Artículo

Apoplejía hipofisaria: una revisión bibliográfica

Pituitary apoplexy: a literature review

Autores

Dr. José Daniel Benavides Villalobos,
Dra. Liseth Gabriela Delgado Castro,
Dra. Ericka Lanzoni Ortiz.

Médicos generales egresados de la Universidad de Costa Rica

Correspondencia a: Dr. José Daniel Benavides Villalobos
Correo electrónico: jdbvillalobos@gmail.com

Resumen

La apoplejía hipofisaria es un síndrome raro, que ocurre a causa de una hemorragia o infarto, usualmente en un tumor pituitario, y se caracteriza por la aparición súbita de cefalea, alteraciones visuales, alteración de la consciencia y deficiencias hormonales; que puede conllevar importante morbilidad sin un manejo oportuno. Puede ser espontáneo o ser causada por factores precipitantes como procedimientos quirúrgicos mayores, terapia de anticoagulación y pruebas dinámicas endocrinológicas. El diagnóstico combina clínica y estudios de imagen, puede utilizarse tomografía computarizada (TC), aunque el de elección es la resonancia magnética (RM). Constituye una emergencia médica, por lo que para preservar la vida del paciente se debe administrar hidrocortisona de forma rápida, y según la gravedad de los síntomas de debe optar por tratamiento quirúrgico descompresor.

Palabras clave

Apoplejía Hipofisaria, Adenoma, Hipopituitarismo, Cefalea.

Abstract

The pituitary apoplexy is a rare syndrome that usually occurs in a pituitary tumor due to hemorrhage or infarction. Sudden and intense headache, visual impairments, altered state of consciousness, and hormonal deficiencies are its main characteristics. The syndrome may occur spontaneously, but can also be triggered by surgical procedures, anticoagulant therapy, or by pituitary stimulation. The diagnosis combines clinical presentation and radiological imaging, such as Computed Tomography (CT) scan or Magnetic Resonance Imaging (MRI), which is the preferred radiological test. This entity is a medical emergency; thus the morbidity and mortality can increase if prompt

initial management with corticosteroid therapy is not administered. If the patient's clinical state requires, surgical decompression procedures might be necessary.

Key words

Pituitary Apoplexy, Adenoma, Hypopituitarism, Headache.

Introducción

La apoplejía hipofisaria (AH) es un síndrome clínico de presentación aguda, que tiene un importante potencial de mortalidad si no se maneja de forma temprana (1). Consiste en un fenómeno isquémico o hemorrágico, que se produce frecuentemente como una complicación de un adenoma hipofisario (2,3).

Esta patología se definió por primera vez en 1950 por Brougham, Heusner y Adams bajo el nombre de apoplejía pituitaria; quienes describieron el caso de 5 pacientes con clínica neurológica posterior a una hemorragia o infarto de la hipófisis, y lo atribuyeron a un flujo sanguíneo deficiente para el tamaño del tumor (4). A pesar de esto, realmente fue Pearce Bailey en 1898 el que recolectó los datos clínicos y de autopsia por primera vez en un paciente acromegálico con un adenoma hipofisario que sangró (1,4).

Dentro de sus características epidemiológicas, se menciona que es una entidad infrecuente. Presenta una prevalencia de 6,2 casos por cada 100 000 habitantes y una incidencia de 0,17 casos por cada 100 000 habitantes por año (4,5). En diversos estudios se ha establecido que entre un 2-12% de los pacientes que portan un adenoma hipofisario de cualquier tipo presentarán una apoplejía en el curso de la evolución. Además, únicamente un 20-25% de los pacientes conocen que presentan el tumor (4,6). La edad en la que se presenta con mayor frecuencia es entre los 50 y 60 años, y es ligeramente más frecuente en varones (5).

La AH se clasifica en aguda y subaguda (3). La

aguda se caracteriza por una aparición en 24-48 horas, y constituye una emergencia endocrinológica (4). La subaguda presenta una evolución más insidiosa, y es más común que la forma aguda (2).

El objetivo del presente artículo es describir los aspectos de la fisiopatología, etiología y manifestaciones clínicas de la AH. Y, además, detallar la evaluación diagnóstica, tratamiento y pronóstico de esta entidad considerada dentro del grupo de enfermedades raras.

Método

La recolección de la información se realizó mediante una revisión descriptiva del tema con base en 17 artículos, utilizando las bases de datos PubMed, Clinical Key, Science Direct, Springer y Google Scholar. De estos documentos, 15 se encuentran en el idioma inglés y 2 en español, publicados entre los años 2015 al 2019. Se utilizaron los términos “pituitary apoplexy”, “hypopituitarism”, “pituitary adenoma”, “management”. La búsqueda se enfocó en la información más actualizada y en los artículos que tuvieran mayor relevancia y vigencia con el contenido a exponer en este trabajo.

Fisiopatología

El mecanismo fisiopatológico de la AH aún no se conoce, pero existen diversas teorías que explican su origen: la oclusión vascular por crecimiento tumoral, la reducción de flujo sanguíneo y la formación de vasos sanguíneos anormales. Es importante destacar que, en la mayoría de los casos, existe un tumor hipofisario preexistente (7, 8).

La glándula hipofisaria se encuentra vascularizada por el sistema portal hipofisario. A este sistema también contribuyen las arterias hipofisarias superiores (en la hipófisis anterior) y arterias hipofisarias inferiores (en la hipófisis posterior), las cuales son originarias de ramas de la arteria carótida interna. Los tumores

hipofisarios suelen tener un alto requerimiento energético, pero un menor aporte sanguíneo comparado con la hipófisis sin alteraciones. Esto se debe a que su angiogénesis se encuentra disminuida y los vasos sanguíneos neoformados tienden a la ruptura por ser inmaduros. Estos vasos anormales provocan hemorragias y un desbalance entre la oferta y demanda. Adicionalmente, la tasa de crecimiento tumoral es mayor a su capacidad de angiogénesis, y además, el aumento del volumen provoca la compresión de los vasos hipofisarios superiores contra la silla turca. (1, 3, 7, 8, 9).

Las células tumorales hipofisarias son sensibles a la privación energética, por lo que cualquier cambio que afecte al aporte sanguíneo o el aporte de glucosa provocaría un fenómeno apoplótico. Se han descrito cuatro mecanismos desencadenantes en la literatura, los cuales se detallan a continuación:

- Disminución del flujo sanguíneo: se observa en cirugías cardíacas, ortopédicas, angiografía cerebral, radioterapia y anestesia intradural.
- Aumento del flujo sanguíneo: desencadenado por actividad física o hipertensión sistémica.
- Estimulación hipofisaria: durante pruebas de provocación hipofisaria por uso de análogos de GnRH, GHRH, insulina y TSH.
- Debido a coagulopatías: ante la presencia de trombocitopenia o estados anticoagulantes (1, 3, 7, 9).

Etiología

La AH se debe a un crecimiento rápido de un adenoma hipofisario, que, debido a un proceso isquémico o hemorrágico, sufre necrosis. Puede ser espontáneo o secundario a una causa subyacente (la cual se encuentra únicamente en un 10-40% de los casos). Se describen como causas: la angiografía cerebral, la cirugía ortopédica, la cirugía cardiotorácica y el trauma de cabeza cerrado. Se cree que la hipotensión,

las altas tasas de recambio de fluidos y la liberación de micro émbolos explican el origen de la AH. También, se ha descrito su aparición debido a pruebas endocrinológicas dinámicas como la prueba con insulina, TRH, GHRH y GnRH; en pacientes anticoagulados, incluso en pacientes en tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales; y en pacientes con desórdenes hemorrágicos.

Otros estudios reportan como causa los procesos infecciosos, específicamente la gastroenteritis por Salmonella; condiciones como la ventilación mecánica y la trombocitopenia inducida por heparina. Por último, se describen como factores de riesgo la diabetes mellitus y la hipertensión arterial (7, 10, 11).

Actualmente, se estudia la relación que guarda el subtipo de adenoma y su tamaño con la AH. De hecho, los macroadenomas desarrollan AH con mayor frecuencia. Y se demostró que los adenomas no funcionantes son el subtipo que guarda mayor relación. Sin embargo, se discute que esto puede tratarse de un sesgo, porque este tipo de adenoma suele ser asintomático, por lo que se detecta en estadios más avanzados. Otros tipos de adenomas asociados a AH corresponden a prolactinomas, adenomas secretores de GH y adenomas secretores de ACTH (7, 11).

Finalmente, cabe destacar que los tumores metastásicos a la glándula hipófisis constituyen una causa rara de AH; algunas neoplasias reportadas incluyen: adenocarcinoma prostático, cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma renal, adenocarcinoma de endometrio y malignidades hematológicas. De igual forma, se puede producir AH en el contexto de lesiones espacio ocupantes de la región selar como el craneofaringioma, quistes coloides, quistes epidermoides o quistes de Rathke (11).

Presentación clínica

La presentación clínica de la apoplejía hipofisaria es variable, depende en gran medida de la extensión del proceso de necrosis y del edema (7). Se describe una tríada clásica de síntomas que incluye: cefalea, alteraciones visuales e hipofunción hipofisaria (10). Para facilitar su comprensión, en este apartado se dividen los síntomas en 3 grandes grupos: síntomas neurológicos, síntomas oftalmológicos y síntomas endocrinológicos.

Síntomas neurológicos:

La cefalea es el síntoma más común de AH, de hecho, suele ser la presentación inicial y motivo de referencia hospitalaria, ya que se encuentra presente en más de un 80% de los pacientes. Se caracteriza como una cefalea súbita y severa de localización retroorbitaria, que usualmente el paciente describe como la peor cefalea de la vida. Sin embargo, también puede presentarse de manera bifrontal o como un dolor difuso (7, 10, 11).

Entre otros signos y síntomas neurológicos se encuentran: fotofobia, náuseas, vómitos, meningismo, y en algunas ocasiones, fiebre. De igual forma, el estado de consciencia se puede ver afectado en diversos grados: desde letargo y estupor hasta estado de coma. Se ha reportado la presencia de déficits neurológicos focales, debido a la compresión de la arteria carótida interna contra las apófisis clinoides. Consecuentemente, se da isquemia de los territorios distales; por lo que se puede observar hemiparesia, disfasia o síndromes piramidales, pero esto se produce de forma inusual (7).

Síntomas oftalmológicos:

Las alteraciones visuales se presentan en más de un 50% de los pacientes. Se deben a la compresión de estructuras vecinas, principalmente el quiasma óptico o los nervios ópticos. Se presentan con distintas formas de afectación de los campos visuales, de las cuales la hemianopsia bitemporal es la más común,

pero también podrían presentarse con cuadrantopsia superior. Adicionalmente, la AH se presenta como disminución de la agudeza visual, o como pérdida de la visión; que puede ser súbita o progresiva, y unilateral o bilateral (7, 11).

La oftalmoplejía puede abarcar la afectación del III, IV o VI par craneal. Es bastante frecuente, pues afecta hasta un 52% de los pacientes en un compilado de estudios. La parálisis más reportada corresponde a la del III par craneal, y se presenta con los hallazgos de ptosis palpebral, desviación ocular en aducción y midriasis; en segundo lugar, se encuentra la parálisis del VI par craneal, pero cabe destacar que ambos nervios pueden estar afectados. La oftalmoplejía se explica por varias razones: compresión directa del seno cavernoso por la masa, por la presencia de un hematoma, o por un aumento en la presión en la región hipofisaria (7, 10).

Síntomas endocrinológicos:

Dentro de este grupo de síntomas, los más frecuentes y preocupantes son los provocados por la reducción de corticotropina, que consecuentemente lleva a un déficit de cortisol. Esto desencadena una crisis Addisoniana, en la que se presenta hipotensión, letargia, fiebre, hipoglucemia, shock circulatorio y eventualmente puede desencadenar la muerte. Además, se describe la presencia de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética el cual se presenta con hiponatremia (7, 11).

Se pueden desarrollar otros signos y síntomas que orientan hacia panhipopituitarismo, entre los cuales se encuentran: mixedema, fatiga, disminución del deseo sexual, disfunción eréctil, amenorrea, pérdida del vello corporal e infertilidad. También pueden observarse hallazgos específicos del tumor hipofisario subyacente, por ejemplo: galactorrea, amenorrea, síndrome acromegálico o síndrome de Cushing (11).

Evaluación diagnóstica

El diagnóstico de apoplejía hipofisaria se basa en la combinación de las manifestaciones clínicas con la detección de un adenoma hipofisiario (7). Sin embargo, las manifestaciones clínicas de esta patología son similares a otras condiciones neurológicas, por lo que es frecuente que ocurran errores o retraso en el diagnóstico (12). En efecto, se requiere de una alta sospecha clínica para realizar el diagnóstico en pacientes que no tienen historia previa de adenoma hipofisiario (8).

Para realizar el diagnóstico, es necesario obtener un estudio de imagen. Los dos métodos de imágenes fundamentales corresponden a la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) (11).

Se tiene una mayor disponibilidad de la TC en los centros hospitalarios, pero es menos sensible para el diagnóstico de lesiones hipofisarias que la RM. Aun así, la TC continúa siendo el primer estudio que se realiza en los pacientes con cefalea que se presenten con criterios de severidad. En el caso de presentarse un proceso hemorrágico se observan áreas hiperdensas parcheadas o confluentes en la glándula pituitaria; mientras que los procesos isquémicos cursan con hallazgos más inespecíficos (7, 8, 11).

La RM se considera el estudio de imagen de elección. Es capaz de demostrar la presencia de áreas de hemorragia o necrosis, y permite detectar la afectación de estructuras circundantes como el quiasma óptico, el seno cavernoso y el hipotálamo. En la secuencia T1 clásicamente se observa un patrón alternante con presencia de áreas de hiperintensidad, junto con áreas de hipointensidad. Otro signo que puede observarse en la RM es el engrosamiento de la mucosa del seno esfenoidal, y este correlaciona con mal pronóstico neurológico y endocrinológico. Por su parte, en los eventos isquémicos es de utilidad la evaluación de la secuencia DWI, esta puede detectar cambios incluso minutos después de la oclusión (7).

Dentro de los estudios de laboratorio es mandatorio que se envíe un análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), para realizar diagnóstico diferencial con entidades como infecciones del sistema nervioso central (SNC) o hemorragia subaracnoidea. Se debe evaluar la celularidad y los parámetros bioquímicos, y también puede considerarse el cultivo del LCR. Conjuntamente, se debe estudiar el estado hidroelectrolítico del paciente, prestando especial atención a casos de hiponatremia (7, 11). Finalmente, se requiere de una evaluación hormonal para diagnosticar la presencia de adenomas hipofisarios secretores como la prolactinoma, somatotropinoma, corticotropinoma o la presencia de hipopituitarismo (8).

Terapéutica Manejo médico

El tratamiento inicial es conservador. Se basa en la monitorización de los signos vitales, el estado neurológico, el balance de fluidos, el gasto urinario y los niveles de sodio. Cuando el paciente se presente con vómitos, náuseas, estado de consciencia alterado o con valores de sodio menores a 125 mEq/L debe procederse a realizar la corrección de este trastorno hidroelectrolítico. A nivel de un servicio de emergencias, ante la sospecha se debe dar tratamiento de forma inmediata, y se debe proporcionar estabilidad hemodinámica mediante medidas de soporte (10, 13, 14).

En caso de presentarse un paciente con inestabilidad hemodinámica, alteración del estado de consciencia o reducción en la agudeza visual, se debe empezar tratamiento esteroideo empírico. En adultos se da un bolo de 100 mg intramusculares (IM) o 100-200 mg intravenoso (IV) de hidrocortisona. Se continúa con dosis de 50-100 mg IM cada 6 horas o 2-3 mg IV en infusión continua, durante las primeras 48 horas. Una vez pasadas las primeras 48 horas, se procede a dar tratamiento oral. En caso de presentarse hipotiroidismo o diabetes insípida de forma concomitante, se trata con levotiroxina

y desmopresina respectivamente. Se debe tener en cuenta que el tratamiento del hipotiroidismo se debe dar al menos 24 horas posterior al tratamiento con corticoides, ya que si se hace antes se puede provocar al paciente una insuficiencia suprarrenal (10, 13, 14).

Una vez que el paciente se encuentre estable, se evalúa la necesidad de llevar a cabo una intervención quirúrgica. Los pacientes que se presentan sin alteraciones visuales, o con déficit visual leve o diplopía incompleta, se pueden manejar solamente con tratamiento médico. Esto debido a que pueden recuperarse sin presentar secuelas. Cuando se da egreso hospitalario, se debe dar seguimiento en consulta externa en endocrinología y neurocirugía. Se recomiendan exámenes de función visual e hipofisaria entre las 4-6 semanas posteriores al alta, y seguimiento cada 6 a 12 meses para valorar la progresión o recurrencia del tumor. De igual forma, se debe mantener una adecuada terapia de reemplazo hormonal, ya que hasta un 25% de los pacientes con manejo médico y un 34% de los pacientes con tratamiento quirúrgico lo requieren (2, 12, 13, 14, 15).

Manejo quirúrgico

Se recomienda que los pacientes que van a ser sometidos a tratamiento quirúrgico se encuentren en condición estable antes del procedimiento. Usualmente, los pacientes a los que se les interviene quirúrgicamente son aquellos que presentan deterioro en la agudeza visual importante, trastornos persistentes en el campo visual y deterioro de la conciencia. La cirugía consiste en la resección del tumor. La endoscopia transesfenoidal ha demostrado ser una técnica efectiva y segura por su baja morbilidad. Algunos de los síntomas que mejoran posterior a la intervención incluyen cefalea, recuperación del campo y agudeza visual, resolución o disminución de la oftalmoparesia, e incluso mejoramiento del funcionamiento hipofisario. A pesar de que aún

no se ha descrito el tiempo de recuperación de la sintomatología en estos pacientes, se ha demostrado que, si se realiza el procedimiento en la primera semana posterior al diagnóstico, la mejoría en la agudeza visual y en trastornos del campo visual son mayores (1, 2, 12, 13, 14, 16).

Los pacientes, luego del tratamiento quirúrgico deben ser observados para evaluar posibles complicaciones postoperatorias. La recuperación del estado de consciencia es notable posterior a la resección quirúrgica. Sin embargo, la resolución de los síntomas oftalmológicos, neurológicos y endocrinos es muy variable, en algunos casos no se logra una resolución completa a pesar de su intervención. Se debe realizar un control de imagen postoperatoria para evaluar si la resección fue total (sin datos de residuos tumorales), subtotal (si se resecó más del 90% pero menos del 100%), o resección parcial (si se resecó menos del 90% del tumor) (1, 13).

Pronóstico

El resultado suele ser positivo con manejo quirúrgico o conservador. En un estudio, el pronóstico neurológico a medio plazo no mostró diferencias significativas entre el grupo isquémico y el grupo hemorrágico (17). En la mayoría de los casos, no es necesario un tratamiento adicional, ya que los tumores generalmente disminuyen e incluso desaparecen sin intervención quirúrgica (2). La recuperación neurológica se describe como satisfactoria, sin embargo, la función hipofisaria se ha visto que se recupera pobremente o no se recupera. Debido a esto pacientes suelen requerir controles endocrinológicos y reemplazo hormonal de por vida (3). Se ha documentado que las hemorragias y las recurrencias tumorales se presentan de un 6 a un 11% de los pacientes, y son independientes de si se brindó manejo médico o con cirugía (3, 17).

Conclusión

La AH corresponde a un síndrome clínico agudo, producido como consecuencia de la isquemia o de la hemorragia de un tumor hipofisario. Se trata de una entidad rara, con manifestaciones clínicas variables de carácter neurológico, oftalmológico o endocrinológico. Su identificación y estudio es de suma importancia, ya que el diagnóstico temprano influye en la morbimortalidad de los pacientes, y sus consecuencias podrían resultar fatales. Ante su sospecha debe tratarse de forma inmediata.

Referencias

1. Orrego A, Jácome A. Diagnóstico y manejo de la apoplejía hipofisaria. *Rev Colomb Endocr, diab y metab.* 2018;6 (3):188-193
2. Capatina C, Inder W, Karavitaki N, Wass JAH. Management of endocrine disease: Pituitary tumour apoplexy. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(5):R179–90.
3. Wildemberg LE, Glezer A, Bronstein MD, Gadelha MR. Apoplexy in nonfunctioning pituitary adenomas. *Pituitary.* 2018;21(2):138–44.
4. Robles E, Mendoza JA, Bartolomé JL, Leal L, Carrasco I. Apoplejía hipofisaria, presentación de dos casos clínicos y revisión del tema. *Rev Cuba Endocrinol.* 2017; 28(3):1-13.
5. Giritharan S, Gnanalingham K, Kearney T. Pituitary apoplexy-bespoke patient management allows good Clinical outcome. *Clin Endocrinol.* 2016; 0:1–8.
6. Giammattei L, Mantovani G, Carrabba G, Ferrero S, Di Cristofori A, Verrua E et al. Pituitary apoplexy: considerations on a single center experience and review of the literature. *J Endocrinol Invest.* 2016 Jul 1;39(7):739-746.
7. Briet C, Salenave S, Bonneville JF, Laws ER, Chanson P. Pituitary apoplexy. *Endocr Rev.* 2015;36(6):622–45.
8. Glezer A, Bronstein MD. Pituitary apoplexy: Pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59(3):259–64.
9. Albani A, Ferraù F, Angileri FF, Esposito F, Granata F, Ferreri F, et al. Multidisciplinary Management of Pituitary Apoplexy. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1-7.
10. Barkhoudarian G, Kelly DF. Pituitary Apoplexy. *Neurosurg Clin N Am.* 2019;30(4):457–63.
11. Pyrgelis ES, Mavridis I, Meliou M. Presenting Symptoms of Pituitary Apoplexy. *J Neurol Surg A.* 2018 Jan; 79(1):52-59.
12. Ricciuti R, Nocchi N, Arnaldi G, Polonara G, Luzzi M. Pituitary Adenoma Apoplexy: Review of Personal Series. *Asian J Neurosurg.* 2018;13(2):29682044.
13. Almeida JP, Sanchez MM, Karekezi C, Warsi N, Fernández-Gajardo R, Panwar J, et al. Pituitary Apoplexy: Results of Surgical and Conservative Management Clinical Series and Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2019;130:e988–99.
14. Baldeweg SE, Vanderpump M, Drake W, Reddy N, Markey A, Plant GT, et al. Emergency management of pituitary apoplexy in adult patients. *Endocr Connect.* 2016;5(5):G12–5.
15. Grzywotz A, Kleist B, Möller LC, Hans VH, Görlicke S, Sure U, et al. Pituitary apoplexy – A single center retrospective study from the neurosurgical perspective and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017; 163(September):39–45.

16. Zaidi HA, Cote DJ, Burke WT, Castlen JP, Bi WL, Laws ER, et al. Time Course of Symptomatic Recovery After Endoscopic Transphenoidal Surgery for Pituitary Adenoma Apoplexy in the Modern Era. *World Neurosurg.* 2016;96:434–9.
17. Ogawa Y, Niizuma K, Mugikura S, Tominaga T. Ischemic pituitary adenoma apoplexy-Clinical appearance and prognosis after surgical intervention. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016; 148:142–146.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores niegan presentar algún conflicto de interés para la elaboración de este artículo.