

APOPLEJÍA PITUITARIA E INFECCIÓN POR SARS-COV-2 (COVID-19)

MAURO RUELLA¹, GUIDO CAFFARATTI¹, DÉBORA KATZ², RICARDO MARENGO³, ANDRÉS CERVIO¹¹Departamento de Neurocirugía, ²Servicio de Neuro-Endocrinología, ³Servicio de Otorrinolaringología, FLENI, Buenos Aires, Argentina

Resumen La infección por coronavirus (SARS-CoV-2/COVID-19) es responsable de un diverso rango de manifestaciones extrapulmonares entre las cuales se destaca el compromiso neurológico directo o indirecto. La apoplejía hipofisaria es una entidad médica y neuroquirúrgica de gravedad variable que suele asociarse a la presencia de un adenoma subyacente. Un escaso número de reportes han vinculado estas dos enfermedades entre sí. Este trabajo describe un caso de apoplejía hipofisaria manifestada clínicamente en forma concomitante al diagnóstico de COVID 19, en un paciente con macroadenoma hipofisario desconocido y su manejo terapéutico, revisando los mecanismos potencialmente subyacentes al nexo entre ambas entidades.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, apoplejía hipofisaria, adenoma hipofisario, diagnóstico, tratamiento

Abstract Pituitary apoplexy and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection

Coronavirus disease (SARS-CoV-2/COVID-19) is responsible for a wide variety of extrapulmonary manifestations, among which direct or indirect neurological compromise stands out. Pituitary apoplexy is a clinical and neurosurgical entity of variable severity, usually associated with a pituitary adenoma. Literature is scarce regarding the association between these diseases. This paper reports a case of pituitary apoplexy, manifested concomitantly to the diagnosis of COVID 19 in a patient with unknown pituitary macroadenoma, and its therapeutic management, reviewing the mechanisms potentially underlying the link between both entities.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, pituitary apoplexy, pituitary adenoma, diagnosis, treatment

La apoplejía hipofisaria es una entidad caracterizada por el infarto y/o hemorragia de la glándula hipófisis¹. Su incidencia es baja y vinculable a distintos factores de riesgo o precipitantes²⁻⁵. Los adenomas pituitarios constituyen un factor de riesgo considerable pudiendo presentarse en un 2-12% de los casos⁵. El volumen tumoral es crítico, y por ende los macroadenomas presentan un riesgo mayor².

El hallazgo de hemorragia pituitaria aislado no es suficiente para definir la apoplejía, pudiendo presentarse incidentalmente o inclusive en adenomas sintomáticos en hasta un 14% de los casos³.

Los síntomas típicos incluyen: cefalea, náuseas, disminución de agudeza visual, diplopía, fatiga y déficits hormonales⁶. Aproximadamente un 80% de los casos presentan alguna deficiencia hormonal, siendo fundamental descartar la insuficiencia adrenal.

El tratamiento de esta entidad es aún discutido y controversial. El tratamiento quirúrgico suele indicarse

de urgencia en quienes presentan lesiones rápidamente expansivas, déficit visual agudo, severo o progresivo y compromiso del nivel de conciencia^{3,4}. Estos pacientes, candidatos a cirugía o no, deberían recibir terapia de reemplazo corticoide aún sin signos de crisis adrenal⁶. La corticoterapia es además útil para reducir el edema en los nervios ópticos y oculomotores, evidenciando mejoría de la afección de los mismos en diversos casos^{3,4}.

Presentamos un caso de apoplejía hipofisaria manifestada concomitante al diagnóstico de COVID-19 en un paciente con macroadenoma hipofisario desconocido, y su manejo terapéutico. Pocos son los casos descritos en la literatura al respecto^{2-5,7-14}, sin conclusiones sobre la posible implicancia del virus en esta complicación. Se repasan los mecanismos subyacentes a esta novedosa asociación y el manejo de la misma.

Caso clínico

Varón de 48 años con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes tipo 2, con cuadro clínico caracterizado por cefalea hemisférica derecha, de carácter pulsátil e intensidad moderada/grave, acentuada con Valsalva y asociada a náuseas.

Consultó en otro nosocomio donde se confirmó el diagnóstico de COVID-19. Debido al empeoramiento clínico y al agravado de diplopía, consulta en nuestra institución. El

Recibido: 6-VI-2022

Aceptado: 26-VIII-2022

Dirección postal: Mauro Ruella, FLENI, Montañeses 2325, 1428 Buenos Aires, Argentina

e-mail: mauro.r_09@hotmail.com

examen físico constató agudeza visual 5/10 en ambos ojos, cuadrantanopsia temporal superior izquierda y déficit de los pares craneanos III y VI del lado derecho.

Fue estudiado inicialmente con tomografía computarizada para descartar una hemorragia subaracnoidea. No se evidenciaron estigmas de sangrado, se identificó una lesión expansiva en topografía selar.

Se completó la valoración con RMN con gadolinio que evidenció una lesión compatible con macroadenoma hipofisario invasor con compresión quiasmática y sangrado tumoral (Fig. 1).

Los estudios de laboratorio sanguíneo mostraron: natremia 132 meq/l, prolactina 1 ng/ml, TSH 0.84, UI - T4 Libre 0,71ng/dl, cortisol 27.6 ug/dl, IGF-1 882 ng/dl (rango de normalidad de 88.3-209.9), STH 3.25 ng/dl (rango de normalidad de 0-1)

La hiponatremia, vinculable a insuficiencia suprarrenal, fue caracterizada dentro de un cuadro de secreción inapropiada de hormona antidiurética como suele ocurrir en afecciones neurológicas infecciosas o hemorrágicas en contexto del estado de normovolemia, hipernatriuresis y osmolaridad urinaria elevada asociada a plasmática reducida.

El valor de plaquetas, dímero D y coagulograma resultaron normales. Los valores elevados de IGF-1 y STH sugieren el diagnóstico de somatotropinoma.

Desde el ingreso el paciente fue tratado con glucocorticoides en dosis de estrés. Se adoptó una conducta inicialmente conservadora respecto a la indicación quirúrgica, en contexto

de infección reciente con SARS-CoV-2. De forma rutinaria se solicitó valoración oftalmológica con hallazgos campimétricos acordes al examen físico y un fondo de ojo sin alteraciones de relevancia. El paciente fue externado al 4to día, posterior a la estabilización clínica y mejoría del cuadro de cefalea.

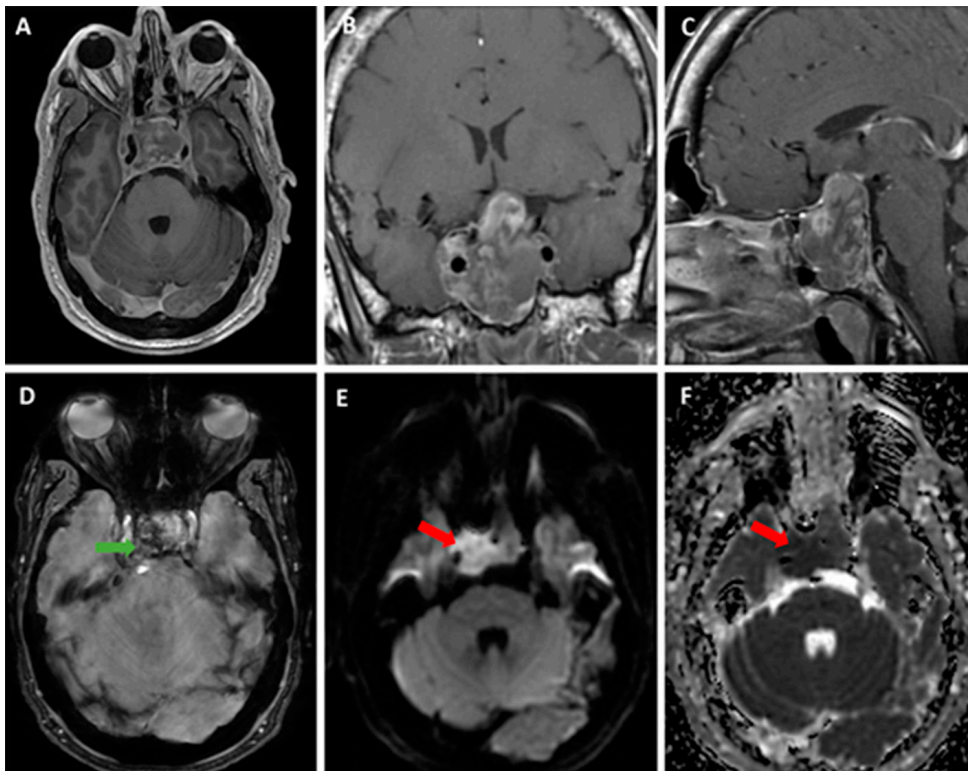
A los 11 días se programó la intervención quirúrgica, con una nueva PCR para SARS-CoV-2 negativa. Se llevó a cabo un abordaje endonasal endoscópico binarinal a 3 manos. Se realizó una exéresis subtotal de la lesión debido a la extensa infiltración del seno cavernoso derecho intentando descomprimir el área del triángulo oculomotor. Los hallazgos intraoperatorios mostraron un adenoma de consistencia fibrosa, acorde al antecedente de apoplejía reciente.

El postoperatorio cursó favorablemente, con mejoría subjetiva de la agudeza visual y parcial del III par craneal. El paciente desarrolló diabetes insípida polidipsica con requerimiento de desmopresina. Fue dado de alta al 5to día postoperatorio con hidrocortisona en tapering y pautas de rehabilitación oculomotora.

En la actualidad, mantiene corticoterapia de reemplazo (20 mg día), levotiroxina, testosterona y desmopresina en relación a panhipopituitarismo secuelar.

La histología evidenció un adenoma hipofisario con escasa marcación para STH y prolactina, y un elevado índice cinético (ki-67 7%) con extensa necrosis. En el tejido respiratorio de la mucosa del seno se detallan células ahusadas con leve pleomorfismo e infiltrado inflamatorio crónico.

Fig. 1.— RM de cerebro, secuencias: T1 volumétrico con contraste en cortes axial, coronal y sagital (A, B, C) que evidencia lesión expansiva selar y supraselar de 46×29×47 mm, con señal y realce heterogéneo compatible con macroadenoma hipofisario invasor (Hardy III; Knosp IV a derecha-II izquierda). Cortes axiales que plasman focos hipointensos, compatibles con áreas de sangrado a nivel selar y seno cavernoso derecho en secuencia SWAN (D), y señal restrictiva en secuencias de DWI (E) y ADC (F) congruentes con isquemia hipofisaria



Discusión

Presentamos un caso de apoplejía pituitaria en un paciente con macroadenoma e infección concurrente por COVID-19. La conducta inicial fue conservadora, indicándose una cirugía diferida, luego de un tiempo prudencial tras la infección, debido a la naturaleza funcional del adenoma y su tamaño.

Esta enfermedad nueva genera muchos interrogantes respecto a la repercusión en el organismo humano y

amplia diversidad clínica de fisiopatogenia enigmática⁷. No obstante, sigue siendo importante remarcar las complicaciones del virus que afectan al SNC.

El COVID-19 se asocia a cuadros de activación de la coagulación y disfunción endotelial, generando eventos isquémicos y hemorrágicos cerebrales, con preponderancia por las manifestaciones de estirpe isquémica^{2, 15}.

Un escaso número de reportes han vinculado estas dos enfermedades entre sí. Los mismos se detallan en la Tabla 1. La mayoría de ellos, asocia la presencia de

TABLA 1.– Casos reportados de apoplejía hipofisaria en pacientes con COVID-19
(Adaptado de: A rare case of SARS-CoV-2 infection associated with pituitary apoplexy without comorbidities. Ghosh R, Roy D, Roy D, et al. *J Endocr Soc* 2021; 5: bvaa203⁶)

Autor	Paciente	Clínica	Diagnóstico	Tratamiento	Outcome
Chan, et al ³	Femenino, embarazada 28 a	Visión borrosa OI, cefalea moderada y otalgia izq	Microadenoma pituitario con apoplejía	Dexametasona y Cirugía hipofisaria diferida	Recuperación de defecto pupilar y trastorno visual
Solorio-Pineda, et al ²	Masculino 27 a	Disminución de agudeza visual progresiva y exotropía OI	Macroadenoma pituitario con apoplejía + Neumonía atípica	Anticoagulantes, Agonistas dopaminérgicos, Cirugía cardiaca y testeo dinámico pituitario	Muerte 12 h posterior a admisión
Santos, et al ¹³	Masculino 47 a	Cefalea frontal izquierda, diplopía, ptosis y disminución de agudeza en OI	Macroadenoma pituitario con depósitos centrales de hemosiderina	Ibuprofeno y cirugía hipofisaria	Recuperación
Bray, et al ¹⁴	Femenino 28 a	Cefalea intensa	Adenoma hipofisario con apoplejía subyacente posible	Corticoides de reemplazo	Resolución espontánea de adenoma
Michel la Roy, et al ⁴	Masculino 35 a	Cefalea intensa retroorbitaria y rigidez de nuca	Microadenoma hipofisario con apoplejía- Neumonía lobar	Conservador endocrinológico + Antibióticos para neumonía	–
Julián Benito León, et al ⁵	Femenino 44 a	Cefalea aguda grave + vómitos, visión borrosa, fiebre	Macroadenoma con apoplejía	Estudio dinámico pituitario	Rechazo de cirugía Estabilidad clínica
Bordes Stephen J, et al ⁸	Femenino 65 a	Cefalea frontal y retroorbitaria progresiva + vómitos foto y fonofobia Malestar general y tos	Apoplejía hipofisaria Ausencia de claro adenoma pituitario	Corticoides de reemplazo Levotiroxina. Antibióticos Corticoides de reemplazo + levotiroxina	Seguimiento

a: años; OI: ojo izquierdo; izq: izquierda

un adenoma subyacente. En ninguno de los casos, no obstante, quedó establecida una relación causal entre la apoplejía pituitaria y la infección viral.

Las vías de acceso propuestas del virus al SNC incluyen: la inhalatoria hacia el bulbo olfatorio, con posterior dispersión; y la hemática atravesando la barrera-hematoencefálica².

Los medios por los cuales el virus podría actuar como agente causal de apoplejía hipofisaria son de carácter más bien teórico y extrapolables a otras afecciones por el mismo virus o por virus disímiles. La presencia comunicada del virus en LCR de pacientes con encefalitis asociada a COVID-19 apoya la injerencia del mismo en sangrados intracraneales⁷. Se ha demostrado el rol del receptor de enzima-convertidora-angiotensina-2 en la infección y su interacción con la glicoproteína spike del virus, el cual se expresa en órganos-circunventriculares y el endotelio cerebrovascular, interviniendo en la regulación del flujo cerebral².

En el cuadro de infección grave por SARS CoV2, el cuadro de hipotensión y vasoespasmo secundario podrían ocasionar un daño isquémico a la glándula⁵.

La diátesis hemorrágica, trombocitopenia y trombopatía ocasionadas por SARS-CoV-2, sumado a la disfunción endotelial/endotelitis, han sido mecanismos propuestos para la génesis de sangrado^{2, 4, 5, 15}. El agregado de la fragilidad vascular hipofisaria a lo previamente expuesto, podría significar un mecanismo plausible de apoplejía⁵.

El incremento de la PIC secundaria a tos y estornudos, en el marco del cuadro respiratorio viral, podría también actuar como desencadenante de sangrado ante un adenoma subyacente⁴.

La infección viral podría además ocasionar cuadros de hipofisitis viral o postinfecciosa⁵.

Por último, ante la falta de certezas o identificación del virus en tejido pituitario en los casos descritos ni en el presente, o en LCR, existe también la posibilidad de un vínculo casual temporal entre ambas entidades. La coincidencia del debut de la apoplejía en un paciente sin previas manifestaciones tumorales en el marco de una infección por SARS CoV2 y las implicancias del virus en enfermedades isquémicas y hemorrágicas sin embargo despierta esta interrogante.

Respecto al tratamiento quirúrgico, debe destacarse que los pacientes con COVID-19 representan una población de muy alto riesgo para la diseminación del virus al personal de salud no solo durante el manejo de la vía aérea, sino también durante la cirugía endonasal, por aerosolización de partículas virales^{3, 8}.

Por otro lado, hay un gran número de estudios que sugieren que la intervención quirúrgica dentro de la semana de la apoplejía, sería beneficiosa por sobre el tratamiento conservador en el escenario de pérdida visual progresiva, alteración de la conciencia, o en caso de neuropatías craneales como en nuestro caso^{3, 9-11}.

Consecuentemente, debe individualizarse cada caso valorando los riesgos y beneficios de dicha intervención, incluyendo el riesgo epidemiológico al personal de salud. Acorde a esto, existen recomendaciones que sugieren categorizar a los pacientes con COVID-19 con requerimiento de cirugía de hipófisis transnasal en emergentes, urgentes y electivos a los fines de definir el tiempo quirúrgico propicio¹².

En adición a lo expuesto, la práctica quirúrgica debe realizarse con cumplimiento de protocolos y estándares de prevención e higiene. Se han establecido recomendaciones de la *Pituitary Society* que determinan que es crítico para los profesionales que realizan una cirugía endonasal, la adhesión estricta a las estrategias preventivas^{3, 12}.

En conclusión, la relación de causalidad o casualidad entre la infección por el COVID-19 y la apoplejía hipofisaria sigue siendo motivo de estudio. Actualmente las teorías son bien fundadas, pero mayormente especulativas y los mecanismos subyacentes requieren de una mayor valoración a futuro. Es a raíz de los casos y la experiencia que la comprensión de los mismos se va consolidando. Creemos que es de relevancia considerar este tipo de complicaciones atípicas en afectados por COVID-19, para realizar un diagnóstico oportuno y manejo terapéutico adecuado. Consideramos útil la realización de neuroimágenes que manifiesten cuadros de cefalea atípicos, agudos y refractarios al tratamiento convencional. La evaluación individualizada es fundamental para decidir el tratamiento apropiado de cada paciente, considerando el cuadro de apoplejía, además del estadio de la infección por SARS-CoV-2. Sería deseable a futuro, con mayor experiencia, lograr pautas de manejo estandarizadas.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Mayol Del Valle M, De Jesus O. Pituitary Apoplexy. [Updated 2021 Feb 7]. En: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. En: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559222/>; consultado mayo 2022.
2. Solorio-Pineda S, Almendárez-Sánchez CA, Tafur-Grandett AA, et al. Pituitary macroadenoma apoplexy in a severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2-positive testing: Causal or casual? *Surg Neurol Int* 2020; 11:304.
3. Chan, JL, Gregory KD, Smithson SS, et al. Pituitary apoplexy associated with acute COVID-19 infection and pregnancy. *Pituitary* 2020; 23: 716-20.
4. LaRoy M, McGuire M. Pituitary apoplexy in the setting of COVID-19 infection. *Am J Emerg Med* 2021; 47:329.
5. Ghosh R, Roy D, Roy D, et al. A rare case of SARS-CoV-2 infection associated with pituitary apoplexy without comorbidities. *J Endocr Soc* 2021; 5: bvaa203.
6. Briet C, Salenave S, Bonneville JF, Laws ER, Chanson P. Pituitary apoplexy. *Endocr Rev* 2015; 36:622-45.
7. Bordes SJ, Phang-Lyn S, Najera E, Borghei-Razavi H, Adada B. Pituitary apoplexy attributed to COVID-19 infec-

- tion in the absence of an underlying macroadenoma or other identifiable cause. *Cureus* 2021; 13: e13315.
8. Patel ZM, Fernandez-Miranda J, Hwang PH, et al. Precautions for endoscopic transnasal skull base surgery during the COVID-19 Pandemic. *Neurosurgery* 2020; 87: E66-E67.
 9. Almeida JP, Sanchez MM, Karekezi C, et al. Pituitary Apoplexy: Results of surgical and conservative management clinical series and review of the literature. *World Neurosurg* 2019; 130: e988-e999.
 10. Bi WL, Dunn IF, Laws ER Jr. Pituitary apoplexy. *Endocrine* 2015; 48: 69-75.
 11. Seo Y, Kim YH, Dho YS, et al. The Outcomes of pituitary apoplexy with conservative treatment: Experiences at a single institution. *World Neurosurg* 2018; 115: e703-e710.
 12. Fleseriu M, Buchfelder M, Cetas JS, et al. Pituitary society guidance: pituitary disease management and patient care recommendations during the COVID-19 pandemic-an international perspective. *Pituitary* 2020; 23: 327-37.
 13. Santos CDSE, Filho LMDCL, Santos CAT, et al. Pituitary tumor resection in a patient with SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. A case report and suggested airway management guidelines *Braz J Anesthesiol* 2020; 70: 165-70.
 14. Bray DP, Solares CA, Oyesiku NM. Rare case of a disappearing pituitary adenoma during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic. *World Neurosurg* 2021; 146: 148-9.
 15. Riveros D, Maymó D, Laviano J, et al. Coagulopatía y COVID-19. Recomendaciones para una realidad cambiante. *Medicina (B Aires)* 2020; 80: 505-11.