Manejo personalizado de apoplejía hipofisiaria

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Postgrado, Universidad de Costa Rica

Conflictos de interés

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Glaxo SmithKline, Sanofi Aventis, Bayer, Boehringer Ingelheim, Janssen
- Advisory Board: Novartis Oncology, Sanofi Aventis, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Stendhal, Pfizer, Janssen
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Merck Sharp & Dohme, Glaxo SmithKline, Organon, Boehringer Ingelheim, Roche, Novo Nordisk

Cuál es mi especialidad?

- Neurocirugía
- Endocrinología
- Radioterapia
- Neurología
- Patología
- Otro

Start the presentation to activate live content

If you see this message in presentation mode, install the add-in or get help at PollEv.com/app

Objetivos

- Revisar fisiopatología, manifestaciones y tratamiento de apoplejía hipofisiaria
- Algoritmos de tratamiento
- Cómo personalizar el manejo

EndoDrChen.com

1ra consulta (9 dic 2015)

- Femenina de 22 años, estudiante
- Cefalea de 3 años de evolución opresivo occipital irradidado a región parietal que se presenta casi todos los días y se intensificó en el último mes por lo que le hicieron TAC cráneo que mostró lesión selar por lo que fue referida a endocrinología como adenoma hipofisiario
- No datos de acromegalia, Cushing ni síntomas de hipopituitarismo
- Usa anticonceptivos orales

EndoDrChen.com

1ra consulta (9 dic 2015)

- Hernia hiatal tratado con esomeprazole 20 mg por día
- EF: PA 124/71, Peso 49.8 kg, Talla 162 cm. No fascies característica.
- Se revisa el TAC con el radiólogo y se observa una lesión de 13 mm selar, homogéneo, que es hiperintensa y realza poco con contraste con extensión supraselar que toca el quiasma. No es posible valorar el grosor del tallo hipofisiario.

EndoDrChen.com

Laboratorios basales (4 diciembre 2015)

- T4L 1.07 ng/dl
- TSH 2.28 uUI/ml
- Cortisol 24.1 ug/dl
- GH 10.80 ng/dl
- FSH 0.14 mUI/ml (con anticonceptivos)
- LH <0.10 mUI/ml (con anticonceptivos)
- Prolactina 13.40 ng/ml
- ACTH 14.50 pg/ml
- IGF-1 183 ng/ml (116-358)

EndoDrChen.com

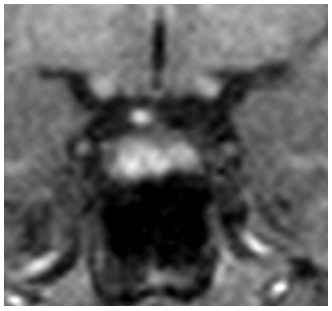
RMN (26 enero 2016) T1

EndoDrChen.com

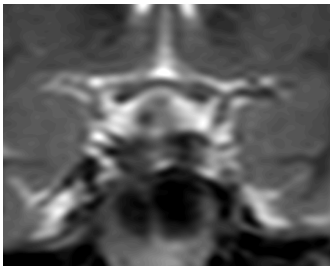
RMN T1

EndoDrChen.com

RMN secuencia T1



RMN Secuencia T2



RMN post gadolinio

RMN post gadolinio

EndoDrChen.com

El abordaje en esta paciente sería:

Cirugía

No cirugía

Start the presentation to activate live content

If you see this message in presentation mode, install the add-in or get help at PollEv.com/app

EndoDrChen.com

Poll Everywhere

2da consulta (21 julio 2016)

- Se manejó como si fuese una apoplejía hipofisiaria
- Las cefaleas han ido disminuyendo intensidad.
- Un poco cansada en el último año
- No datos de hipopituitarismo.
- Peso 49.9 kg PA 108/67 mm Hg.
- No ortostatismo en la consulta.
- Sigue usando esomeprazole y anticonceptivos, se suspenden los anticonceptivos para valorar reserva hipofisiaria

EndoDrChen.com

2da consulta

- 4-abril-16 Cortisol post dexa 1 mg 1.75 ug/dl
- 26-abril-16 Campos visuales normales

EndoDrChen.com

ITT+TRH+LHRH (31 agosto 2016)

Tiempo	Glucosa (mg/dl)	TSH (uUI/ml)	Cortisol (ug/dl)	GH (ng/ml)	FSH (mUI/ml)	LH (mUI/ml)	Prolactia (ng/ml)
0	86	0.831	5.0	1.38	1.59	0.65	5.95
30'	29	9.22	11.3	0.58	3.52	59.40	66.30
60'	91	5.56	19.2	10.80	5.13	58.10	112
90'	90		18.2	7.07			
120'	83		15.5	2.54			

Basal:
Estradiol 241 pg/ml
IGF-1 301 ng/ml (116-358)
IGFBP3 5.25 ug/ml (3.40-7.80)
T4L 1.17 ng/dl (0.7-1.7)

EndoDrChen.com

3ra consulta (6 setiembre 2016)

- Las cefaleas han disminuido aún más
- RM regular aún sin anticonceptivos

EndoDrChen.com

Individualizar

- Síntomas
- ”subclínico”
- Momento de presentación
- Comorbilidades
- Decisión de cirugía
  - Temprana
  - Tardía

EndoDrChen.com

Incidencia

- Base de datos de Shangai
- 2021 adenomas hipofisiarios
  - 4.8% tuvieron apoplejia, 2 de 3 criterios:
    - Síntomas clásicos
    - Imágenes con signos de hemorragia
    - Diagnóstico patológico de hemorragia
  - 3 síntomas: cefalea, deterioro visual, vómitos

EndoDrChen.com

Zhu X. PloS One. 10(9):e0139088

Factores de riesgo para apoplejía

Factors		Univariate OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95% CI)	P
Age (years)					
	≤35 *	1		1	
	36–45	1.28(0.65–2.54)	0.479	0.92(0.45–1.88)	0.827
	46–55	2.53(1.35–4.74)	0.004	1.50(0.77–2.92)	0.234
	≥56	2.71(1.48–4.97)	0.001	1.52(0.78–2.93)	0.217
Gender					
	Female *	1		1	
	Male	3.11(1.98–4.90)	0.000	2.54(1.59–4.07)	0.000
Diabetes mellitus		1.41(0.69–2.87)	0.341	0.55(0.12–2.52)	0.443
Hypertension		0.92(0.22–3.86)	0.910	0.92(0.42–1.99)	0.828
Tumor recurrence		0.34(0.10–1.09)	0.074	0.34(0.10–1.11)	0.074
Types of pathological staining					
	Positive staining *†	1		1	
	Negative staining ¶	2.61(1.73–3.99)	0.000	2.04(1.29–3.23)	0.002
Adenoma size					
	Microadenoma *	1		1	
	Macroadenoma	30.84(11.29–84.25)	0.000	26.46(9.66–72.46)	0.000

EndoDrChen.com

Introducción

- Prevalencia 6.2 casos por 100.000 habitantes
- Incidencia 0.17 episodios por 100.000 habitantes por año
- 2-12% de los adenomas sufren apoplejía
- ¾ casos se desconocía que tenía un adenoma
- en casos donde se conoce que presentan NFPA, el riesgo es de 0.2-0.6 eventos por 100 pacientes año
- Más frecuente entre 5ta y 6ta década con ligero predominio masculino

EndoDrChen.com

Briet C. Endocrine Rev. 2015;36:622

Introducción

- El riesgo de sangrados es 5x mayor en adenomas hipofisiarios vs otras neoplasias intracraneales
- También se puede presentar en otras lesiones selares como hipofisitis, craneofaringiomas, quistes de Rathke e incluso en síndrome de Sheehan
- La forma subclínica es más frecuente que la aguda (hasta 25% de los adenomas pueden tener evidencia de sangrado)

EndoDrChen.com

Albani A. Int J Endorinol. 2016; epub Nov 6.

EndoDrChen.com

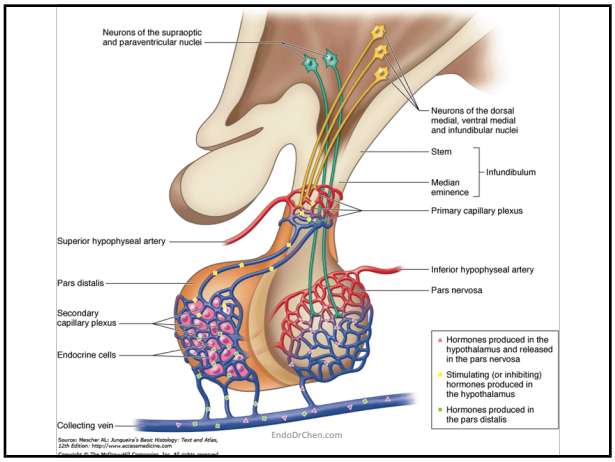
Briet C. Endocrine Rev. 2015;36:622

Subtipo de adenomas

- Adenomas no funcionantes
  - funcionantes son más pequeños?
- Macroadenomas
- Prolactinomas:
  - 6.8-20%
- somatotropinomas
- tumores productores ACTH silentes
  - 30-64%
- mutaciones de AIP?

EndoDrChen.com

Briet C. Endocrine Rev. 2015;36:622



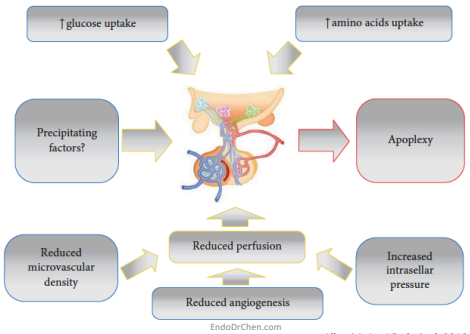
Fisiopatología

- Los adenomas reciben irrigación arterial directa y no a través de un sistema porta
- Aporte sanguíneo menor comparado con tejido hipofisiario normal
- Menos angiogenesis, con menor densidad de microvasculatura
- Los adenomas pueden crecer más que su aporte sanguíneo
- Isquemia por compresión del tallo hipofisiario
- Células tumorales muy sensibles a deprivación de glucosa

EndoDrChen.com

Briet C. Endocrine Rev. 2015;36:622

Fisiopatología



Albani A. Int J Endorinol. 2016; epub Nov 6.

Características vasculares del adenoma

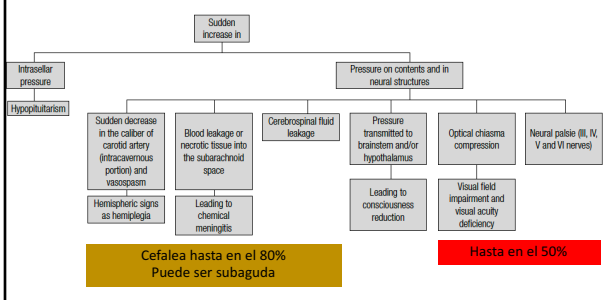
Fragilidad de los vasos sanguíneos del adenoma

- Maduración incompleta
- Pobre fenestración
- Ruptura de membrana basal

EndoDrChen.com

Briet C. Endocrine Rev. 2015;36:622

Fisiopatología y manifestaciones



Glezer A. Arch Endocriol Metab. 2015;59:259

Pituitary apoplexy score

Variable	Points
Level of consciousness	
Glasgow coma scale 15	0
Glasgow coma scale 8–14	2
Glasgow coma scale <8	4
Visual acuity	
Normal 10/10 (or no change from pre-PA visual acuity)	0
Reduced, unilateral	1
Reduced, bilateral	2
Visual field defects	
Normal	0
Unilateral defect	1
Bilateral defect	2
Ocular paresis	
Absent	0
Present unilateral	1
Present bilateral	2

Mayoría de los casos quirúrgicos tienen más de 4 puntos

Briet C. Endocrine Rev. 2015;36:622

Deficiencias hormonales

Déficit ACTH 50-80%

- Dado lo frecuente y peligroso debe darse reemplazo empírico a todos los pacientes
- Tomar una muestra antes para diagnóstico pero no esperar al resultado

Deficiencia tirotropo o gondotropo: 40-75%

- puede desenmascarar una deficiencia glucocorticoide leve

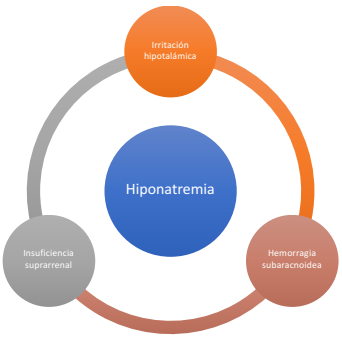
Deficiencia de GH: casi 100%

De los pocos contextos donde un adenoma hipofisiario cursa con PRL bajo

Diabetes insípida <5%

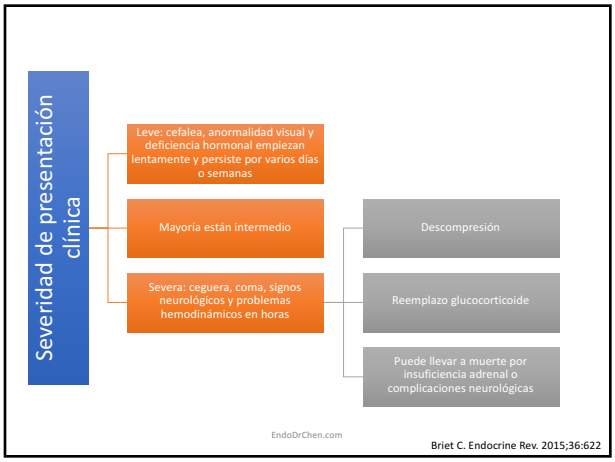
EndoDrChen.com

Briet C. Endocrine Rev. 2015;36:622



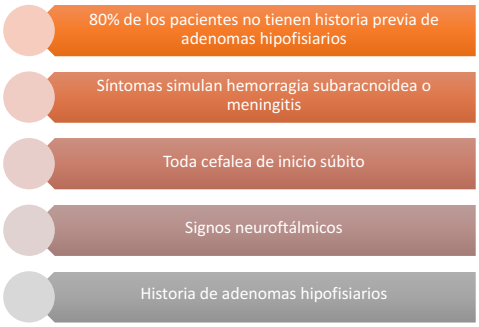
Puede contribuir al deterioro del estado de conciencia

EndoDrChen.com



Briet C. Endocrine Rev. 2015;36:622

Cuándo sospecharlo?



Baldeweg SE. Endocr Connect. 2016; 5:G12

Tratamiento

EndoDrChen.com

Objetivos del tratamiento

- Mejorar síntomas
- Aliviar compresión de estructuras locales, sobre todo las vías ópticas
- Descompresión quirúrgica es la forma más rápida de lograrlo
- Algunos pacientes recuperan función endocrina y visual después de manejo conservador basado en glucocorticoides

EndoDrChen.com

Briet C. Endocrine Rev. 2015;36:622

Qué esperar?

- Descompresión:
  - Estado de conciencia
  - Alteración de campos visuales
  - Alteracíon de agudeza visual
- Secuelas permanentes si hay atrofia de nervio óptico
- Oftalmoplejía mejora luego de varias semanas
  - No es una indicación quirúrgica

EndoDrChen.com

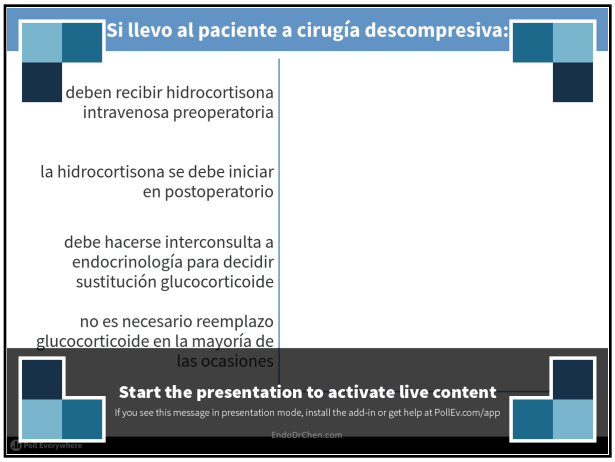
Briet C. Endocrine Rev. 2015;36:622

Cirugía o no?

- Controversial
- Síntomas visuales
- Intensidad de cefalea
- No existen RCT

EndoDrChen.com

Tu M. J Neurol Sci. 2016;370:258



Glucocorticoides

- Uso obligatorio una vez hecho el diagnóstico
- Hidrocortisona
  - 50 mg cada 6 horas IV
  - Bolo 100-200 mg IV seguido de 50-100 mg cada 6 horas IV ó IM

EndoDrChen.com

Briet C. Endocrine Rev. 2015;36:622

Manejo quirúrgico (consideraciones)

- Vía transesfenoidal
- Diabetes insípida
- Fuga de LCR
- Riesgo de hipopituitarismo hasta 70% de casos
- Riesgo de eventos adversos puede ser mayor a lo reportado ya que muchas veces se opera por un neurocirujano de disponibilidad que no necesariamente es experto en hipófisis

EndoDrChen.com

Briet C. Endocrine Rev. 2015;36:622

Consideraciones quirúrgicas

- Si se decide por manejo quirúrgico
  - Siempre debe descartarse la posibilidad de un aneurisma que haya tenido sangrado intraselar
  - Casos **anecdóticos** reportados en la literatura
  - Corresponde al peor escenario para el neurocirujano
  - Importancia de revisar bien las imágenes y comentarlo con el radiólogo en caso de duda
    - Erosión de paredes de la silla turca
    - Calcificación circunferencial en las paredes de un aneurisma
- En caso de decidirse descompresión quirúrgica, ésta debe realizarse en la primera semana

EndoDrChen.com

Manejo conservador

- Manejo con glucocorticoides
- Sólo si no hay mejoría visual o del estado de conciencia se valoraría cirugía
- Prevalencia de hipopituitarismo o crecimiento tumoral fueron similar a los pacientes sometidos a cirugía
- Cuál es el papel del manejo conservador si después requiere cirugía de todas formas?

EndoDrChen.com

Briet C. Endocrine Rev. 2015;36:622

Por lo tanto…

- Cuál conducta es mejor?
- Limitantes:
  - No existen RCT
  - Todos los estudios son series de casos retrospectivos
  - Como limitante, la mayoría de los pacientes quirúrgicos tenían una presentación más severa lo que sesga los resultados

EndoDrChen.com

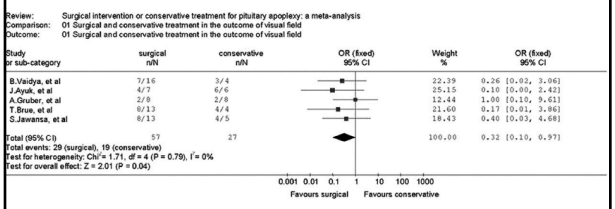
Cirugía vs manejo conservador

- No diferencias en parálisis oculomotor
- No diferencias en defectos oculares
  - Normalización agudeza visual 60-100%
  - Mejoría agudeza visual 25%
  - Normalización de de campos visuales 50-100%
  - Mejoría de campos visuales 25%
- Recuperación parcial o total de función hipofisiaria en 50% de cirugía
  - Similar a manejo médico

EndoDrChen.com

Briet C. Endocrine Rev. 2015;36:622

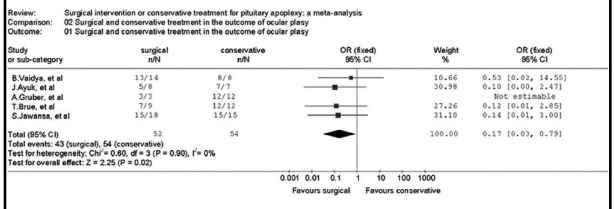
Metanálisis: resultados en campos visuales



EndoDrChen.com

Tu M. J Neurol Sci. 2016;370:258

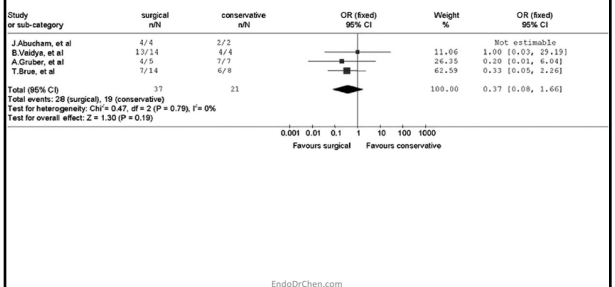
Metanálisis: parálisis ocular



EndoDrChen.com

Tu M. J Neurol Sci. 2016;370:258

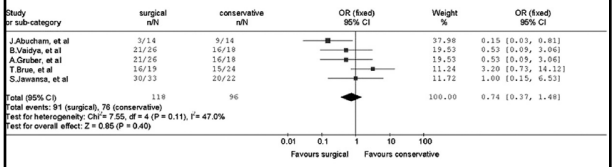
Metanálisis: agudeza visual



EndoDrChen.com

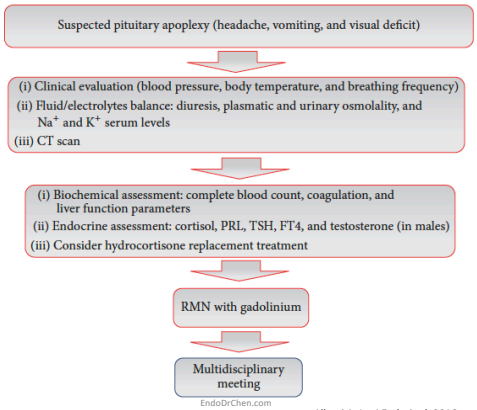
Tu M. J Neurol Sci. 2016;370:258

Metanálisis: función hipofisiaria



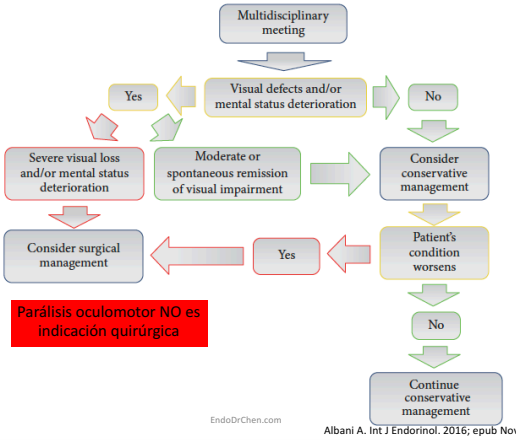
EndoDrChen.com

Tu M. J Neurol Sci. 2016;370:258



EndoDrChen.com

Albani A. Int J Endorinol. 2016; epub Nov 6.



Albani A. Int J Endorinol. 2016; epub Nov 6.

Pronóstico

- Depende de:
  - Mecanismos de daño hipofisiario
  - Afectación óptica
  - Hemorragia subaracnoidea
    - Sangrado cisterna supraselar
    - Mayor riesgo de ictus por vasoespasmo
    - Responsible por las consecuencias neurológicas y alteraciones del estado de conciencia
- Crecimiento del tumor 21.4% a 5 años
  - Seguimiento radiológico periódico

EndoDrChen.com

Albani A. Int J Endorinol. 2016; epub Nov 6.

Prolactina como predictor

- PRL puede ser predictor de recuperación de funcionalidad
- Niveles bajos: mayor presión intraselar y menor probabilidad de recuperación luego de cirugía

EndoDrChen.com

Albani A. Int J Endorinol. 2016; epub Nov 6.

Individualizar

- Síntomas
  - Estado de conciencia, compromiso visual orientan más hacia cirugía
- ”subclínico”
  - Observación
- Momento de presentación
  - Agudo puede orientar más hacia cirugía
- Comorbilidades
- Decisión de cirugía
  - Temprana
  - Tardía

EndoDrChen.com

Volviendo al caso inicial…

- Paciente joven, cefalea subaguda
- Sin déficit hormonal
- Sin déficit visual
- Probablemente se pueda dar tratamiento conservador

EndoDrChen.com

Mensajes principales

- Es parte del diagnóstico diferencial de toda cefalea súbita, especialmente si tiene síntomas visuales
- Manejo quirúrgico si tiene alteración de conciencia, déficit visual
  - De lo contrario un manejo conservador es una opción
- En casos severos siempre se debe reemplazar con glucocorticoides, el resto de las hormonas puede esperar
- Evaluar lesión selar y funcionalidad en el seguimiento

EndoDrChen.com

Preguntas…
chenku2409@gmail.Com
EndoDrChen.Com

EndoDrChen.com