

Neumoencéfalo a tensión causado por el tratamiento con cabergolina en un paciente con prolactinoma invasivo gigante. A propósito de un caso

J. Castro-Castro; J.A. Torre-Eiriz*; A. Pinzón-Millán y A. Pastor-Zapata

Servicios de Neurocirugía y Otorrinolaringología*. Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense. España.

Resumen

El tratamiento de los pacientes con prolactinomas consiste principalmente en el uso de agonistas dopaminérgicos (AD). Cuando estos fármacos reducen el tamaño de prolactinomas invasivos, los espacios intra y extracraneal pueden llegar a comunicarse. El neumoencéfalo y la fistula de líquido cefalorraquídeo (LCR) han sido descritos.

Un paciente varón de 56 años acude al servicio de urgencias con un síndrome de hipertensión intracraneal. Tras haber sido diagnosticado de un prolactinoma invasivo, había sido tratado con cabergolina durante 2 semanas. El TC craneal mostró neumoencéfalo frontal interhemisférico en la cavidad que ocupaba previamente el tumor, y un defecto óseo en el suelo de la silla turca. Se realizó evacuación del neumoencéfalo, reparación de los defectos craneales y menígeos y exéresis subtotal del tumor. Se revisa la literatura, los posibles mecanismos fisiopatológicos, modos de prevención y tratamiento.

PALABRAS CLAVE. Cabergolina. Fistula de líquido cefalorraquídeo. Neumoencéfalo. Prolactinoma.

Cabergoline-induced tension pneumocephalus in a patient with giant invasive prolactinoma. Case report

Summary

Treatment of patients with prolactinomas consists primarily of dopamine agonists (DA). When these drugs reduce the size of invasive prolactinomas, the intra- and extra-cranial spaces may be communicated. Pneumocephalus and cerebrospinal fluid leakage have been reported.

A 56 year old male was admitted to the emergency unit with an intracranial hypertension syndrome. He had been treated for 2 weeks with cabergoline after an invasive prolactinoma was discovered. Brain CT showed frontal interhemispheric pneumocephalus on the previous tumor

cavity, and bony defect on the sellar floor. Evacuation of pneumocephalus, reparation of cranial and meningeal defects and subtotal tumor removal were performed. The literature is reviewed looking for possible pathophysiological mechanism, prevention and treatment.

KEY WORDS. Cabergoline. Cerebrospinal fluid leak. Pneumocephalus. Prolactinoma.

Introducción

El neumoencéfalo, también denominado aereocele intracerebral o pneumatocele, se define como la presencia de gas dentro de cualquiera de los compartimentos intracraneales^{11,13} (intraventricular, intraparenquimatoso, subaracnoideo, subdural y epidural). Cuando este acúmulo patológico de aire se asocia a un deterioro neurológico por hipertensión intracraneal o efecto masa, se denomina neumoencéfalo a tensión.

El neumoencéfalo suele asociarse a intervenciones del campo de la Neurocirugía¹⁵ y Otorrinolaringología⁸, traumatismos craneales, tumores sinusales invasores e incluso de forma espontánea^{6,8,15}.

Presentamos en este trabajo un caso excepcional de neumoencéfalo, provocado por la pérdida de volumen tumoral de un macroprolactinoma invasor tras el tratamiento con cabergolina. Revisamos los mecanismos fisiopatológicos que lo explican y las posibles alternativas para su prevención y tratamiento.

Caso clínico

Varón de 56 años que refería cuadro de 4 años de evolución de cefaleas ocasionales, astenia y aumento de peso. A seguimiento por el Servicio de Psiquiatría por trastorno depresivo-adaptativo. Al presentar deterioro mnésico progresivo y episodios de agresividad, se solicita TC craneal y

Abreviaturas. AD: agonista dopaminérgico. FSH: hormona foliculo estimulante. LCR: líquido cefalorraquídeo. LH: hormona luteinizante. RM: resonancia magnética. TC: tomografía computarizada.

Recibido: 24-03-11. Aceptado: 5-06-11.

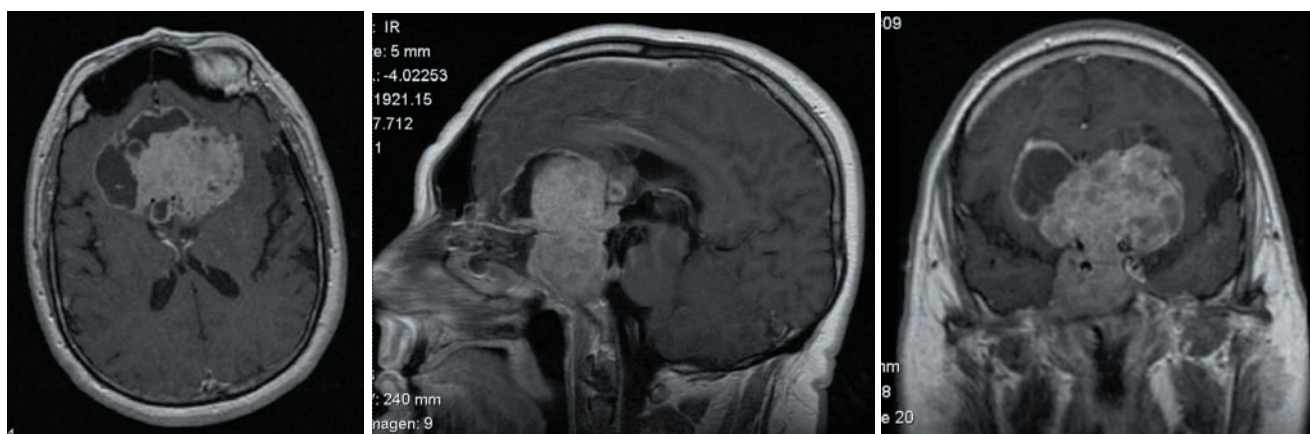


Figura 1. Imagen de RM en secuencia T1 con gadolinio. Cortes axial, sagital y coronal. Se aprecia lesión en región selar y supraselar, invadiendo el seno cavernoso derecho y el clivus. Porción sólida con realce intenso y porciones quísticas.

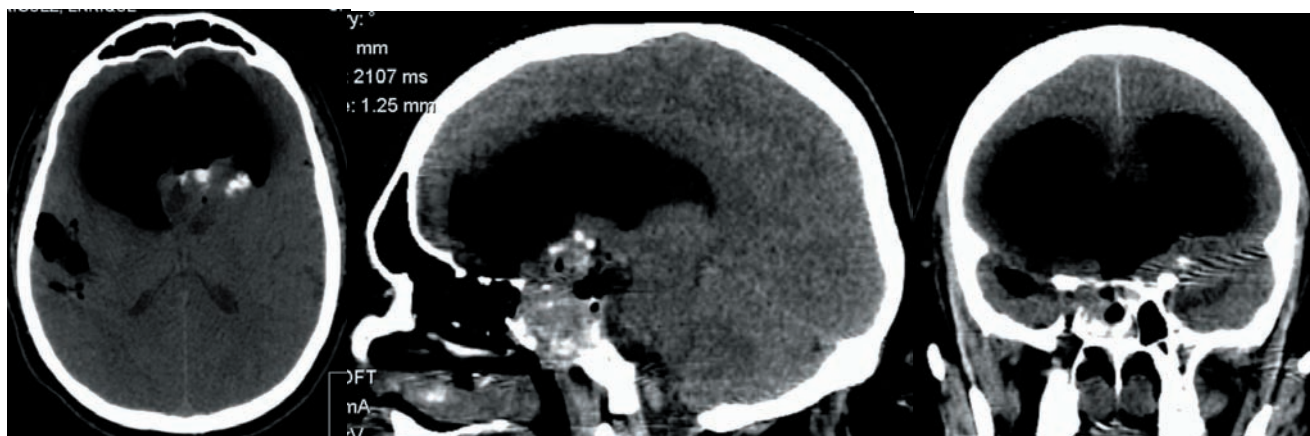


Figura 2. Imagen de TC craneal. Cortes axiales y reconstrucción en plano sagital y coronal. Se evidencia componente aéreo voluminoso y con efecto de masa sobre el parénquima cerebral; defecto óseo de base de cráneo y tumor de menor tamaño.

RM cerebral. (Figura 1). En ese momento presentaba a la exploración neurológica hemianopsia bitemporal sin otros datos a destacar.

La pruebas de imagen mostraban una masa selar y supraselar, con diámetros de 9,5x6x5 cm. Infiltración del clivus y seno cavernoso derecho. Extensión a través de la base del cráneo hacia espacio parafaríngeo derecho.

La analítica mostraba un perfil hormonal con prolactina de 2327 ng/mL; FSH, LH y testosterona disminuidas y resto de hormonas hipofisarias normales.

Ante el diagnóstico de macroprolactinoma se inicia tratamiento con cabergolina 0,5 mg dos veces por semana.

El paciente acude de nuevo al servicio de urgencias a las 2 semanas de iniciado el tratamiento por cuadro de 24 horas de evolución de deterioro del nivel de conciencia, incapacidad para mantener bipedestación, cefalea, episodios de vómito e incontinencia urinaria. A la exploración presentaba una puntuación en la escala de Glasgow de 11 (M5V3O3), hemiparesia izquierda 4/5 y rigidez de nuca.

En el TC craneal (Figura 2) se aprecia la aparición de componente aéreo en las porciones quísticas del tumor llegando a 7,5 cm de diámetro. Componente aéreo en la parte sólida selar y supraselar. Se objetiva disrupción ósea en pared superior de las celdillas etmoidales derechas y seno esfenoidal.

Con carácter de urgencia se realizó abordaje frontobasal transcraneal con evacuación del neumoencéfalo, exéresis subtotal de la lesión y reparación del defecto de la base de cráneo. La evolución clínica tras esta intervención fue favorable. En el seguimiento a los 6 meses del paciente, los niveles plasmáticos de prolactina se normalizaron, presentando un resto de prolactinoma confinado al compartimento intraselar.

Discusión

La primera descripción de neumoencéfalo intracraneal se debe a Thomas en 1886²⁰, descubierto durante una

autopsia en un paciente con traumatismo craneal. Chiari en 1884⁵ describió este hallazgo en un paciente con sinusitis etmoidal crónica. El término neumoencéfalo fue acuñado y empleado por primera vez por Wolff en 1914²².

Suele asociarse a la disrupción del cráneo tras un traumatismo craneal o facial, tras intervenciones quirúrgicas^{8,16,17} (procedimientos de neurocirugía u otorrinolaringología), tumores invasivos de la base de cráneo e incluso de manera espontánea⁶. En la práctica habitual es de suma importancia diferenciar el neumoencéfalo simple del neumoencéfalo a tensión. Este último se caracteriza por presentar una presión mayor que la atmosférica, habitualmente debido a un efecto valvular, que permite la entrada pero no la salida del aire; creando un gradiente de presión²¹.

El prolactinoma es el tumor hipofisario funcionante más frecuente. Habitualmente tiene una respuesta excelente al tratamiento médico. Los prolactinomas invasivos gigantes se caracterizan por su gran tamaño (>40 mm. de diámetro), alta agresividad, crecimiento extraselar masivo y niveles plasmáticos de prolactina muy elevados, habitualmente > 1000 ng/mL.

El prolactinoma gigante invasivo^{9,18} predomina en pacientes varones. Habitualmente se presenta con síntomas o signos provocados por la compresión de las estructuras adyacentes, tales como cefalea, alteraciones visuales y/o diplopia. Muchos pacientes también presentan datos de hipopituitarismo, incluyendo hipogonadismo.

La primera línea de tratamiento^{4,7} en estos pacientes son los agonistas de la dopamina (AD). La cirugía está indicada en pacientes que no responden o que no toleran el tratamiento con AD; o en aquellos casos con alteración visual que no mejoran rápidamente tras el tratamiento médico. EL AD más ampliamente usado ha sido la bromocriptina¹, aunque la cabergolina² tiene un efecto más prolongado y es más selectiva para el receptor tipo 2 (D2) de la dopamina. Es más efectiva que la bromocriptina en la normalización de los niveles de prolactina y tiene un mayor efecto en la disminución del volumen tumoral. El mecanismo mediante el cual reduce el tamaño de los adenomas secretores de prolactina, es la inhibición de la duplicación de ADN en las células lactotropas, con un efecto de proapoptosis en el prolactinoma.

Cuando los AD reducen el volumen tumoral en los prolactinomas invasivos, puede generarse una comunicación entre los espacios intra y extracraneal¹⁹. Dentro de las posibles complicaciones en estas circunstancias, la rinoliquorrea ha sido la descrita con mayor frecuencia, debutando habitualmente en un periodo de 1 semana a 4 meses tras el inicio del tratamiento con AD³.

La presencia de neumoencéfalo tras el inicio de tratamiento con AD es menos frecuente que la fistula de LCR; y el debut como neumoencéfalo a tensión es excepcional.

En el caso de la rinoliquorrea se ha descrito la interrup-

ción del tratamiento con AD como una opción terapéutica, aunque la mayor parte de los autores defienden la reparación quirúrgica inmediata^{1,9,19}. No existen prácticamente referencias a las posibles opciones terapéuticas en el caso del neumoencéfalo, dada su escasa frecuencia. Las opciones son el cese del tratamiento con AD¹⁴ (en el caso de pacientes con síntomas leves) o la reparación de la vía de comunicación por abordaje transcraneal²² o vía endonasal¹⁰. La morfología de la lesión, la cuantía del neumoencéfalo y el tipo de defecto de la base de cráneo, son los factores que marcarán optar por una u otra vía quirúrgica.

Conclusiones

Los pacientes con macroprolactinomas invasivos y defectos óseos en la base del cráneo, están en riesgo de presentar fistula de LCR o neumoencéfalo durante el tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos¹². Se recomienda advertir a estos pacientes de esta posible complicación y monitorizarlos de manera estrecha durante los 2 primeros meses de tratamiento¹⁹.

Ante la presencia de neumoencéfalo, debemos reparar la solución de continuidad que lo ha generado y valorar su evacuación en función de la clínica que provoque^{13,16}. La exéresis completa de los prolactinomas gigantes invasivos es compleja dada su capacidad para invadir estructuras vecinas tales como el seno cavernoso o el aparato óptico; motivo por el cual la persistencia o recurrencia posquirúrgica es frecuente¹⁸. La curación analítica es también poco frecuente a pesar de la exéresis quirúrgica extensa^{10,12}.

Bibliografía

1. Barlas, O., Bayindir, C., Hepgul, K., et al.: Bromocriptine-induced cerebrospinal fluid fistula in patients with macroprolactinomas: report of three cases and a review of the literature. *Surg Neurol*. 1994; 41: 486-489.
2. Biller, B.M., Molitch, M.E., Vance, M.L., et al.: Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2338-43.
3. Cappabianca, P., Lodrini, S., Felisati, G., et al.: Cabergoline-induced CSF rhinorrhea in patients with macroprolactinoma. Report of three cases. *J Endocrinol Invest*. 2001; 24: 183-187
4. Chanson, P.: Medical treatment of pituitary adenoma. *Rev Prat* 1996; 46: 1509-1513.
5. Chiari, H.: Uber einen Fall von Luftansammlung in den Ventrikeln des menschlichen Gehirns. *Ztschr f Heilk*. 1884; 5: 383-90.
6. Dowd, G.C., Molony, T.B., Voorhies, R.M.: Spontaneous otogenic pneumocephalus. Case report and review of

Neumoencéfalo a tensión causado por el tratamiento con cabergolina en un paciente con prolactinoma invasivo gigante.

the literature. *J Neurosurg.* 1998; 89:1036-1039.

7. Ferrari, C.I., Abs, R., Bevan, J.S., et al.: Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. *Clin Endocrinol.* 1997; 46: 409-413.

8. Haran, R.P., Chandy, M.S.: Symptomatic pneumocephalus after transsphenoidal surgery. *Surg Neurol* 1997; 48: 575-578

9. Honegger, J.B., Psaras, T., Petrick, M., Beuschlein, F., Reincke, M.: Spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhea in untreated macroprolactinoma-an indication for primary surgical therapy. *Zentralbl Neurochir.* 2006; 67:149-154.

10. Jane, J.A., Laws, E.R.: The surgical management of pituitary adenomas in a series of 3093 cases. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 651-659.

11. Johnson, D., Tan L.: Intraparenchymal tension pneumocele complicating frontal sinus osteoma: case report. *Neurosurgery.* 2002; 50: 878-879.

12. Leong, K.S., Foy, P.M., Swift, A.C., Atkin, S.L., Hadden, D.R., MacFarlane I.A.: CSF rhinorrhoea following treatment with dopamine agonists for massive invasive prolactinomas. *Clin Endocrinol.* 2000; 52: 43-49.

13. Marras, L.C., Kalaparambath, T.P., Black, S.E., Rowed, D.W.: Severe tension pneumocephalus complicating frontal sinus osteoma. *Can J Neurol Sci.* 1998; 25: 79-81.

14. Nadesapillai, S., Balcere, I., Kaye, A.H., Tress, B.M., Colman, P.G.: Acute complications of dopamine agonist treatment for macroprolactinoma-how uncommon? *J Clin Neurosci.* 2004; 11: 825-828.

15. Rao, G., Apfelbaum, R.I.: Symptomatic pneumocephalus occurring years after transsphenoidal surgery and radiation therapy for invasive pituitary tumor: a case report and review of the literature. *Pituitary* 2003; 6: 49-52.

16. Ruiz-Juretschke, F., Mateo-Sierra, O., Iza Vallejo, B., Carrillo-Yagüe, R.: Neumoencéfalo intraventricular a tensión

secundario a cirugía transesfenoidal: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Neurocirugía* 2007; 18: 134-137.

17. Satyarthee, G.D., Mahapatra, A.K.: Tension pneumocephalus following transsphenoid surgery for pituitary adenoma. Report of two cases. *J Clin Neurosci* 2003; 10: 495-497.

18. Shrivastava, R.K., Arginteanu, M.S., King, W.A., Post, K.D.: Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. *J Neurosurg* 2002; 97: 299-306.

19. Suliman, S.G., Gurlek, A., Byrne, J.V., et al.: Non-surgical cerebrospinal fluid rhinorrhea in invasive macroprolactinoma: incidence, radiological, and clinicopathological features. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3829-3835.

20. Thomas, L.: Du pneumatocele du crane. *Arch Gen Med (Paris).* 1866; 1: 34-55.

21. Walker, F.O., Vern, B.A.: The mechanism of pneumocephalus formation in patients with CSF fistulas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 203-205.

22. Wolff, E.: Luftansammlung im rechten Seitenventrikel des Gehirns (Pneumocephalus). *Münch Med Wochenschr.* 1914; 61: 899.

23. Yasargil, M.G.: Transcranial surgery for large pituitary adenomas. En: *Microneurosurgery of CNS Tumors.* New York: Thieme Medical Publisher Inc, 1996; pp. 200-204.

Castro-Castro, J.; Torre-Eiriz, J.A.; Pinzón-Millán, A.; Pastor-Zapata, A.: Neumoencéfalo a tensión causado por el tratamiento con cabergolina en un paciente con prolactinoma invasivo gigante. A propósito de un caso. *Neurocirugía* 2011; 22: 558-561.

Correspondencia: Dr. Julián Castro Castro. Servicio de Neurocirugía. Complejo Hospitalario de Ourense. Ramón Puga 52-54. 32005. Ourense. España. Fax: 988385551. E-mail: juliancastrocastro@yahoo.es

Comentario al trabajo *Neumoencéfalo a tensión causado por el tratamiento con cabergolina en un paciente con prolactinoma invasivo gigante. a propósito de un caso de J. Castro y cols.*

Los autores han descrito un interesante caso de neumoencéfalo a tensión a consecuencia del tratamiento médico de un prolactinoma gigante. El caso tiene interés para la comunidad neuroquirúrgica y endocrinológica, ya que ilustra una complicación infrecuente, aunque posible, del tratamiento médico. En cualquier caso, esto no puede servir de argumento para indicar la resección quirúrgica como tratamiento inicial y de elección en los prolactinomas, especialmente en los de naturaleza invasiva, en los que el tratamiento farmacológico es típicamente eficaz. Solo en casos muy seleccionados tenemos que enfrentarnos al reto

de realizar una resección quirúrgica lo mas amplia posible de prolactinomas invasivos. En el caso presentado, la fistula de LCR post-tratamiento médico fue resuelta con éxito mediante abordaje subfrontal y reconstrucción con flap pericraneal. En mi experiencia, un abordaje directo endonasal y reconstrucción con flap nasoseptal también hubiera proporcionado una resolución efectiva.

J.C. Fernandez-Miranda
University of Pittsburgh