

Dos casos de metástasis hipofisarias como forma de presentación de un carcinoma microcítico de pulmón.

David Benaiges¹, Montserrat Zanui², Juan José Chillaron¹, Edurne Arriola³, Laia Garrigos² y Juan Pedro-Botet¹.

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar de Barcelona.

²Servicio de Oncología, Hospital de Mataró.

³Servicio de Oncología, Hospital del Mar de Barcelona. Barcelona, España.

Palabras clave: metástasis hipofisarias, carcinoma microcítico de pulmón, diabetes insípida.

Resumen. Las metástasis en la silla turca son raras y se encuentran en muchas ocasiones incidentalmente o en necropsias. Solo un 7% de los casos son sintomáticos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la diabetes insípida, la clínica compresiva y los síntomas derivados de déficit hormonales de la adenohipófisis. Se presentan los casos de 2 varones con un carcinoma microcítico de pulmón cuya manifestación clínica inicial correspondía a afectación metastásica de la silla turca. Un caso debutó con invasión del seno cavernoso y panhipopituitarismo, y el otro con una diabetes insípida. Ambos casos presentaron una rápida progresión de su enfermedad neoplásica, con escasa respuesta al tratamiento sistémico en uno de los casos y fueron éxitos a los pocos meses. Las metástasis hipofisarias se presentan con mayor frecuencia en mujeres con cáncer de mama y hombres con neoplasias de pulmón. La presencia de poliuria y polidipsia en un paciente oncológico debe hacer sospechar una diabetes insípida, siendo necesario un estudio de imagen de la silla turca. El tratamiento de estos tumores incluye la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y el tratamiento hormonal sustitutivo. A pesar que el tratamiento quirúrgico no se ha asociado a un aumento de la supervivencia, algunos pacientes pueden mejorar su calidad de vida.

Two cases of pituitary metastases as initial presentation form of small cell lung cancer.*Invest Clin 2012; 53(4): 402 - 407***Keywords:** pituitary gland metastases, Small Cell Lung Cancer, diabetes insipidus.

Abstract. Metastases in the sellar region are rare and are frequently found incidentally or in necropsies. Only 7% are reported to be symptomatic. Diabetes insipidus, anterior pituitary dysfunction, visual field defects, headache/pain and ophthalmoplegia are the most commonly reported symptoms. We present the cases of two male patients with a small-cell lung carcinoma whose first clinical symptoms were due to pituitary metastasis. One case presented with symptoms of cavernous sinus invasion and panhypopituitarism and the other case with diabetes insipidus. Both patients had a rapid progression of their disease despite chemotherapy and died after a few months. Pituitary metastases occur most commonly with breast cancer in women and lung cancer in men. The presence of polyuria and polydipsia in an oncologic patient should alert the physician for diabetes insipidus and, if confirmed, an imaging procedure of the pituitary gland is mandatory. Treatment for these tumors is often multimodal and includes surgery, radiation therapy, chemotherapy and hormone replacement. Although surgical series have not shown any significant survival benefits given by tumor resection, the patient's quality of life may be improved.

Recibido: 29-05-2012. Aceptado: 20-09-2012

INTRODUCCIÓN

Los tumores metastásicos en la hipófisis son un hallazgo inusual en los pacientes con cáncer. En la mayoría de casos pasan desapercibidos debido a la ausencia de síntomas o a que éstos se atribuyen a la enfermedad neoplásica (1). La clínica puede ser debida a un déficit hormonal o a síntomas asociados a la compresión local. Así, la diabetes insípida representa el síntoma más común, presentándose en más de la mitad de los casos (2). A continuación, presentamos dos casos de carcinoma microcítico de pulmón, destacando la importancia de su forma de presentación clínica secundaria a las metástasis hipofisarias.

OBSERVACIÓN CLÍNICA**Caso clínico 1**

Varón de 75 años, exfumador de 40 paquetes/año, afecto de hipertensión arterial, que consultó por ptosis palpebral y diplopía de 3 semanas de evolución. La presión arterial era de 100/50 mm Hg, la frecuencia cardíaca de 55 lpm, y en la exploración física existía una parálisis del III y IV par craneales izquierdos. En la analítica destacaba una hiponatremia severa (Na^+ 121 mmol/L), una osmolaridad plasmática de 258 mOsm/Kg con pérdidas urinarias de sodio (Na^+ orina 42 mmol/L) y una osmolaridad urinaria elevada (345 mOsm/Kg). En la radiografía de tórax se observaba un nódulo

pulmonar parahiliar derecho y la tomografía computarizada mostró una lesión pulmonar en el lóbulo inferior derecho con adenopatías hiliares y subcarinales derechas así como múltiples lesiones hepáticas compatibles con metástasis. El estudio histopatológico del material obtenido por punción-aspiración con aguja fina de una de estas lesiones permitió el diagnóstico de carcinoma de células pequeñas. La resonancia nuclear magnética (RMN) craneal observó una lesión focal expansiva intraselar de $15 \times 21 \times 14$ mm, discretamente heterogénea, isointensa en T1 y T2, y con captación homogénea de contraste, que invadía el seno cavernoso izquierdo con pérdida de señal ósea y cierto grado de englobamiento de la arteria carótida izquierda homolateral. La lesión sobresalía en la cisterna supraselar sin signos de compresión del quiasma óptico ni del III ventrículo y se extendía cranealmente a través del tallo hipofisario hasta la región subtalámica (Fig. 1). El estudio hormonal hipofisario reveló un panhipopituitarismo (Tabla I). Con el diagnóstico de carcinoma pulmonar de célula pequeña estadio IV con metástasis hipofisarias y hepáticas y panhipopituitarismo, se inició tratamiento con hidrocortisona y posteriormente con levotiroxina. A las 24 horas del inicio del tratamiento sustitutivo presentó una diabetes insípida, que requirió tratamiento con desmopresina e ingesta libre de agua, presentando estabilización clínica con dosis de $0,6 \mu\text{g}/\text{día}$. El paciente y los familiares rechazaron cualquier tratamiento específico de la enfermedad neoplásica, falleciendo a las 8 semanas del diagnóstico.

Caso clínico 2

Varón de 50 años de edad, fumador de 35 paquetes/año, sin antecedentes patológicos de interés, que fue remitido para estudio de poliuria y polidipsia de 3 semanas de evolución junto a pérdida de 13 kg/peso

en 6 meses. En el examen físico, se palpaba una hepatomegalia dura de 4 cm por debajo del reborde costal. Los exámenes complementarios revelaron un sodio plasmático de 150 mmol/litro, una osmolaridad plasmática calculada de 312 mOsm/kg y una osmolaridad urinaria de 88 mOsm/kg. (Tabla I). Durante su estancia hospitalaria se evidenciaron diuresis diarias de 6 litros. La tomografía computadorizada confirmó la existencia de una masa hiliomediastínica izquierda que englobaba la arteria pulmonar izquierda sin evidenciarse infiltración de la misma; asimismo, presentaba una adenopatía de tamaño significativo en el espacio paratraqueal izquierdo, y una ocupación prácticamente global del parénquima hepático con patrón metastásico y adenopatías patológicas gastrohepáticas y pericelíacas. El estudio histológico de la punción-aspiración con aguja fina del hígado, fue de carcinoma de célula pequeña de pulmón. Ante la sospecha de diabetes insípida, se realizó una RMN cerebral (Fig. 2) que demostró la existencia en el tallo hipofisario de una tumoración ovalada de $13 \times 7 \times 6$ mm, sólida, con discreta captación de contraste, que se extendía cranealmente al túber y caudalmente a la neurohipófisis, la cual había perdido su hiperseñal en T1. Asimismo, se observó deformidad de la cara inferior del quiasma óptico. El estudio basal hipofisario no mostró valores sugestivos de déficit hormonal adenohipofisario. (Tabla I). Se inició tratamiento con desmopresina ($0,2 \text{ mg}/6\text{h}$), con disminución de la diuresis, manteniendo unos balances hídricos neutros y normalización de la natremia. Con el diagnóstico de carcinoma microcítico de pulmón estadio IV, se inició tratamiento quimioterápico según esquema cisplatino-etopósido. Tras 6 ciclos presentó respuesta parcial, con una disminución paralela de las necesidades de desmopresina, reduciendo la dosis a $0,2 \text{ mg}/12\text{h}$. Sin embargo, el paciente presentó

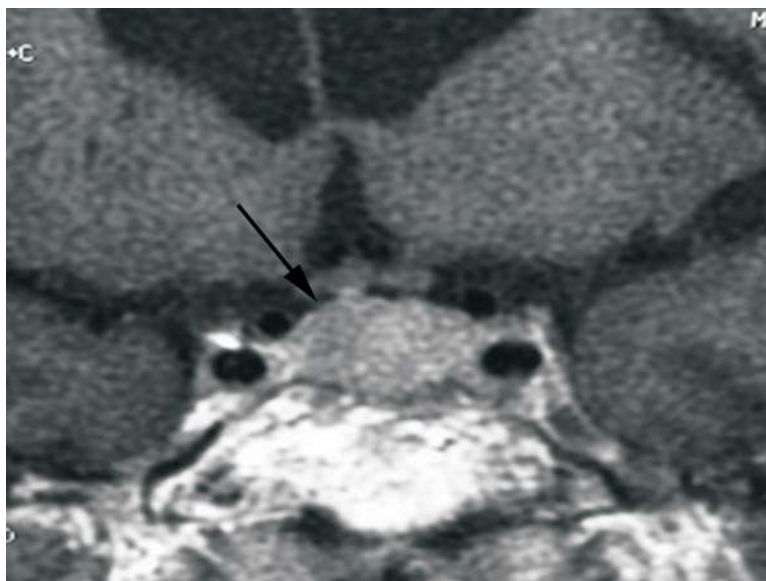


Fig. 1. Imagen de la resonancia magnética en T1 del caso clínico nº 1.

TABLA I
DATOS DE LABORATORIO DE LOS 2 CASOS CLÍNICOS

	Caso clínico 1	Caso clínico 2	Valores de referencia
Sodio plasmático (mmol/L)	121	150	135-155
Potasio plasmático (mmol/L)	4,2	4,5	3,0-5,0
Urea plasmática (mg/dL)	56	31	10-45
Creatinina plasmática (mg/dL)	1,14	0,87	0,5-1,4
Osmolaridad plasmática (mOsm/Kg)	258	312	285-295
Osmolaridad urinaria (mOsm/Kg)	345	88	
Sodio en orina (mmol/L)	42	<20	
TSH (mcU/mL)	<0,04	0,93	0,35-5
Tiroxina libre (ng/dL)	0,59	1,01	0,72-1,7
Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (Ui/mL)	< 20	<10	0,1-35
Anticuerpos antitiroglobulina (Ui/mL)	<10	<20	0,1-40
FSH (mUI/mL)	0,48	5,83	1,5-12,5
LH (mUI/mL)	<0,8	4,76	1,7-8,6
Testosterona libre (pg/mL)	<0,6	9	9-47
Prolactina (mcUI/mL)	402	225	53-360
Hormona de crecimiento (ng/mL)	0,55	1,16	0,01-5
IGF-1 (ng/mL)	77,7	133	55-225
ACTH (pg/mL)	8,46	52	0,01-46
Cortisol basal (mcg/dL)	1,3	27,5	5-25

TSH, tirotropina. FSH, hormona foliculoestimulante. LH, hormona luteinizante. IGF-1. factor de crecimiento parecido a la insulina. ACTH corticotropina.



Fig. 2. Imagen de la resonancia magnética en T1 del caso clínico nº 2.

un deterioro clínico progresivo y siendo finalmente éxitus a los dos meses de finalizar el tratamiento quimioterápico.

DISCUSIÓN

Las metástasis representan únicamente un 0,6% de los tumores hipofisarios que se someten a cirugía (1). En cambio, la prevalencia en series necrópsicas de pacientes oncológicos alcanza hasta el 5% (3). El cáncer de mama es el que más frecuentemente produce metástasis en la hipófisis, con una prevalencia del 17,6%, hecho atribuido a una especial afinidad hormonal por el tejido hipofisario, en particular por las células lactotropas de las células tumorales mamarias (4). El cáncer de pulmón es la segunda causa de metástasis hipofisaria, siendo éste la causa más frecuente en los varones (3).

Hasta en un 93% de los casos son asintomáticas y por ello suelen pasar desapercibidas (2). El rápido crecimiento y la predilección por la neurohipófisis determinan que estos tumores se presenten más frecuentemente en forma de diabetes insípida y con compresión de estructuras adyacentes (4, 5). Entre un 60 y un 70% de los pa-

cientes con metástasis hipofisarias desarrollan una diabetes insípida, cifra que contrasta con el 1% de casos de otros tumores más habituales en la silla turca como los adenomas hipofisarios (6). Los déficits hormonales adenohipofisarios, aunque menos frecuentes que la diabetes insípida, muestran una incidencia de hasta el 48% en las series más recientes (4, 5). Los ejes más frecuentemente afectados son el corticotropo y el tirotrópico (4). Como ocurrió en el caso clínico 1, la diabetes insípida puede quedar enmascarada por la insuficiencia suprarrenal hasta que se inicia la sustitución con corticosteroides. De la clínica compresiva de estructuras vecinas a la silla turca, la oftalmoplejia debida a la invasión del seno cavernoso y la rápida evolución de los síntomas debe hacer sospechar en una metástasis hipofisaria, al ser infrecuente en otros tumores de crecimiento lento como el adenoma hipofisario (4, 5). En estos casos, la RMN es la técnica de imagen de elección. Existen cinco características radiológicas útiles en el diagnóstico (7): el engrosamiento del tallo hipofisario, la isointensidad en T1 y T2, la pérdida de la hiperintensidad de la neurohipófisis en T1, la invasión del

seno cavernoso y los cambios escleróticos de la silla turca circundante.

El tratamiento es paliativo y depende de los síntomas, de la extensión de la enfermedad metastásica y del de tumor primario (8). La cirugía no ha demostrado aumentar la supervivencia, sin embargo puede mejorar los síntomas y la calidad de vida del paciente. Los síntomas debidos a la disfunción adenohipofisaria son los que presentan peor respuesta al tratamiento quirúrgico (9), por lo que la cirugía sólo estaría indicada con finalidad diagnóstica, o bien con función descompresiva para aliviar síntomas locales por extensión supraselar (9). Después de la cirugía es habitual aplicar radioterapia, que es generalmente bien tolerada, presentando baja morbilidad y pocas complicaciones (4). En consecuencia, el tratamiento debe ir dirigido al control sistémico del tumor primario. La quimioterapia con intención paliativa, se recomienda como tratamiento inicial, en combinación con terapia de sustitución hormonal hipofisaria siempre que exista algún déficit. El régimen quimioterápico dependerá del tipo de tumor primario. Se han descrito casos de disminución de la masa tumoral, asociada a disminución de los síntomas compresivos e incluso a un mejor control de la diabetes insípida como ocurrió en el caso clínico 2 (10).

El pronóstico de los pacientes con metástasis hipofisarias es malo, debido a la agresividad del tumor primario. La supervivencia media en series clínicas es de 6 a 7 meses (4,9), aunque los pacientes con una metástasis hipofisaria única pueden presentar mejores resultados. Se han asociado a un peor pronóstico la edad superior a los 65 años, cuando el tumor primario es un carcinoma microcítico de pulmón y la corta duración (< 1 año) entre el diagnóstico inicial del tumor primario y la metástasis hipofisaria (4, 9).

REFERENCIAS

1. **Saegeer W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S.** Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156:203-216.
2. **Teears RJ, Silverman EM.** Clinico-pathologic review of 88 cases of carcinoma metastatic to the pituitary gland. *Cancer.* 1975; 36:216-220.
3. **Komninos J, Vlassopoulou V, Protopapa D, Korfiatis S, Kontogeorgos G, Sakas DE, Thalassinou NC.** Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 574-580.
4. **Marin F, Kovacs KT, Scheithauer BW, Young WF Jr.** The pituitary gland in patients with breast carcinoma: a histologic and immunocytochemical study of 125 cases. *Mayo Clin Proc* 1992; 67:949-956.
5. **Morita A, Meyer FB, Laws ER Jr.** Symptomatic pituitary metastases. *J Neurosurg* 1998; 89:69-73.
6. **Kimmel DW, O'Neill BP.** Systemic cancer presenting as diabetes insipidus. Clinical and radiographic features of 11 patients with a review of metastatic-induced diabetes insipidus. *Cancer* 1983; 52:2355-2358.
7. **Fassett DR, Couldwell WT.** Metastases to the pituitary gland. *Neurosurg Focus* 2004; 16: E8.
8. **Nelson PB, Robinson AG, Martinez AJ.** Metastatic tumor of the pituitary gland. *Neurosurgery.* 1987; 21:941-944.
9. **Pinet C, Raholimina V, Ferri RM, Kleisbauer JP.** Panhypopituitarism secondary to pituitary metastases. *Presse Med* 2000; 29:17-18.
10. **Bobilev D, Shelef I, Lavrenkov K, Tokar M, Man S, Baumgarten A, Ariad S.** Diabetes insipidus caused by isolated intracranial metastases in patient with breast cancer. *J Neurooncol* 2005; 73:39-42.