1976, 37:1152.
12. Harrop JS, Davies TJ, Capra LG, Marks V. Hypothalamic-pituitary function following successful treatment of intracranial tumours. *Clin Endocrinol* 1976, 5:313.
13. Keller RJ, Wolfsdorf J. Isolated GH deficiency after cerebral edema complicating diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1987, 316:857.
14. Lam KSL, Tse VKC, Wang C, Yeung RTT, Ma JTC, o JHC. Early effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 64 : 418.
15. Larkins RG, Martin FIR. Hypopituitarism after extracranial irradiation: evidence for hypothalamic origen. *Br M J* 1973, 1:152.
16. Leibel SA, Sheline GE. Radiation therapy for neoplasms of the brain. *J Neurosurg* 1987, 66:1.
17. Littlely MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Applegate G, Sutton ML. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med* 1989, 70:145.
18. Lufkin EG, Kao PC, Fallon WN, Mangan MA. Combined testing of anterior pituitary gland with insulin, thyrotropin-releasing hormone, and luteinizing hormone-releasing hormone. *Am J Med* 1983, 75:471.
19. Mechanick JJ, Hochberg FH, La Rocque A. Hypothalamic dysfunction following whole-- brain irradiation. *J Neurosurg* 1986, 65 : 490.
20. Richards GE, Wara WM, Grumback MM, Kaplan SL, Sheline GE, Conte FA. Delayed onset of hypopituitarism: sequelae of therapeutic irradiation of central nervous system, eye, and ear tumours. *J Pediatr* 1976, 89:553.
21. Rogers PC, Komp D, Rogol A, Sabio H. Possible effects of GH on development of
22. ~~Seale J, Pophalashin L, Leuk G, da E B, da L, Jr, et al. 1977, 21:566.~~ *Endocrinol* 1977, 107:635.

23. Samaan NA, Bakdash MM, Caderao JB, Cangir A, Jesse RH Jr, Ballantyne AJ. Hypopituitarism after external irradiation: evidence for the hypothalamic and pituitary origin. *Ann Intern Med* 1975, 83:771.
24. Shalet SM, Beardwell CG, MacFarlane IA, Jones PHM, Pearson D. Endocrine morbidity in adults treated with cerebral irradiation for brain tumours during childhood. *Acta Endocrinol* 1977, 84:673.
25. Snyder PJ, Jacobs LS, Rabello MM, Sterling FH, Shore RN, Utiger RD, Daughday WH. Diagnostic value of thyrotropin-releasing hormone in pituitary and hypothalamic diseases: assesment of thyrotrophin and prolactin secretion in 100 patients. *Ann Intern Med* 1974, 81:751.
26. Woodruff KH, Lyman JT, Lawrence JH, Tobitas CA, Born JL, Fabrikant JI. Delayed sequelae of pituitary irradiation. *Hum Pathol* 1984. 15:48.