

### SECONDARY HYPOPITUITARISM DUE TO HYPOTHALAMIC METASTASIS FROM SMALL CELL LUNG CANCER

Parasellar and hypothalamic metastases are uncommon. Their principal clinical manifestation is diabetes insipidus. Associated hypopituitarism is very rare. We report the case of a 54-year-old man with small cell lung cancer and hypopituitarism. A brain magnetic resonance imaging scan revealed a mass in the anterior region of the third ventricle with no clear etiology. The patient began chemotherapy treatment and the mass disappeared, which confirmed the diagnosis of secondary hypopituitarism caused by hypothalamic metastasis from small cell lung cancer.

*Key words:* Small cell lung cancer. Parasellar and hypothalamic metastasis. Hypopituitarism. Diabetes insipidus.

## Hipopituitarismo secundario debido a metástasis en región hipotalámica de carcinoma microcítico de pulmón

EVA MARÍA GUERRA ALÍA, PILAR GARRIDO LÓPEZ, VANESA PACHÓN OLMOS, JAVIER MEDINA MARTÍNEZ, ANTONIO GONZÁLEZ MARTÍN Y MARÍA ÁNGELES VAZ SALGADO

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.*

Las metástasis en la región selar e hipotalámica son raras y la principal manifestación clínica es la diabetes insípida. Un hipopituitarismo concomitante se produce en muy pocas ocasiones. Presentamos el caso de un varón de 54 años con carcinoma microcítico de pulmón e hipopituitarismo. Una resonancia magnética cerebral reveló una lesión en la cara anterior del tercer ventrículo sin etiología clara. El paciente inició tratamiento con quimioterapia y la lesión desapareció. Por lo tanto, el paciente fue diagnosticado de hipopituitarismo secundario a metástasis hipotalámica de carcinoma microcítico de pulmón.

*Palabras clave:* Carcinoma microcítico de pulmón. Metástasis selares e hipotalámicas. Hipopituitarismo. Diabetes insípida.

## INTRODUCCIÓN

Las metástasis de la región hipotalámica-hipofisaria son raras y la incidencia registrada está en torno al 1-6%<sup>1-3</sup>. El cáncer de mama es la causa más frecuente de metástasis selares en la mujer y el cáncer de pulmón el origen más frecuente de metástasis hipotalámicas-hipofisarias en el varón<sup>4,5</sup>.

Las metástasis hipotalámicas son mucho menos frecuentes que las metástasis en la glándula pituitaria<sup>4</sup>. La forma más frecuente de presentación de metástasis en la región selar es la diabetes insípida, y la pérdida de función de la adenohipófisis es poco frecuente<sup>4</sup>.

Presentamos el caso de un varón diagnosticado de carcinoma microcítico de pulmón con hipopituitarismo secundario a metástasis hipotalámica.

## CASO CLÍNICO

Varón de 54 años con antecedentes de tabaquismo importante y sin otra comorbilidad, presentaba buen estado general y hacía vida normal antes del inicio del cuadro.

Consultó por tos persistente no productiva de 3 a 4 semanas de evolución junto con síndrome constitucional (hiporexia, pérdida de 8 kg en 3

Correspondencia: Dra. E.M. Guerra Alía.  
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal.  
Ctra. de Colmenar Viejo, km 9,100. 28049 Madrid. España.  
Correo electrónico: eva\_m\_guerra@hotmail.com

Manuscrito recibido el 29-10-2008 y aceptado para su publicación el 23-3-2009.



Fig 1. Tomografía computarizada con masa en lóbulo inferior derecho con centro necrótico.



Fig 2. Tomografía computarizada que muestra adenopatías en ventana aortopulmonar, subcarinales, hiliares derechas.

meses). Desde hacía 15 días presentaba episodios de cefalea persistente hemisférica izquierda. Presentaba también síntomas de astenia extrema, apatía, bradipsiquia y disfunción eréctil de meses de evolución. La familia objetivó también alteraciones del comportamiento.

En la exploración física presentaba presión arterial (PA), 120/80 mmHg; frecuencia cardíaca, 100 lat/min; temperatura, 36,5 °C; frecuencia respiratoria, 14/min; saturación de oxígeno basal, 98%. La auscultación cardiopulmonar fue normal, no se objetivaban masas ni visceromegalias en la exploración abdominal ni se palpaban adenopatías. Se realizó radiografía de tórax que objetivó imagen de condensación en el lóbulo inferior derecho y masa paratraqueal derecha. En la tomografía computarizada (TC) craneal sin contraste no se objetivaron signos patológicos.

En la analítica presentaba las siguientes concentraciones séricas: creatinina, 1,03 mg/dl; sodio, 138 mmol/l; potasio, 4,4 mmol/l; proteínas totales, 6,5 g/dl; bilirrubina total, 0,4 mg/dl; transaminasa glutámico oxaloacética, 26 U/l; transaminasa glutámico pirúvica, 16 U/l; gammaglutamiltranspeptidasa, 99 U/l; lactato deshidrogenasa, 355 U/l; fosfatasa alcalina (FA), 104 U/l. En el hemograma: hemoglobina, 13,3 g/dl; volumen corpuscular medio, 96,8 fl; leucocitos, 7.200/ $\mu$ l; neutrófilos, 3.200/ $\mu$ l; plaquetas, 355.000/ $\mu$ l.

Se realizó espirometría: capacidad vital forzada (FVC), 3,999 l; volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV<sub>1</sub>), 3.210 l; porcentaje del FEV<sub>1</sub>/FVC, 78%, compatible con obstrucción leve.

En la TC toracoabdominopelviana se objetivó masa pulmonar en el lóbulo inferior derecho con centro necrótico (fig. 1). Conglomerado de adenopatías mediastínicas paratraqueales derechas, ventana aortopulmonar, subcarinales e hiliares derechas con centro necrótico (fig. 2). Derrame pericárdico. Lesiones hipodensas hepáticas indicativas de metástasis y adenopatías retrocava significativas. Una resonancia magnética (RM) abdominal confirmó la afectación metastásica hepática y ganglionar.

Se realizó fibrobroncoscopia en que se halló un proceso tumoral maligno infiltrante y vegetante que obstruía parcialmente el bronquio lobar medio. Biopsia: infiltración por carcinoma indiferenciado de células pequeñas.



Fig 3. Resonancia magnética craneal antes del inicio de la quimioterapia, que muestra una lesión de 14 mm en la parte anterior del tercer ventrículo, en relación con tallo y quiasma.

Se completó estudio de extensión con TC craneal con contraste, en que se objetivó un área hipodensa supraselar indicativa de aneurisma de la comunicante anterior y gammagrafía ósea negativa para metástasis.

Se realizó RM craneal para caracterizar mejor los hallazgos de la TC y se objetivó un nódulo tumoral de 14 mm en la parte anterior del tercer ventrículo, en relación con tallo y quiasma (fig. 3). Probable metástasis, aunque no se puede descartar glioma del nervio óptico. Las demás estructuras intracerebrales no tenían evidencia de metástasis.

Ante estos hallazgos y dada la clínica que presentaba el paciente, se inicia un estudio de hipopituitarismo (tabla 1). Las concentraciones basales de corticotropina (ACTH), cortisol, tirotropina, tiroxina, gonadotropinas y hormonas sexuales estaban anormalmente bajas. Sin embargo, se excluyó el diagnóstico de diabetes insípida al presentar osmometría normal y osmolalidad urinaria en el límite bajo de la normalidad. Las diuresis registradas estaban en torno a 1.700 ml.

TABLA 1. Resultados de la prueba de función pituitaria

Eje	Basal	Normal	Eje	Basal	Normal
Eje corticotropo			Eje gonadotropo		
ACTH basal	< 5 pg/ml	5-46	FSH	0,61 mU/ml	1,37-13,6
Cortisol basal	2,04 µg/dl	5-25	LH	< 0,07 mU/ml	1,14-8,75
Test Nuvacthen® para cortisol			Testosterona	< 14,4 ng/100 ml	300-900
Cortisol 30 min	12 µg/dl		Eje GH		
Cortisol 60 min	12,7 µg/dl		IGF-1	43,6 ng/ml	87-238
Cortisol 90 min	9,04 µg/dl		Prolactina	31,7 ng/ml	2,5-17
Eje tiotropo			Diabetes insípida		
TSH	0,482 µU/ml	0,35-4,95	Osmometría	293 mOsm/kg	275-300
T4 libre	0,48 ng/dl	0,7-1,48	Osmolalidad urinaria	248 mOsm/kg	
T3 libre	1,59 pg/ml	1,71-4,53			

ACTH: corticotropina; FSH: folitropina; GH: somatotropina; IGF-1: factor de crecimiento insulinoide tipo 1; LH: lutropina; T3: triyodotironina; T4: tiroxina; TSH: tiotropina.

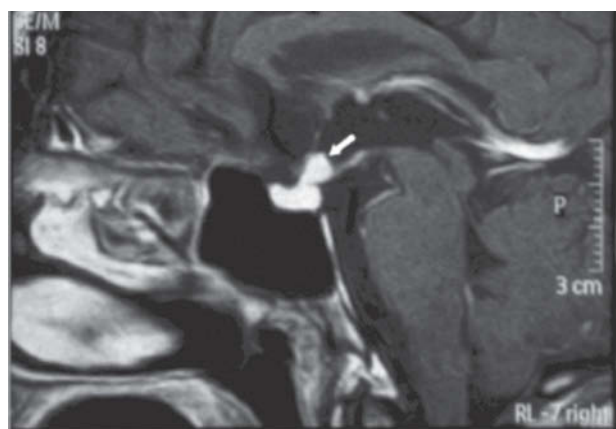


Fig 4. Resonancia magnética craneal realizada en los días posteriores al primer ciclo de quimioterapia; muestra clara disminución del tamaño de la lesión.

Con el diagnóstico de hipopituitarismo secundario a lesión supraselar, quedaba pendiente establecer la etiología y se estaba valorando la necesidad de biopsia, por lo que se había contactado con el servicio de neurocirugía. Se inició entonces tratamiento hormonal sustitutivo con hidrocortisona (60 mg/día) y levotiroxina (0,05 mg/día).

Asimismo, con respecto al diagnóstico de carcinoma microcítico de pulmón, enfermedad extendida, el día 2-2-2007 se inició tratamiento con quimioterapia, esquema carboplatino AUC5 día 1-etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> días 1-3.

Se repitió una RM cerebral el día 9-2-2007, en que se observó una clara disminución del tamaño de la lesión respecto al estudio anterior, por lo tanto, se asumió su naturaleza metastásica (fig. 4).

El paciente recibió radioterapia holocraneal y continuó seguimiento en consultas externas. Presentó importante mejora del estado general, con disminución de la astenia y recuperación de las actividades de la vida diaria.

Recibió 6 ciclos de quimioterapia hasta junio de 2007, con excelente respuesta parcial y continuó revisiones por endocrinología, con un control en junio, donde las hormonas tiroideas y las gonadotropinas se habían normalizado. Durante ese período el paciente continuó recibiendo tratamiento con tiroxina.

El paciente ingresó en oncología médica a finales de junio de 2007 por un cuadro de desorientación y alteración grave del comportamiento. Tras las pruebas realizadas, se objetivó carcinomatosis meníngea y, de acuerdo con la familia, el paciente fue trasladado al centro de cuidados continuos para recibir tratamiento paliativo.

## DISCUSIÓN

Las metástasis en la región hipotalámica-hipofisaria son una forma rara de afectación de los tumores diseminados, con una incidencia descrita en series de autopsias en torno al 1-6%<sup>1-3</sup>. En el varón, el origen más frecuente de estas metástasis es el cáncer de pulmón y en la mujer, el cáncer de mama<sup>4,5</sup>.

Las metástasis hipotalámicas son mucho menos frecuentes que las metástasis en la glándula pituitaria<sup>6</sup>.

La diabetes insípida es la forma más frecuente de presentación de esta localización metastásica<sup>4</sup> ya que el lugar más frecuente de invasión tumoral es el lóbulo posterior de la hipófisis debido a que recibe flujo directo del sistema circulatorio<sup>7</sup>.

La insuficiencia pituitaria anterior ocurre mucho menos frecuentemente; se objetiva sólo en un 2% en los casos de metástasis en la región hipotalámica-hipofisaria<sup>3</sup>. Pocos de estos casos se presentan con deficiencia adenohipofisaria<sup>8-10</sup>, lo que se debe a que el flujo sanguíneo de la adenohipofisis proviene de un sistema portal<sup>7</sup>, y el hipopituitarismo es el resultado de la disfunción hipotalámica<sup>6,11</sup> o de la invasión directa de la adenohipofisis desde el lóbulo posterior<sup>1,6,7</sup>.

Este paciente presenta hipopituitarismo secundario a afectación hipotalámica y además concentraciones de prolactina ligeramente altas, lo que apunta a una inhibición de la llegada de dopamina (inhibidor de la secreción de prolactina desde el hipotálamo) por encontrarse infiltrado el infundíbulo. Aun así, esta elevación de prolactina, consecuencia lógica del bloqueo del inhibidor por afectación infundibular, ocurre poco frecuentemente en estas circunstancias, con pocos casos descritos en la literatura<sup>9,12,13</sup>. Lo que también llama la

atención en el caso presentado es el hecho de que no se encontraron datos concluyentes de diabetes insípida, que suele presentarse con la disfunción adenohipofisaria, como se ha descrito en casos anteriormente publicados<sup>12,14,15</sup>. La explicación puede encontrarse en que el infundíbulo estuviera afectado de manera parcial y que el tracto hipotálamo-hipofisario que llega a la neurohipófisis permaneciera indemne.

Bien es cierto que no se hizo un diagnóstico anatómopatológico de la lesión. Se ha registrado una incidencia del 3% de metástasis pituitarias en pacientes con cáncer, mientras que la incidencia de adenomas pituitarios es de un 1,8% en la misma población<sup>2</sup>. Se ha descrito una tríada consistente en cefalea, parálisis extraocular y diabetes insípida como muy indicativa de metástasis pituitaria<sup>16</sup>.

En nuestro caso, sólo había cefalea. Sin embargo, la desaparición de la lesión tras inicio de quimioterapia, sin otra maniobra terapéutica concomitante, fue suficiente para asumir el diagnóstico de afectación maligna.

Así, en este caso se hizo un diagnóstico de hipopituitarismo secundario en función de los hallazgos radiológicos de lesión en la parte anterior del tercer ventrículo, en relación con tallo y quiasma, junto con las alteraciones endocrinológicas, y todo ello debido a afectación última metastásica por carcinoma microcítico de pulmón.

En este sentido, la RM dinámica parece ser la técnica más útil para el estudio de la extensión y la caracterización de las lesiones paraselares<sup>14</sup>.

En muchas ocasiones, la clínica de hipopituitarismo se superpone al síndrome constitucional presente en los tumores diseminados. Pero si se encuentran lesiones que pudieran generar un hipopituitarismo, con ayuda de técnicas de imagen y análisis endocrinológico, se podría hacer diagnóstico diferencial con adenomas pituitarios<sup>17,18</sup> e iniciar un tratamiento correcto y temprano de las metástasis selares, con el objeto de mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kovacs K. Metastatic cancer of the pituitary gland. *Oncology*. 1973;3:533-42.
2. Max MB, Deck MDF, Rottenberg DA. Pituitary metastasis: incidence in cancer patients and clinical differentiation from pituitary adenoma. *Neurology*. 1981;8:998-1002.
3. Nugent JL, Bunn PA, Matthews MJ, Ihde DC, Cohen MH, Gazdar A, et al. CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1979;44:1885-93.
4. Teears RJ, Silverman EM. Clinicopathologic review of 88 cases of carcinoma metastatic to the pituitary gland. *Cancer*. 1975;36:216-20.
5. Kominos J, Vlassopoulou V, Protopopa D. Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:574-80.
6. Modhi G, Bauman W, Nicolis G. Adrenal failure associated with hypothalamic and adrenal metastases. *Cancer*. 1981;47:2098-101.
7. Houck WA, Olson KB, Horton J. Clinical feature of tumor metastasis to the pituitary. *Cancer*. 1970;26:656-9.
8. Buonaguidi R, Ferdeghini M, Faggionato F, Tusini G. Intracellar metastasis mimicking a pituitary adenoma. *Surg Neurol*. 1983;20:373-8.
9. Leramo OB, Booth JD, Zinman B, Bergeron C, Sima AAF, Morley TP. Hyperprolactinemia, hypopituitarism, and chiasmal compression due to carcinoma metastatic to the pituitary. *Neurosurgery*. 1981;8:477-80.
10. Epstein S, Ranchol M, Goldswain PRT. Pituitary insufficiency, inappropriate antidiuretic hormone (ADH) secretion, and carcinoma of the bronchus. *Cancer*. 1973;32:476-81.
11. Elsie MA, Shantha RK, Archie P. Infundibular metastasis and panhypopituitarism. *J Nat Med Assoc*. 1988;81:325-30.
12. Ko JC, Yang PC, Huang TS, Yeh KH, Kuo SH, Luh KT. Panhypopituitarism caused by solitary parasellar metastasis from lung cancer. *Chest*. 1994;105:951-3.
13. Ito I, Ishida T, Hashimoto T, Arita M, Osawa M, Yokota T, et al. Hypopituitarism due to pituitary metastasis of lung cancer: case of a 21-year-old man. *Inter Med*. 2001;40:414-7.
14. Koshimoto Y, Maeda M, Naiki H, Nakakuki K, Ishii Y. MR of pituitary metastasis in a patient with diabetes insipidus. *Am J Neuroradiol*. 1995;16:971-4.
15. Guillén Ponce C, Garrido López MP, Molina Garrido MJ, Muñoz Molina G, Carrato A. Panhypopituitarism as first manifestation of a lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2007;9:53-5.
16. Branch CL Jr, Laws ER Jr. Metastatic tumors of the sella turcica masquerading as primary pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65:469-74.
17. Noga C, Prayson RA, Kowalski R. Metastatic adenocarcinoma to a pituitary adenoma. *Ann Diagn Pathol*. 2001;5:354-60.
18. Grinspoon SK, Hedley-White E. An 81 years old man with hypothermia, bradycardia, and confusion. *N Engl J Med*. 2001;345:1483-8.