

Apoplejía pituitaria. Revisión del tema

R. Serramito-García*,**; A. García-Allut*,**; A.N. Arcos-Algaba**, D. Castro-Bouzas**, J.M. Santín-Amo** y M. Gelabert-González**

Sección de Cirugía Hipofisaria* del Servicio de Neurocirugía**. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela.

Resumen

La apoplejía pituitaria es un síndrome caracterizado por una necrosis o hemorragia en el seno de un tumor hipofisario. Clínicamente cursa con cefalea repentina, signos de irritación meníngea, alteraciones en la agudeza visual, incluso ceguera y en ocasiones disminución del nivel de conciencia. Para el diagnóstico es fundamental la realización de pruebas radiológicas, siendo la de elección la resonancia magnética. El tratamiento consiste en la descompresión quirúrgica sellar transfenoidal urgente y terapia sustitutiva con altas dosis de corticoides.

PALABRAS CLAVE: Apoplejía pituitaria. Cirugía transfenoidal. Hemorragia. Factores precipitantes.

Pituitary apoplexy. A review

Summary

Pituitary apoplexy constitutes a syndrome that is characterized by the ischemic infarction or hemorrhage into a pituitary tumour. Clinically the patient develops sudden headache, meningismus, visual disturbances, even blindness, and occasionally decrease in level of consciousness. To diagnose it is basic to perform a cerebral MRI. Treatment consists in urgent sellar decompression by transsphenoidal surgery and substitute therapy with steroids.

KEY WORDS: Pituitary apoplexy. Transsphenoidal surgery. Hemorrhage. Precipitating factors.

Introducción

La apoplejía pituitaria es un síndrome agudo potencialmente fatal provocado por la necrosis o hemorragia de un tumor hipofisario. El término “apoplejía pituitaria”, por

definición, se aplica solamente si los signos de compresión de las estructuras perisellares o la sintomatología derivada de la irritación meníngea se instaura después de un infarto o una hemorragia hipofisaria. Se trata de una definición más clínica que patológica, es decir, no toda hemorragia o infarto hipofisario constituirían un cuadro apopléctico^{12,35}.

La hemorragia hipofisaria ocurre casi de forma invariable en presencia de un adenoma, mientras que el infarto isquémico puede ocurrir espontáneamente en una glándula normal, en el contexto de un adenoma o tras hemorragia obstétrica (síndrome de Sheehan).

Clínicamente suele presentarse de forma súbita, asociando cefalea, náuseas y vómitos, alteraciones de la agudeza visual, oftalmoplegia y disminución del nivel de conciencia^{5-9,11-14,16,32,34,36-40}.

El primero que describió un caso de apoplejía pituitaria fue Bailey en 1898³, resultado de una hemorragia catastrófica en un adenoma hipofisario.

La patogenia del proceso todavía está poco aclarada, postulándose diferentes teorías, así como diversos factores precipitantes que podrían estar implicados en el desarrollo del cuadro. La descompresión quirúrgica urgente por vía transfenoidal es el tratamiento de elección en la inmensa mayoría de los casos^{1,2,4,5,7-9,11-14,16-27,29-30,32-36,38-40}.

Patogenia y factores precipitantes

La patogenia de la apoplejía no es bien conocida, aunque se han postulado diversas hipótesis para aclararla^{5,7,12,22,34,36}.

1. La oclusión del flujo sanguíneo tumoral resultado del crecimiento del mismo.
2. Disminución en el aporte vascular al tumor.
3. Presencia de vascularización anormal en el adenoma.
4. Factores vasculopáticos tumorales.

En la mayoría de pacientes no hay ningún factor precipitante conocido; aunque sí se han descrito diversas situaciones que podrían estar implicadas directa o indirectamente en el inicio del cuadro apopléctico.

En la revisión realizada por Cardoso y Peterson, propusieron que los adenomas hipofisarios deben albergar algún

Recibido: 25-03-10. Aceptado: 10-07-10

Apoplejía pituitaria. Revisión del tema

tipo intrínseco de vasculopatía que los hace más proclives al sangrado que a otros tipos de tumores cerebrales¹².

Una de estas hipótesis reza que un *rápido crecimiento-expansión* de un tumor hipofisario, conllevaría un déficit de aporte sanguíneo al mismo lo que resultaría en su necrosis hemorrágica^{11,22}. Las arterias trabeculares dependientes de la arteria hipofisaria superior podrían quedar comprimidas contra el diafragma sellar provocando esto la isquemia tumoral.

Biousse et al. subdividen los diferentes factores precipitantes en cuatro categorías: a) reducción del aporte vascular, b) incremento agudo de flujo sanguíneo, c) estimulación de la hipófisis, y d) situaciones de anticoagulación⁷.

Algún otro factor de riesgo para el desarrollo de este cuadro ictal en un tumor hipofisario podría ser *un traumatismo craneal*, se postula el mecanismo que en tumores con extensión suprasellar, la parte intrasellar estaría relativamente fija a las paredes de la silla turca, quedando sólo sometida a las fuerzas rotacionales provocadas por el traumatismo craneal la porción suprasellar del tumor, pudiendo ocasionar esto un desgarro del adenoma, con el consecuente infarto tumoral y apoplejía³⁹.

Diversas situaciones en las cuales la glándula hipofisaria es estimulada como en los diferentes *test de estimulación hormonal*, la estimulación causada por agonistas de gonadotropinas en el tratamiento de carcinomas prostáticos^{18,29}, el tratamiento con agonistas dopaminérgicos en los prolactinomas^{12,23}, el tratamiento de infertilidad con clomifeno⁴⁰, y la estimulación hipofisaria por los estrógenos en las últimas semanas de *embarazo*, asociado esto al incremento de volumen fisiológico de la glándula que se produce en el estado de gravidez, podrían estar también implicados en el desarrollo de la apoplejía^{7,19,26}. Se postula que los tests de estimulación podrían tener un efecto vasoactivo que inicialmente propiciase una isquemia hipofisaria con el consecuente infarto, que posteriormente evolucionaría hacia una hemorragia²⁶.

Entre los factores que pueden desencadenar una apoplejía pituitaria en los *pacientes que van a ser sometidos a una cirugía* estarían la hipotensión y las fluctuaciones en la presión arterial, así como estados dilucionales debido a la administración de cristaloides^{7,12,16}. Parece ser que la cirugía cardíaca es la de mayor riesgo entre todas, debido al uso de anticoagulantes y al estado de hipotensión controlada en el que se realizan dichos procedimientos quirúrgicos^{2,4,16}.

Asimismo las *resecciones parciales de macroadenomas* son un factor de riesgo debido al compromiso de irrigación en el remanente tumoral postquirúrgico¹.

Situaciones que producen *alteraciones en la coagulación o en el número y /o función plaquetaria* también asocian mayor riesgo de desencadenar el cuadro^{20,27,30,38}. Otros factores que ocasionalmente han sido implicados en el desarrollo del cuadro son radiación con *gamma knife*,

hemorragia subaracnoidea, ejercicio físico y leucemias linfocíticas⁸.

Clínica

El síndrome clínico que caracteriza al cuadro apoplético resulta de la hemorragia, necrosis o infarto hemorrágico de un tumor hipofisario consecuencia de su repentina expansión^{5,6,9,36}. El cuadro clínico dependerá fundamentalmente de la agudeza y del volumen de hemorragia, de la presencia de cuadro endocrinológico asociado y de las estructuras parasellares afectadas.

La apoplejía hipofisaria provoca cefalea, generalmente retroocular que precede a los demás síntomas, acompañada de vómitos, disminución de agudeza visual, oftalmoplegia y deterioro del nivel de conciencia. Excepcionalmente se han descrito crisis epilépticas, hemiplegia por compresión de tronco cerebral y diabetes insípida^{12,13,32}.

Su presentación varía de paciente a paciente; *pudiendo ser aguda y dramática*, con graves déficits neurológicos, coma e incluso muerte; o *subaguda* con síntomas más leves que evolucionan durante días o semanas. La evolución clínica suele completarse desde las pocas horas del inicio del cuadro hasta dos días^{5,9,11-13,17}.

Desde una visión clínico-patológica los signos y síntomas derivados del cuadro se pueden clasificar en tres grupos: 1) destrucción del tejido hipofisario normal con el consecuente hipopituitarismo, 2) extensión lateral o superior de la hemorragia con compresión nerviosa, bien quiasmática o de pares craneales en el seno cavernoso y 3) cefalea y signos de irritación meníngea debido a la extravasación de sangre al espacio subaracnoideo y/o compresión del diafragma sellar^{5,12}.

En la mayoría de los casos ocurre en pacientes sin historia conocida de adenoma hipofisario, constituyendo la apoplejía su primera manifestación clínica³⁴.

La apoplejía hipofisaria ocurre típicamente en macroadenomas, aunque se han descrito casos en microadenomas, y puede implicar tanto a tumores funcionantes como a no funcionantes. No se ha descrito un subtipo de adenoma que confiera un mayor riesgo de desarrollar el cuadro^{7,36}.

Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas del cuadro pueden en principio hacernos pensar en otros diagnósticos que son más frecuentes en la práctica diaria, entre los cuales figurarían de forma principal la hemorragia subaracnoidea o la meningitis aguda bacteriana. Con todo, es fundamental ante la sospecha clínica, la realización de una prueba de neuroimagen de forma urgente para confirmar el diagnóstico, siendo de elección la resonancia nuclear magnética

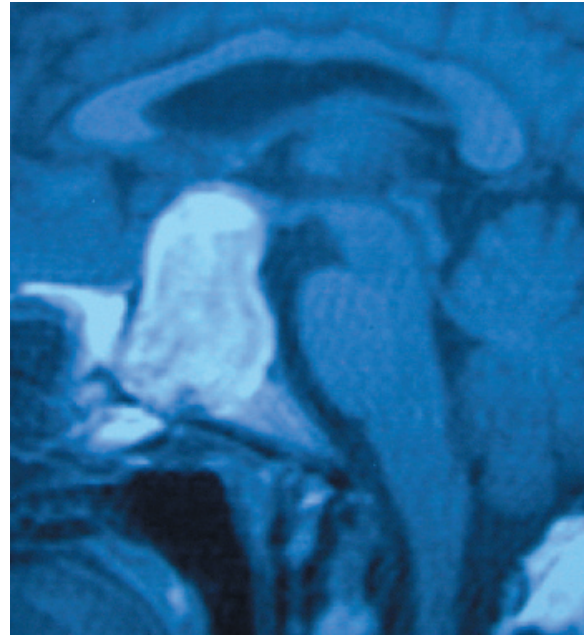
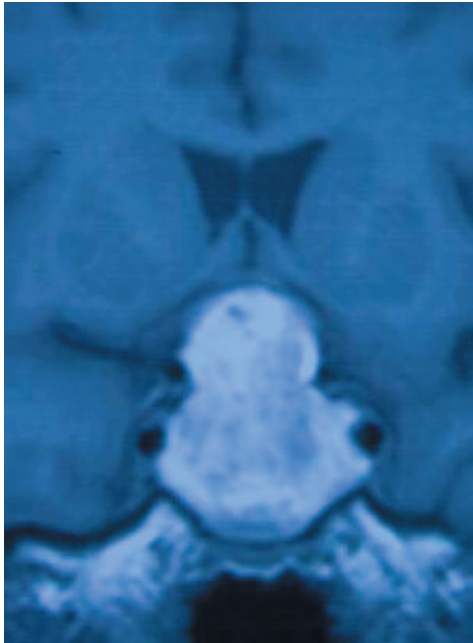


Figura 1. Macroadenoma hipofisario con extensión suprasellar, hiperintenso en T1 sin contraste, evidenciando hemorragia intratumoral. Se observa la compresión quiasmática ejercida por el tumor.

(Figura 1), donde claramente se demuestran la hemorragia o infarto tumoral, su extensión supra y laterosellar hacia el seno cavernoso, así como la compresión quiasmática. En caso de no disponer de esta modalidad de imagen, una TAC cerebral sería suficiente para establecer el diagnóstico radiológico³¹.

Las secuencias T2 son muy útiles en el diagnóstico del sangrado en la *fase aguda*, pues la deoxihemoglobina

producida es isointensa con el parénquima cerebral en las secuencias en T1 y marcadamente hipointensa en T2. En *fase subaguda* existe producción de metahemoglobina, visualizándose áreas focales de hiperintensidad en T1 y de hipo/hiperintensidad en T2. En la *fase crónica* debido a la presencia de hemosiderina, se observan áreas de hipointensidad tanto en T1 como en T2^{14,21}. También es obligada la determinación urgente de niveles de TSH (thyroid

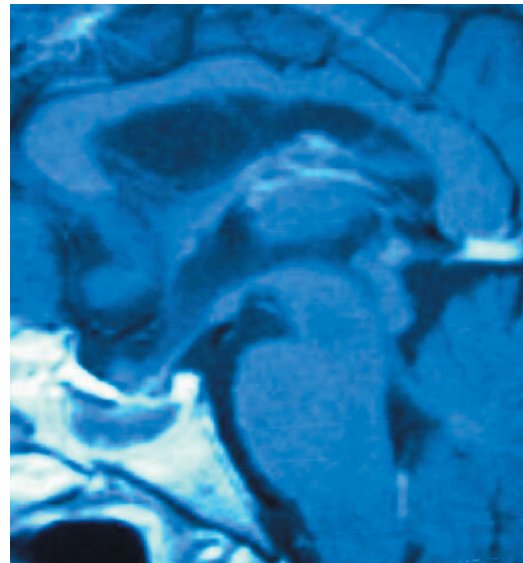
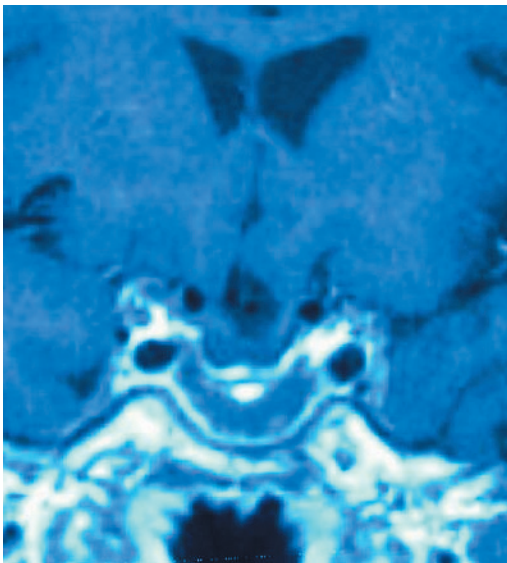


Figura 2. Imagen radiológica a los 10 meses de la cirugía transesfenoidal descompresiva. Exéresis tumoral completa y descompresión de la vía óptica.

stimulating hormone) y T4 libre, cortisol y prolactina, con el objetivo de iniciar con la máxima prontitud terapia hormonal sustitutiva y determinar la funcionalidad del tumor hipofisario. Interesa conocer previamente a la instauración del tratamiento, la homeostasis hidroelectrolítica del paciente y disponer de hemograma completo y pruebas de coagulación¹⁴. Es también mandatorio un examen oftalmológico para conocer el grado de afectación visual provocada por la apoplejía tumoral.

Tratamiento

Los pilares terapéuticos de la apoplejía hipofisaria son la descompresión quirúrgica transesfenoidal urgente asociada a terapia de remplazamiento hormonal con corticosteroides en altas dosis^{5,11,12} (Figura 2).

Debido a que la presentación clínica comprende un amplio espectro de signos y síntomas, desde pacientes críticos con diferentes grados de disminución de agudeza visual y/o nivel de conciencia, o focalidad neurológica; hasta pacientes prácticamente asintomáticos; es preciso individualizar la mejor oferta terapéutica en cada caso¹⁴.

El manejo inicial consiste en establecer *medidas de soporte vital*, con adecuada reposición hidroelectrolítica y *tratamiento hormonal sustitutivo inmediato*. Es necesario reconocer de forma precoz el hipopituitarismo, pues evita un aumento de la morbi-mortalidad. Se debe establecer tratamiento hormonal de remplazamiento con corticoides, hormona tiroidea y gonadotropinas. El tratamiento con hormona de crecimiento en adultos es controvertido, aunque sí se acepta en niños hasta que finalice la etapa de crecimiento^{11-14,17}.

Randeva et al³² apuntan la descompresión transesfenoidal precoz, con particular urgencia en los casos de deterioro visual. Da Motta et al¹⁷ han descrito un elevado porcentaje de mortalidad cuando a los pacientes no se les oferta tratamiento quirúrgico. Por el contrario autores como Maccagnan et al²⁵ defienden inicialmente el tratamiento conservador con corticoides en altas dosis, considerando la cirugía si en la primera semana de tratamiento no existe mejoría clínica. En casos de apoplejía en prolactinomas los agonistas dopaminérgicos pueden ser efectivos¹⁵.

Refiriéndonos a la oftalmoplejía, la paresia ocular tratada con cirugía o de forma conservadora evolucionaría de forma favorable en aproximadamente el 90% de sujetos en diversos estudios publicados^{7,28,36}.

Aunque existe controversia entre los diferentes autores que han revisado el tema y no hay estándares terapéuticos, mayoritariamente se propone que la cirugía se debería llevar a cabo en caso de disminución de nivel de conciencia, trastornos derivados de compromiso hipotalámico o alteración de agudeza visual.

Pronóstico

El pronóstico de esta entidad ha cambiado enormemente en el transcurso de las últimas décadas. Refleja esto los avances ocurridos en el campo de la neurocirugía pituitaria y de los tratamientos endocrinológicos. Desde las primeras series publicadas por Brougham et al¹⁰ y Krueger et al²⁴, a propósito del cuadro en los años 50 y 60, donde la mortalidad era desmesuradamente elevada, hasta hoy día donde es excepcional la evolución fatal del cuadro, con una morbilidad asociada al tratamiento quirúrgico muy baja^{11,12}.

Morbilidad / Secuelas

Ha habido en los últimos treinta años una clara optimización en cuanto a pronóstico en los pacientes que sufren una apoplejía pituitaria³⁵. El pronóstico visual tiene relación con la gravedad de la afectación visual inicial y el tiempo desde el diagnóstico hasta la descompresión quirúrgica^{5,32,36}. La oftalmoplejía, tanto manejada de forma conservadora o quirúrgica, tiene buen pronóstico, con resolución o mejoría en aproximadamente un 91%^{5,36,37}. El 80% de pacientes requieren terapia hormonal sustitutiva con hormona tiroidea y/o corticosteroides. En la mayoría de series publicadas, se describe un buen pronóstico final, con un 60% de pacientes asintomáticos y un 19% con discapacidad leve. Solamente el 6% están gravemente discapacitados y el 5% mueren a consecuencia del cuadro³⁶.

Bibliografía

- Ahmad, F.U., Pandey, P., Mahapatra, A.K.: Postoperative "pituitary apoplexy" in giant pituitary adenomas: A series of cases. *Neurol India* 2005; 53: 326-328,
- Alzetani, A., Fisher, C., Costa, R., Ohri, S.K.: Ptosis post cardiac surgery: A case of pituitary apoplexy. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 300-301,
- Bailey, P.: Pathological report of a case of acromegaly, with special reference to the lesions in the hypophysis cerebri and in the thyroid gland: and a case of hemorrhage into the pituitary. *Philadelphia Med J* 1.1898; 789-792.
- Bhattacharyya, A., Tymms, D.J., Naqvi, N.: Asymptomatic pituitary apoplexy after aortic coronary bypass surgery. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 394-395.
- Bills, D.C., Meyer, F.B., Laws, E.R. Jr et al.: A retrospective analysis of pituitary apoplexy. *Neurosurgery* 1993; 33: 602-609.
- Bills McFadzean, R.M., Doyle, D., Rampling, R., Teasdale, G.: Pituitary apoplexy and its effect on vision. *Neurosurgery* 1991; 29: 669-675.
- Biouesse, V., Newman, N.J., Oyesiku, N.M.: Precipitating factors in pituitary apoplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*

try 71: 542-545, 2001.

8. Biousse, V., Proust, F., Hannequin, D. et al.: Stress induced pituitary apoplexy in 2 cases. *Neurochirurgie* 1995; 41: 372-376.

9. Bonicki, W., Kasperlik-Zaluska, A., Koszewski, W., Zgliczynski, W., Wislawski, J.: Pituitary apoplexy: Endocrine, surgical and oncological emergency- Incidence, clinical course and treatment with reference to 799 cases of pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1993; 120: 118-220.

10. Brougham, M., Heusner, A.P., Adams, R.D.: Acute degenerative changes in adenomas of the pituitary body-with special reference to pituitary apoplexy. *J Neurosurg* 1950; 7: 421-439.

11. Cardoso, E.R.; Ebersold, M.J., Laws, E.R. Jr., Scheithauer, B.W., Randall, R.V.: Pituitary apoplexy treated by transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 1983; 58: 315-320.

12. Cardoso, E.R., Peterson, E.W.: Pituitary apoplexy: A review. *Neurosurgery* 1984, 14: 363-373.

13. Carral, F., Gavilán, I., García, D., García, L., Oliveira, G., Aguilar, M.: Apoplejia Pituitaria. *Medicina Integral* 1999; 33: 380-384.

14. Carral San Laureano, F., Gavilán Villarejo, I., García Gil, D. et al.: Apoplejia hipofisaria. Protocolo de actuación diagnóstica y terapéutica en urgencias. *Emergencias* 2001; 13: 279-282.

15. Chandler, W.F.: Treatment of disorders of the pituitary gland: Pearls and pitfalls from 30 years of experience. *Clinical Neurosurgery*, 2009; Volume 56.

16. Cummings, J.F., Davies, R., Newton, R.W., Thompson, C.J.: Hypopituitarism following coronary artery bypass surgery. *J. Neuroophthalmol* 2004; 24: 31-33.

17. Da Motta, L.A., de Mello, P.A., de Lacerda, C.M., Neto, A.P., da Motta, L.D., Filho, M.F.: Pituitary apoplexy: Clinical course, endocrine evaluations and treatment analysis. *J Neurosurg Sci* 1999; 43: 25-36.

18. Davis, A., Goel, S., Picolos, M., Wang, M., Lavis, R.: Pituitary apoplexy after leuprolide. *Pituitary* 2006; 9: 263-265.

19. de Heinde, L.J., van Tol, K.M., Doorenbos, B.: Pituitary apoplexy presenting during pregnancy. *Neth J Med* 2004; 62: 393-396.

20. De la Torre, M., Alcazar, R., Aguirre, M., Ferreras, I.: The dialysis patient with headache and sudden hypotension: Consider pituitary apoplexy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 787-788.

21. García-Asencio, S., Barrena, R., Guelbenzu, S., Guedea, A., Mota, J., Cacicedo, Y.: Magnetic resonance imaging usefulness in the diagnosis of intratumor bleeding in hypophyseal adenomas. *Rev Neurol* 1996; 24: 1237-1240.

22. Goel, A., Deogaonkar, M., Desai, K.: Fatal postoperative pituitary apoplexy: Its cause and Management. *Br J Neurosurg* 1995; 9: 37-40.

23. Knoepfelmacher, M., Gomes, M.C., Melo, M.E.,

Mendonca, B.B.: Pituitary apoplexy during therapy with cabergoline in an adolescent male with prolactin-secreting macroadenoma. *Pituitary* 2004; 7: 83-87.

24. Krueger, E.G., Unger, S.M., Roswit, B.: Hemorrhage into pituitary adenoma with spontaneous recovery and reossification of the sella turcica. *Neurology (NY)* 1960; 10: 691-696.

25. Maccagnan, P., Macedo, C.L., Kayath, M.J., Nogueira, R.G., Abucham, J.: Conservative Management of pituitary apoplexy: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2190-2197.

26. Matsamura, O., Saeki, N., Kubota, M., Murai, H., Yamaura, A.: Infarction followed by hemorrhage in pituitary adenoma due to endocrine stimulation testing. *Endocr J* 2001; 48: 493-498.

27. Mazia, J.C., Bennet, A., Thorn-Kany, M., Lagarrigue, J., Caron, P.: Pituitary apoplexy and idiopathic thrombocytopenic purpura: A new case and review of the literature. *Pituitary* 2004; 7: 189-192.

28. McFadzean, R.M., Doyle, D., Rampling, R., Teasdale, G.: Pituitary apoplexy and its effect on vision. *Neurosurgery* 1991; 29: 669-675.

29. Morsi, A., Jamal, S., Silverberg, J.D.: pituitary apoplexy after leuprolide administration for carcinoma of the prostate. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 121-124.

30. Nagarajan, D.V., Bird, D., Papouchado, M.: Pituitary apoplexy following anticoagulation for acute coronary syndrome. *Heart* 2003; 89: 10.

31. Post, M.J., David, N.J., Glaser, J.S., Safran, A.: Pituitary apoplexy: Diagnosis by computed tomography. *Radio-logy* 1980; 134: 665-670.

32. Randeve, H.S., Schoebel, J., Byrnet, J., Esiri, M., Adams, C.B.: Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. *Clin endocrinol* 1999; 51: 181-188.

33. Rangel-Castilla, L., Ríos-Alanis, M., Torres-Corzo, J., Rodríguez-Della Vecchia, R., Chávez-López, R.: Apoplejia hipofisaria como presentación de recurrencia de craneofaringioma. *Rev Neurología* 2004; 39.

34. Semple, P.L., Jane, J.A. Jr, Laws, E.R. Jr.: Clinical relevance of precipitating factors in pituitary apoplexy. *Neurosurgery* 2007; 61: 956-962.

35. Semple, P.L., de Villiers, J.C., Bowen, R.M., Lopes, M.B.S., Laws, E.R. Jr.: Pituitary apoplexy: Do histological features influence the clinical presentation and outcome? *J Neurosurg* 2006; 104: 931-937.

36. Semple, P.L., Webb, M.K., de Villiers, J.C., Laws, E.R. Jr.: Pituitary apoplexy. *Neurosurgery* 2005; 56: 65-73.

37. Seyer, H., Kompf, D., Fahlbusch, R.: Optomotor palsies in pituitary apoplexy. *Neuroophthalmology* 1992; 12: 217-224.

38. Skijarevski, V., Khoshymon, S., Fries, T.J.: Pituitary apoplexy in the setting of coronary angiography. *J Neuroima-*

Apoplejía pituitaria. Revisión del tema

ging 2003; 13: 276-279.

39. Uchiyama, H., Nishizawa, S., Satoh, A., Yokoyama, T., Uemera, K.: Post-traumatic pituitary apoplexy-two case reports. *Neurol Med Chir* 1999; 39: 36-39.

40. Walker, A.B., Eldridge, P.R., MacFarlane, I.A.: Clomiphene-induced pituitary apoplexy in a patient with acrome-

galy. *Postgrad Med J* 1996; 72: 172-173.

Serramito-García, R.; García-Allut, A.; Arcos-Algaba, A.N.; Castro-Bouzas, D.; Santín-Amo, J.M.; Gelabert-González, M.: Apoplejía pituitaria. Revisión del tema. *Neurocirugía* 2011; 22: 44-49.
