



## CARTAS CIENTÍFICAS

### Apoplejía hipofisaria inducida por triptorelina en paciente con cáncer de próstata



### Pituitary apoplexy induced by triptorelin in patient with prostate cancer

La apoplejía hipofisaria (AH) es un síndrome clínico agudo, potencialmente mortal, provocado por la hemorragia y/o infarto de la glándula hipofisaria. Su diagnóstico requiere un elevado índice de sospecha, y la tomografía computarizada (TC) permite el diagnóstico en menos del 30% de los casos, aunque se puede objetivar la presencia de masa selar en más del 80%<sup>1</sup>.

Por su parte, los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), se han convertido en un tratamiento común en pacientes con cáncer de próstata, cáncer de mama, mioma uterino<sup>2</sup>, endometriosis o pubertad precoz.

Estos fármacos estimulan las células gonadotropas de la adenohipófisis, pudiendo provocar crecimiento de las células adenomatosas<sup>3</sup> e inducir además AH, condición esta muy poco frecuente<sup>3</sup>. Desde el primer caso reportado por Ando et al. en 1995<sup>4</sup>, al menos otros 14 pacientes han sido descritos<sup>2</sup>.

Presentamos el caso de un varón de 77 años con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata T2cN0M0 al cual se indicó tratamiento con triptorelina 22,5 mg intramuscular semestral. Una hora después de la administración de la primera dosis, comenzó con una cefalea frontal brusca, de intensidad moderada acompañada de náuseas y vómitos.

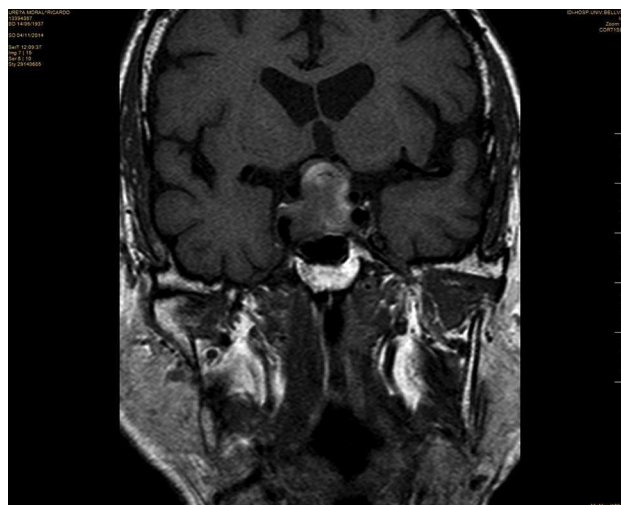
La exploración neurológica inicial era estrictamente normal. Se le realizó un TC de cráneo urgente que informó de una lesión selar, no conocida previamente, de 20 por 25 mm con extensión supraselar y hacia el seno cavernoso derecho compatible con macroadenoma hipofisario no complicado. Con sospecha clínica de AH, se inició tratamiento con glucocorticoides endovenosos, previa extracción para analítica hormonal.

A las 12 h de su admisión hospitalaria apareció diplopía y ptosis palpebral del ojo derecho compatibles con afectación incompleta de III par craneal derecho, sin afectación visual en la campimetría por confrontación ni alteración del nivel de conciencia.

Se realizó resonancia magnética (RM) hipofisaria que mostró un significativo agrandamiento de la glándula hipofisaria con focos de alta señal en secuencia T1 y baja señal en T2 que sugerían sangrado, así como una captación nodular de 25 mm en hemihipófisis derecha compatible con adenoma subyacente (fig. 1).

El estudio hormonal mostró ACTH: 6,9 pmol/l (normal: 2-12); cortisol: 652 nmol/l (normal: 155-678); GH: 0,30 µg/l (normal: < 3,5); IGF-I: 4,7 nmol/l (normal: 4,7-22,3); TSH: 1,86 µU.int./l (normal: 0,48-4,36); T4l: 17,5 pmol/l (normal: 9,7-30,9); prolactina: 24 µU.int./l (normal: 113-200); testosterona: 3,5 nmol/l (normal: 7,6-23); FSH: 5,9 u.int./l (normal: 1,5-6,8); LH: 3,6 u.int./l (normal: 1,5-6,8).

Se realizó cirugía transesfenoidal con resección completa de la lesión hipofisaria. El estudio anatomopatológico reveló un tejido hipofisario infartado con abundante necrosis e infiltrado inflamatorio compatible con el diagnóstico de AH. El estudio hormonal hipofisario realizado 2 meses después de la cirugía mostró persistencia de la hipoprolactinemia, acentuación del hipogonadismo hipogonadotropo, que atribuimos fundamentalmente a la apoplejía y en parte también a la cirugía, ya que el fármaco no habría podido actuar sobre una hipófisis severamente comprometida por la complicación hemorrágica. Se añadió además, un déficit parcial corticotropo que requirió tratamiento sustitutivo.



**Figura 1** Resonancia magnética secuencia T1 *spin eco* (SE) con gadolinio en plano coronal.

En los casos reportados en la literatura de AH tras la administración de agonistas de la GnRH<sup>2</sup>, se aprecia que todos los pacientes tenían macroadenomas hipofisarios. El cuadro apareció en las 4 primeras horas tras la administración del fármaco en el 53% de los pacientes. Es significativo que 14/15 fueran varones, aunque podría estar relación a una mayor indicación del fármaco en pacientes con cáncer de próstata. Solo una mujer ha sido reportada, al aparecer el cuadro tras tratamiento como preparación para donación de óvulos<sup>2-5</sup>. En 9/15 la AH ocurrió después de la administración de leuprolide y hay solo un caso reportado tras el uso de triptorelina<sup>2-6</sup>. Todos los pacientes presentaron cefalea como primera manifestación, con posterior aparición de alteración visual, oftalmoplejía, disminución del nivel de conciencia o hipopituitarismo<sup>2</sup>.

La fisiopatología de la AH mediada por agonistas de la GnRH es desconocida, pero la relación temporal del cuadro con la administración del fármaco sugiere fuertemente una relación causal<sup>7</sup>. Entre los factores atribuidos están el tamaño tumoral o la presión intraselar. Dado que en un grupo de pacientes los síntomas se iniciaron en las primeras 24h tras la administración del fármaco y en otros hasta 10 días después, Guerra et al.<sup>8</sup> sugieren un fenómeno bifásico.

En los casos en que el cuadro aparece tras minutos o pocas horas después de la administración del medicamento, la división celular no podría generar un crecimiento significativo del tumor en tan corto tiempo. Se sugiere que en estos pacientes podría ocurrir una combinación de degranulación celular y una hiperactividad metabólica que inducen isquemia en un tejido hipofisario adenomatoso poco perfundido<sup>8</sup>.

En el grupo de pacientes de inicio más tardío, se plantea que la isquemia y el riego de sangrado a nivel hipofisario podrían estar en relación con el aumento de la presión intraselar originado por el adenoma. Además, el fármaco estimula la secreción de LH, la cual determina crecimiento/división del adenoma, el cual está irrigado por una red capilar anómala y, probablemente insuficiente ante el aumento de la demanda metabólica, favoreciendo así la aparición de isquemia.

Los datos disponibles en la literatura sugieren que los agonistas de la GnRH pueden precipitar una AH en pacientes con adenoma de hipófisis. Teniendo en cuenta la relativa frecuencia de las lesiones hipofisarias en la población general, el amplio uso de estos fármacos en enfermedades muy prevalentes como el cáncer de próstata o mama, y que probablemente, una evaluación hormonal o radiológica hipofisaria pretratamiento no serían coste-efectivas<sup>9</sup>, es fundamental el conocimiento de esta relación por los médicos que prescriben estos fármacos. De igual forma se debe ofrecer una adecuada instrucción a los pacientes para

la búsqueda precoz de asistencia médica en caso de síntomas de sospecha.

Aunque es un efecto adverso raro, la gravedad del cuadro y la baja sensibilidad de la TC craneal para la detección de sangrado hipofisario en el servicio de urgencias, hace necesario considerar la posibilidad de AH en pacientes con adenoma hipofisario, que desarrollen cefalea tras uso de agonistas de la GnRH, aún en ausencia de déficit visual, oftalmoplejía o disminución de conciencia.

## Bibliografía

1. Vicente A, Lecumberri B, Gálvez MA. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la apoplejía hipofisaria. *Endocrinol Nutr.* 2013;582:e1-582.
2. Sasagawa Y, Tachibana O, Nakagawa A, Koya D, Iizuka H. Pituitary apoplexy following gonadotropin-releasing hormone agonist administration with gonadotropin-secreting pituitary adenoma. *J Clin Neurosci.* 2015;22:601-3.
3. Ito Y. Unexpected enlargement of clinically silent pituitary gonadotroph adenoma induced by goserelin acetate given as treatment for prostate cancer. *Int J Urol.* 2011;18:83-4.
4. Ando S, Hoshino T, Mihara S. Pituitary apoplexy after goserelin. *Lancet.* 1995;1995:345-458.
5. Engel G, Huston M, Oshima S, Beck C, Harsh G, Rosenthal MH, et al. Pituitary apoplexy after leuprolide injection for ovum donation. *J Adolesc Health.* 2003;32:89-93.
6. Chanson P, Schaison G. Pituitary apoplexy caused by GnRH agonist treatment revealing gonadotroph adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2267-8.
7. Davis A, Goel S, Picoles M. Pituitary apoplexy after leuprolide. *Pituitary.* 2006;9:263-5.
8. Guerra Y, Lacuesta E, Márquez F, Raksin PB. Apoplexy in non functioning pituitary adenoma after one dose of leuprolide as treatment for prostate cancer. *Pituitary.* 2010;13:54-9.
9. Babbo A, Kalapurakal GT, Liu B, Bajramovic S. The presence of pituitary tumor in patients with prostate cancer is not a contraindication for leuprolide therapy. *Int Urol Nephrol.* 2014;46:1775-8.

Fernando Guerrero-Pérez<sup>a,\*</sup>, Agustina Pia Marengo<sup>a</sup>,  
Alejandra Planas-Vilaseca<sup>a</sup>, Vanesa Flores-Escobar<sup>b</sup>  
y Carles Villabona-Artero<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España*

<sup>b</sup> *Medicina de Familia, Centro de Atención Primaria La Gavarra, Cornellá de Llobregat, Barcelona, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fguerrerop@bellvitgehospital.cat  
(F. Guerrero-Pérez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2015.05.005>