

FÍSTULA DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO INDUCIDA POR CABERGOLINA EN UN MACROPROLACTINOMA: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Masiero, Melina[✉]; Herrera, Carlos Javier[✉]; Savina, Mariela[✉]; Ferrada, Pablo[✉]

Servicio de Enfermedades Endocrino-Metabólicas. Hospital Central de Mendoza. Mendoza, Argentina.

INFO ARTÍCULO

Palabras clave:

fístula, líquido cefalorraquídeo, cabergolina, prolactinoma.

RESUMEN

Los prolactinomas representan cerca del 45% de los tumores hipofisarios y los agonistas dopaminérgicos constituyen su tratamiento de primera línea. Una complicación poco frecuente, pero potencialmente grave, es la fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) secundaria al rápido colapso tumoral, que expone defectos óseos y duros preexistentes. Caso clínico: Varón de 39 años con cefalea crónica, disminución de la libido y disfunción eréctil. La resonancia magnética evidenció un macroprolactinoma invasivo (32×25×22,5 mm) con compromiso del seno cavernoso derecho (Knosp 4) y desviación del tallo hipofiso; la prolactina inicial fue de 1325 ng/mL. Se inició cabergolina 1 mg/semana, con rápida mejoría clínica y caída marcada de prolactina. Un mes después presentó rinorrea acuosa unilateral, exacerbada al inclinarse. La resonancia magnética mostró reducción tumoral con ocupación del seno esfenoidal. Se confirmó fístula de LCR y se realizó reparación endoscópica endonasal con cierre exitoso. El paciente evolucionó sin complicaciones, con normalización sostenida de prolactina y lesión residual estable en controles posteriores. Conclusiones: La fístula de LCR inducida por agonistas dopaminérgicos ocurre entre el 5 y el 13% de los macroprolactinomas invasivos, especialmente en tumores grandes, con extensión supraselar e infraselar y prolactinemia >1000 ng/mL. Dado el riesgo de meningitis, la sospecha clínica y la reparación endoscópica tempranas son esenciales. El tratamiento conservador raramente resulta eficaz.

Recibido: 16 de noviembre de 2025

Aceptado: 1 de diciembre de 2025

CEREBROSPINAL FLUID LEAK SECONDARY TO CABERGOLINE THERAPY IN AN INVASIVE MACROPROLACTINOMA: CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

ARTICLE INFO

Keywords:

cerebrospinal fluid leak, cabergoline, prolactinoma.

ABSTRACT

Prolactinomas account for approximately 45% of pituitary tumors, and dopamine agonists are the first-line treatment. A rare but potentially serious complication of this therapy is cerebrospinal fluid (CSF) leakage, resulting from rapid tumor shrinkage that exposes pre-existing bony and dural defects. We report a case of cabergoline-induced CSF leak in an invasive macroprolactinoma and review key pathophysiological and therapeutic aspects. Case report: A 39-year-old man presented with longstanding migraine-like headaches, decreased libido, and erectile dysfunction. Magnetic resonance imaging revealed an invasive macroprolactinoma (32×25×22.5 mm) involving the right cavernous sinus (Knosp 4) with pituitary stalk deviation; initial prolactin was 1325 ng/mL. Cabergoline 1 mg/week was initiated, leading to rapid clinical improvement and a marked prolactin decline. One month later, he developed continuous unilateral watery rhinorrhea, worsened by leaning forward. Magnetic resonance imaging showed tumor shrinkage with sphenoid sinus involvement. CSF leak was confirmed, and the patient underwent successful endoscopic endonasal repair. He recovered without recurrence, with sustained biochemical control and a stable residual lesion on follow-up imaging. Conclusions: dopamine agonists-induced CSF rhinorrhea occurs in 5-13% of invasive macroprolactinomas, particularly in large tumors with supra- and infrasellar extension and prolactin levels >1000 ng/mL. Given the significant risk of meningitis, early clinical suspicion and prompt endoscopic surgical repair are essential. Conservative management is rarely effective.

Received: November 16, 2025

Accepted: December 1, 2025

INTRODUCCIÓN

Los prolactinomas representan aproximadamente el 45% de todos los tumores hipofisarios –y hasta el 60% de los funcionantes–, con una prevalencia estimada de 60 a 100 casos por millón [1,2]. Se clasifican en microprolactinomas (<10 mm) y macroprolactinomas (>10 mm). La mayoría son de crecimiento lento y localización endoselar. Mientras que los microadenomas son más frecuentes en mujeres, los macroadenomas se diagnostican con mayor frecuencia en hombres (≈80%), en quienes suelen presentarse con efectos de masa, tales como cefalea y alteraciones del campo visual [3]. Algún grado de hipopituitarismo puede ob-

servarse hasta en el 90% de los macroprolactinomas, siendo el déficit gonadotrópico el más habitual, seguido –en orden decreciente– por la afectación tirotrófica, corticotrófica y somatotrófica [3,4]. Además, estos tumores pueden invadir el seno cavernoso, el seno esfenoidal y la nasofaringe, y erosionar estructuras de la base del cráneo [4].

El tratamiento de primera línea para la mayoría de los prolactinomas son los agonistas dopaminérgicos [5]. Estos incluyen la bromocriptina (introducida en 1971) y la cabergolina (introducida en 1986), ampliamente utilizadas incluso en tumores grandes e invasivos [4]. La cabergolina, un agonista selectivo del receptor

dopaminérgico D2, es actualmente el fármaco preferido por su mayor eficacia, menor tasa de resistencia, mejor tolerancia y regímenes posológicos más favorables en comparación con la bromocriptina [6,7]. La terapia con agonistas dopaminérgicos ofrece múltiples beneficios: normaliza los niveles de prolactina, reduce el volumen tumoral mediante la disminución del tamaño de las células lactotrofas y favorece la recuperación de la función gonadal, la desaparición de la galactorrea y la mejoría del compromiso visual en la mayoría de los pacientes [8].

La fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) inducida por agonistas dopaminérgicos es una complicación infrecuente pero potencialmente grave, descrita tanto con bromocriptina como con cabergolina [9,10].

El objetivo de este informe es presentar un caso de fístula de LCR inducida por cabergolina durante el tratamiento de un macroprolactinoma e incorporar una revisión de la literatura acerca de su patogenia y de las estrategias terapéuticas actuales.

CASO CLÍNICO

Varón de 39 años, sin comorbilidades relevantes, con antecedentes de cefalea crónica de

características migrañosas, pulsátil, localizada en hemicráneo derecho, de más de 10 años de evolución y refractaria a múltiples tratamientos, con impacto funcional significativo. Refería además disminución de la libido y disfunción eréctil, en progresión durante los últimos meses.

Por persistencia de la sintomatología fue derivado para estudio con neuroimagen. La resonancia magnética selar al momento del diagnóstico evidenció una lesión expansiva hipofisaria de 32×25×22,5 mm, con refuerzo homogéneo, marcada proyección supraselar con compresión y desplazamiento del quiasma óptico, e invasión del seno cavernoso derecho, donde la masa rodeaba por completo la arteria carótida interna, compatible con Knosp 4 derecho, y Knosp 1 izquierdo (Figura 1a). El tallo hipofisario se encontraba francamente lateralizado hacia la izquierda.

El laboratorio hormonal confirmó hiperprolactinemia grave (PRL 1325 ng/mL) con hipogonadismo secundario (testosterona total 1,56 ng/mL, gonadotrofinas bajas-normales), función tiroidea y suprarrenal conservadas (Tabla 1). Con diagnóstico de macroprolactinoma invasivo, inició cabergolina por vía oral, 1 mg/semana, en consultorio especializado de Endocrinología.

Tabla 1. Evolución de parámetros hormonales según el tiempo de seguimiento

Hormona	Valores de referencia	Basal (a)	Guardia (b)	Alta (c)	Seguimiento 4 meses	Seguimiento 16 meses
GH	≤2,5 ng/mL	0,07	—	—	—	—
IGF-1	109-240 ng/mL	SR	—	—	—	—
PRL	4,04-15,2 ng/mL	1325	4,26	1,63	5,31	1,75
FSH	1,5-12,4 mUI/mL	2,67	—	4,25	2,64	4,76
LH	1,7-8,6 mUI/mL	3,64	—	4,37	3,51	—
Testosterona total	2,49-10,7 ng/mL	1,56	—	3,01	—	3,02
Cortisol	6,24-18 µg/dL	15,2	—	—	—	14,1
TSH	0,27-4,2 µUI/mL	1,27	—	1,14	—	1,11
T4 libre	0,93-1,7 ng/dL	1,19	—	1,41	1,49	1,21

(a) Evaluación basal. (b) Consulta en guardia. (c) Alta hospitalaria. *Abreviaturas:* GH, hormona de crecimiento; IGF-1, factor de crecimiento insulino-símil tipo 1; PRL, prolactina; FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante; TSH, hormona estimulante de tiroides; T4 libre, tiroxina libre.

Un mes después, el paciente refirió notable mejoría de la cefalea. Sin embargo, consultó en la guardia por rinorrea acuosa continua, de carácter posicional (empeoraba al inclinarse hacia adelante). La resonancia magnética selar de control mostró reducción del volumen tumoral ($25 \times 18 \times 22$ mm), persistencia del compromiso del seno cavernoso derecho, ocupación del recesso derecho del seno esfenoidal, y contacto con el nervio óptico derecho y el lóbulo temporal medial (Figura 1b). Estos hallazgos, junto con la clínica, orientaron a fístula de LCR secundaria al rápido colapso tumoral inducido por cabergolina.

Fue evaluado por Servicio de Neurocirugía y se decidió reparación endoscópica endonasal, sin complicaciones intraoperatorias. Posteriormente, en el contexto de probable afectación transitoria del eje corticotrófico, inició hidrocortisona oral en descenso y continuó con cabergolina reducida a 0.5 mg/semana.

La resonancia magnética a los 6 meses de seguimiento mostró lesión residual de $25 \times 15 \times 12$ mm, aún con invasión del seno cavernoso derecho (Knosp 4), pero sin contacto con el nervio óptico y con mejor delimitación del tejido glandular remanente (Figura 1c). Finalmente, el control a los 2 años evidenció una lesión residual estable, parcialmente quística, que rodeaba la arteria carótida interna sin comprometer su flujo, con leve sinusopatía esfenoidal y adecuada descompresión quiasmática (Figura 1d).

El paciente continúa en seguimiento ambulatorio, asintomático, sin recurrencia de la fístula, con PRL normalizada ($1,75$ - $5,31$ ng/mL), recuperación del eje gonadal (testosterona $3,01$ - $3,02$ ng/mL) y estabilidad funcional del resto de los ejes hipofisarios (Tabla 1).

Este trabajo se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado del paciente para la publicación del caso. El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la institución.

DISCUSIÓN

La incidencia de la fístula de LCR inducida por agonistas dopaminérgicos en macropro-

lactinomas no está completamente establecida. Aunque la mayoría de los reportes corresponden a casos aislados o series pequeñas, algunas cohortes sugieren una frecuencia entre 5 y 8,7-13,3% en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos [3,9]. Esta variabilidad refleja tanto la rareza del evento como las diferencias en las características tumorales entre las cohortes publicadas.

El mecanismo fisiopatológico más aceptado es el denominado “efecto destaponamiento” (*uncorking effect*) [4,11]. Los agonistas dopaminérgicos, especialmente la cabergolina, pueden inducir una reducción tumoral rápida y significativa, lo que expone áreas de la base del cráneo previamente erosionadas por el crecimiento expansivo del tumor. Los prolactinomas invasivos suelen extenderse preferentemente hacia el espacio infraselar, erosionando el hueso esfenoidal y produciendo defectos óseos y duros que, al quedar desprotegidos tras el colapso tumoral, permiten la comunicación entre el espacio subaracnoideo y las cavidades nasosinusales.

La cronología de la rinorrea es variable: puede ser temprana (semanas, promedio 45 días) o tardía, manifestándose incluso meses o años después, lo que resalta la necesidad de un seguimiento prolongado.

Diversos factores se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar esta complicación [12]:

- **Tamaño tumoral:** los adenomas complicados tienden a ser significativamente más grandes (43 ± 12 mm vs. 25 ± 12 mm).
- **Extensión tumoral:** la combinación de extensión supraselar e infraselar incrementa el riesgo.
- **Hiperprolactinemia grave:** niveles iniciales >1000 $\mu\text{g/L}$ se han asociado de manera consistente a casos complicados.
- **Invasión radiológica:** la afectación del seno cavernoso y del seno esfenoidal, así como la erosión ósea detectada por tomografía computarizada (TC), constituyen predictores importantes.

Otros factores propuestos incluyen sexo masculino, potencialmente asociado a diagnóstico

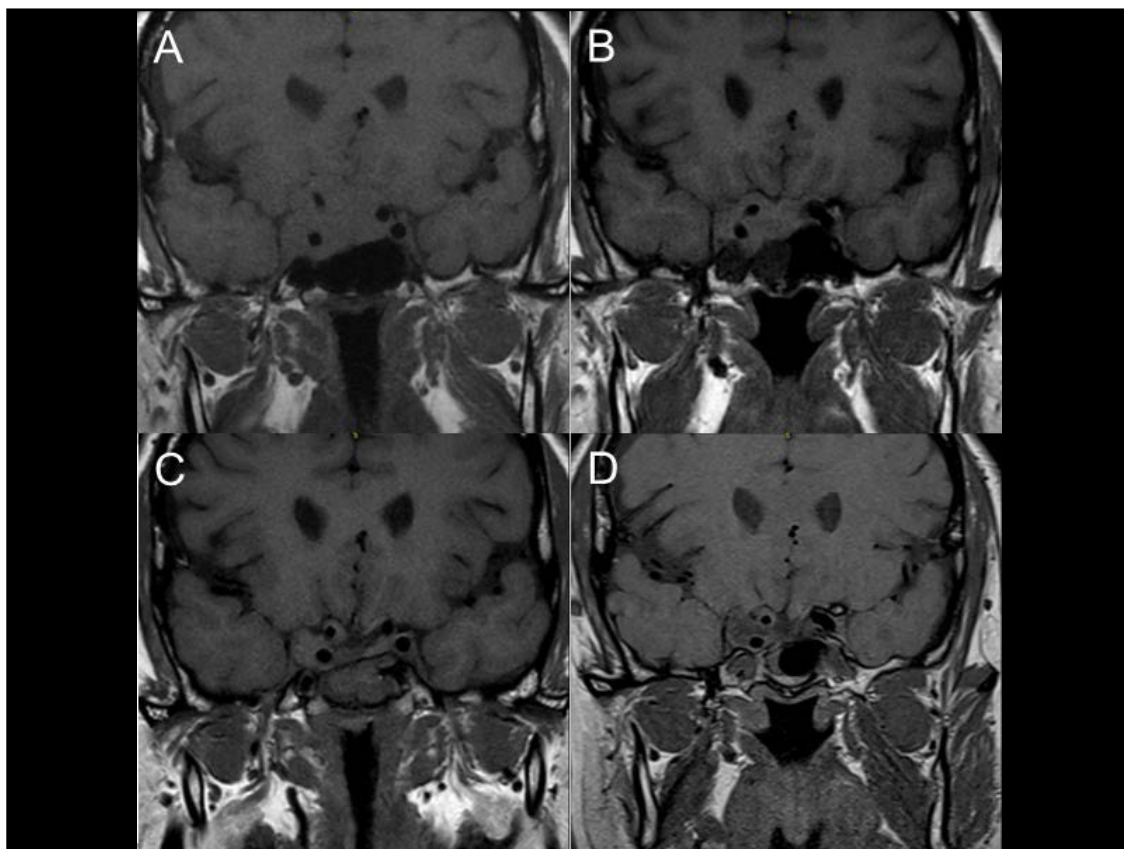


Figura 1. Evolución radiológica en resonancia magnética selar (T1 con contraste) de un macroprolactinoma invasivo bajo tratamiento con cabergolina.

A) Basal. Lesión expansiva voluminosa de la adenohipófisis (32×25×22,5 mm; ejes transversal, craneocaudal y antero-posterior), con realce homogéneo poscontraste. Se proyecta a la cisterna supraselar con desplazamiento y compresión del quiasma óptico. Hacia la derecha rodea completamente la arteria carótida interna y ocupa el seno cavernoso, con extensión mínima a la fosa temporal. Del lado izquierdo no supera la línea intercarotídea (Knosp 4 derecho, Knosp 1 izquierdo). El tallo hipofisario se observa marcadamente desviado hacia la izquierda. **B) Consulta en Guardia** (aprox. 1 mes de tratamiento). Lesión irregular de 25×18×22 mm, con realce poscontraste, localizada en el sector derecho de la adenohipófisis. Persiste la invasión del seno cavernoso derecho con englobamiento de la carótida interna, y contacto con el nervio óptico derecho y el lóbulo temporal medial. Se identifica tejido glandular remanente izquierdo y desviación persistente del tallo. Se observa ocupación del receso derecho del seno esfenoidal. **C) Alta hospitalaria** (aprox. 3 meses de seguimiento). Lesión residual de 25×15×12 mm, con realce poscontraste, que mantiene la invasión del seno cavernoso derecho y el englobamiento carotídeo (Knosp 4), esta vez sin contacto con el nervio óptico. El tallo hipofisario permanece desviado hacia la izquierda. Se observa sinusopatía esfenoidal leve. **D) Seguimiento a 16 meses.** Lesión residual que compromete el seno cavernoso derecho, hipointensa en T1 e hiperintensa en T2, compatible con componente quístico, que rodea la carótida interna sin alterar la señal de flujo. El tallo hipofisario continúa lateralizado a la izquierda. Se observa sinusopatía esfenoidal leve, cisternas supraselares libres y senos cavernosos de aspecto habitual. La región hipotálamo-quiasmática se encuentra retraída caudalmente, sin signos de compresión quiasmática significativa.

más tardío y tumores más agresivos, resistencia primaria o secundaria a los agonistas dopaminérgicos, marcadores de mayor proliferación tumoral y rápida disminución de la prolactina tras el inicio del tratamiento [3,4].

La fistula de LCR conlleva un alto riesgo de meningitis ascendente (~20%), especialmente por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* [13,14]. Un desafío clínico relevante es el subdiagnóstico, ya que

la descarga nasal acuosa puede confundirse con rinitis alérgica o vasomotora. La presencia de rinorrea clara unilateral, exacerbada al inclinarse hacia adelante, o un sabor salado en la orofaringe en un paciente bajo agonistas dopaminérgicos debe alertar al clínico. La confirmación requiere análisis del fluido nasal: beta-2 transferrina o glucorraquia >30 mg/dL son marcadores fiables.

El manejo óptimo continúa en debate. El tratamiento conservador, incluida la suspensión del AD, puede considerarse en casos seleccionados, pero raramente resulta exitoso [15]. Debido al riesgo significativo de meningitis, la mayoría de los autores recomiendan reparación quirúrgica temprana del defecto dural. La cirugía endoscópica transnasal-transesfenoidal es el abordaje preferido, con altas tasas de éxito y baja recurrencia. Una revisión mostró que 49 de 60 pacientes con rinorrea inducida por agonistas dopaminérgicos requirieron cirugía, mientras que el manejo conservador solo fue eficaz en 4 de 52 [16]. La reconstrucción suele incluir injertos autólogos, fascia lata, pegamento de fibrina o colgajos nasoseptales, y el drenaje lumbar se utiliza con frecuencia para prevenir recurrencias [17].

Existe debate sobre la resección tumoral parcial simultánea a la reparación de la fístula. Algunos autores sugieren evitarla, dado que el tratamiento médico continuado puede lograr una reducción tumoral mayor que la cirugía en ese estadio [18].

En conjunto, los macroprolactinomas invasivos tratados con agonistas dopaminérgicos requieren monitorización estrecha, especialmente durante los primeros meses, cuando la reducción tumoral es más acelerada. El reconocimiento temprano de la rinorrea de LCR es clave para reducir el riesgo de meningitis y mejorar el pronóstico. El caso presentado destaca la importancia de la educación del

paciente, el seguimiento clínico riguroso y la intervención quirúrgica temprana, pilares del manejo seguro de esta complicación infrecuente pero potencialmente grave.

CONCLUSIÓN

El tratamiento con agonistas dopaminérgicos es altamente eficaz para los macroprolactinomas invasivos; sin embargo, puede asociarse a fístula de LCR inducida por el rápido colapso tumoral, una complicación poco frecuente pero potencialmente grave. Este evento refleja el patrón de invasión y erosión ósea característico de algunos prolactinomas. Los pacientes con tumores voluminosos, extensión supraselar e infraselar y prolactinemia inicial >1000 ng/mL deben considerarse de alto riesgo y requerir una monitorización clínica estrecha. Si bien el abordaje puede oscilar entre la observación y la cirugía, ante una fístula confirmada la reparación endoscópica transnasal-transesfenoidal temprana constituye la estrategia recomendada para reducir el riesgo significativo de meningitis y optimizar los resultados clínicos.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses.

Financiamiento

Este trabajo no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Contribuciones de los autores

Melina Masiero, Mariela Savina y Carlos Javier Herrera realizaron la búsqueda bibliográfica y elaboraron el manuscrito inicial. Pablo Ferrada revisó críticamente el manuscrito inicial y desarrolló la versión final del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Ciccarelli A, Daly A, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary*. 2005; 8(1):3-6. doi: 10.1007/s11102-005-5079-0.
2. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of prolactinomas: the old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019; 33(2):101290. doi: 10.1016/j.beem.2019.101290.
3. Hermann EJ, Hertz S, Nakamura M, Terkamp C, Kinfe TM, Stolle S, et al. Cabergoline-induced cerebrospinal fluid fistulae in macroprolactinomas. *Langenbecks Arch Surg*. 2025; 410:151. doi: 10.1007/s00423-025-03722-8.
4. Singh P, Singh M, Cugati G, Singh A. Bromocriptine- or cabergoline-induced cerebrospinal fluid rhinorrhea: a life-threatening complication during management of prolactinoma. *J Hum Reprod Sci*. 2011; 4(2):104-5. doi: 10.4103/0974-1208.86096.
5. Gillam M, Molitch M, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev*. 2006; 27(5):485-534. doi: 10.1210/er.2005-9998.
6. dos Santos Nunes V, El Dib R, Boguszewski C, Nogueira C. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2011; 14(3):259-65. doi: 10.1007/s11102-010-0290-z.
7. Huang H, Lin S, Zhao W, Wu Z. Cabergoline versus bromocriptine for the treatment of giant prolactinomas: a quantitative and systematic review. *Metab Brain Dis*. 2018; 33(3):969-76. doi: 10.1007/s11011-018-0217-3.
8. Yedinak C, Cetas I, Ozpinar A, McCartney S, Dogan A, Fleseriu M. Dopamine agonist therapy induces significant recovery of HPA axis function in prolactinomas independent of tumor size. *Endocrine*. 2016; 54(1):191-7. doi: 10.1007/s12020-016-1042-2.
9. Landolt A. Cerebrospinal fluid rhinorrhea: a complication of therapy for invasive prolactinomas. *Neurosurgery*. 1982; 11(3):395-401. doi: 10.1227/00006123-198209000-00010.
10. Martina C, Leclercq D, Boch AL, Jublanc C, Kuhn E. Determinants of cerebrospinal fluid leakage in a large cohort of macroprolactinomas. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2025; 86:101685. doi: 10.1016/j.ando.2025.101685.
11. Mankia S, Weerakkody R, Wijesuriya S, Kandasamy N, Finucane F, Guilfoyle M, et al. Spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhoea as the presenting feature of an invasive macroprolactinoma. *BMJ Case Rep*. 2009; 2009:bcr1220081383. doi: 10.1136/bcr.12.2008.1383.
12. Milton C, Lee B, Voronovich Z, Conner A, McKinney K, El Rassi E, et al. Prolactinoma extension as a contributing factor in dopamine agonist-induced CSF rhinorrhea: a systematic review. *Br J Neurosurg*. 2023; 37(5):976-81. doi: 10.1080/02688697.2021.1903389.
13. Honegger J, Psaras T, Petrick M, Reincke M. Meningitis as a presentation of macroprolactinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009; 117(7):361-4. doi: 10.1055/s-2007-1004553.
14. Aslan K, Bekci T, Incesu L, Özdemir M. Giant invasive basal skull prolactinoma with CSF rhinorrhoea and meningitis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014; 120:145-6. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.02.028.
15. Netea-Maier R, van Lindert E, Timmers H, Schakenraad E, Grotenhuis A, et al. Cerebrospinal fluid leakage as a complication of cabergoline treatment for macroprolactinomas. *J Endocrinol Invest*. 2006; 29(11):1001-5. doi: 10.1007/BF03349214.
16. Cesak T, Poczos P, Adamkov J, Náhlovský J, Kašparová P, Gabalec F, et al. Medically induced CSF rhinorrhea following treatment of macroprolactinoma: case series and literature review. *Pituitary*. 2018; 21(6):561-70. doi: 10.1007/s11102-018-0907-1.
17. Abe D, Ogiwara T, Nakamura T, Ichinose S, Fujii Y, Hanaoka Y, et al. Treatment strategy for giant invasive macroprolactinoma with spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhea: case report and literature review. *World Neurosurg*. 2020; 144:19-23. doi: 10.1016/j.wneu.2020.08.129.
18. Casanueva F, Molitch M, Schlechte J, Abs R, Bonert V, Bronstein M, et al. Guidelines of The Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65:265-73. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x.