

PITUITARY METASTASES IN PATIENTS WITH PRIOR NEOPLASMS

The pituitary is an uncommon site for metastases. We report three cases of patients with a history of cancer (breast and lung) who presented with symptoms of headache, ophthalmoplegia, fatigue, diabetes insipidus, nausea, and vomiting. Cranial magnetic resonance imaging was performed, revealing sellar masses with infiltration of the adjacent tissues compatible with pituitary metastases in all three patients. In two of the patients, hormonal analyses were performed, which showed anterior pituitary insufficiency (thyroid-stimulating hormone and adrenocorticotrophic hormone deficiency), symptoms which improved with hormone replacement therapy. Other treatments applied were surgery, radiotherapy and chemotherapy, which show no association with increased survival rates but are able to improve symptoms. The prognosis in all patients was poor. The patients developed further metastases and two died soon after diagnosis. Pituitary function study should be performed in patients with a previous neoplasm and symptoms compatible with hormonal dysfunction or local compressive symptoms.

Key words: Pituitary neoplasms. Diabetes insipidus. Breast neoplasms. Lung neoplasms. Hypopituitarism.

Metástasis hipofisarias en pacientes con antecedentes neoplásicos

ITZIAR FRAGO MARQUÍNEZ^a, CLARA FUENTES GÓMEZ^b,
GONZALO MALDONADO CASTRO^c, NAGORE PUELLES
EMALDIBARRA^a, SONIA SAN MIGUEL LÓPEZ DE URALDE^a,
JON ECHEVESTE AIZPURUA^d Y GORKA ARROITA GONZÁLEZ^a

^a*Servicio de Medicina Interna. Hospital Txagorritxu.
Vitoria-Gasteiz. Álava. España.*

^b*Servicio de Endocrinología. Hospital Galdakao.
Galdakao. Vizcaya. España.*

^c*Servicio de Endocrinología. Hospital Santiago Apóstol.
Vitoria-Gasteiz. Álava. España.*

^d*Servicio de Resonancia Magnética. Osatek.
Unidad de Vitoria-Gasteiz. Álava. España.*

La hipófisis es un lugar infrecuente para las metástasis. Presentamos 3 casos de pacientes con antecedentes de neoplasias (mama y pulmón) que comenzaron con síntomas de cefalea, diplopía, astenia, diabetes insípida, náuseas y vómitos, motivos por los cuales se realizó resonancia craneal; en todos ellos se evidenció una masa en la silla turca con infiltración de tejidos adyacentes, compatible con metástasis pituitaria. En 2 de los casos se realizaron análisis hormonales con hallazgo de insuficiencia pituitaria anterior (déficit de tiotropina y corticotropina), síntomas que mejoraron con tratamiento hormonal sustitutivo. Otros tratamientos aplicados fueron intervención quirúrgica, radioterapia o quimioterapia, los que no conllevan aumento de la supervivencia, pero mejoran los síntomas. El pronóstico en todos los casos fue pobre, 2 pacientes desarrollaron más metástasis y fallecieron al poco tiempo del diagnóstico. Se debería plantear estudio hormonal en pacientes con neoplasias conocidas que reúnan síntomas compatibles con disfunciones hormonales o síntomas compresivos locales.

Palabras clave: Neoplasias pituitarias. Diabetes insípida. Neoplasia de mama. Neoplasia de pulmón. Hipopituitarismo.

INTRODUCCIÓN

La hipófisis es un lugar infrecuente para las metástasis^{1,2}, pero pueden encontrarse en el 1-26% de las autopsias de pacientes con neoplasias^{3,4}. Los tumores primarios más frecuentes son: de mama en el caso de la mujer y de pulmón en el caso del varón, aproximadamente, 2/3 de todos los casos⁴. La mayoría de las metástasis son asintomáticas, pero la clínica más frecuente es la diabetes insípida, las alteraciones visuales y la insuficiencia pituitaria anterior³.

Correspondencia: Dra. I. Frago Marquínez.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Txagorritxu.
José Atxotegi, s/n. 01009 Vitoria-Gasteiz. Álava. España.
Correo electrónico: ifrago@yahoo.es

Manuscrito recibido el 20-11-2008 y aceptado para su publicación el 7-4-2009.

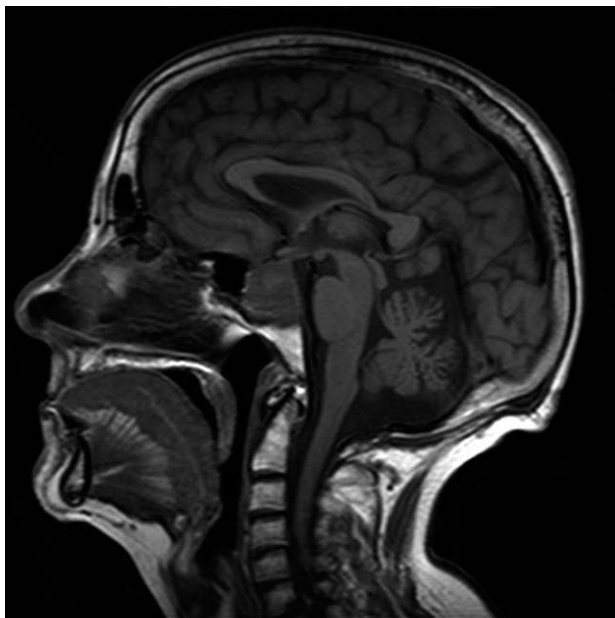


Fig. 1. Caso 1: masa en hipófisis que invade el suelo de la silla turca, seno esfenoidal y con extensión supraselar.

El objetivo del presente artículo es resaltar la importancia de diagnosticar metástasis hipofisarias ya que su sintomatología y la calidad de vida pueden mejorarse con tratamiento; para ello presentamos 3 casos clínicos y revisamos esta entidad: su clínica, diagnóstico diferencial, tratamiento y pronóstico.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer de 72 años con adenocarcinoma de pulmón en estadio $T_4N_0M_0$ y tratada con neumonectomía izquierda y radioterapia 1 año antes. Comenzó con astenia y cefalea, motivo por el cual se realizó una tomografía computarizada (TC) craneal que resultó normal. Dos meses después comenzó con diplopía y en la resonancia craneal se evidenció una masa en hipófisis de $2,1 \times 2,2$ cm que infiltraba el seno cavernoso derecho, la silla turca y el seno esfenoidal.

Al reinterrogarla en la consulta de endocrinología, refirió también intolerancia al frío y sequedad de piel, así como poliuria, polidipsia y nicturia. Sus análisis mostraron alteraciones endocrinológicas, hipotiroidismo secundario: T4L, 0,44 (valor de referencia, 0,9-1,9) ng/dl; tiotropina (TSH), 0,54 (0,3-4,5) μ U/ml; hipogonadismo hipogonadotropo: folitropina (FSH), 1,6 (23-64) U/l; lutropina (LH) < 0,1 (39-103) U/l; sospecha de insuficiencia suprarrenal secundaria: cortisol basal, 6,4 (6-25) μ g/dl, y corticotropina (ACTH), 13,1 (6-76) pg/ml, e hiperprolactinemia: prolactina, 24,5 (0-15) ng/ml. La campimetría mostraba cuadrantoposia temporal superior derecha y nasal inferior izquierda.

Por clínica de hipopituitarismo se instauró tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y levotiroxina y fue remitida a neurocirugía, donde se realizó exéresis del tumor vía transesfenoidal, cuya histología fue adenocarcinoma con infiltración de tejido óseo, hipófisis y partes blandas que mostraban

revestimiento de mucosa respiratoria por adenocarcinoma. Debido a la extensión de la lesión y clínica compresiva, se realizó tratamiento complementario con radioterapia sobre la hipófisis, con lo que mejoró la cefalea.

Durante el seguimiento aparecieron metástasis cerebelosas y carcinomatosis meníngea. Tras 10 meses del diagnóstico, la paciente presentó empeoramiento progresivo y aumento de la disnea, y falleció.

Caso 2

Mujer de 48 años de edad, diagnosticada 4 años antes de carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda localmente avanzado $T_4N_1M_0$, que realizó tratamiento con poliquimioterapia, mastectomía radical modificada y radioterapia e inició luego hormonoterapia por presentar receptores hormonales positivos.

Comenzó con astenia, dolores generalizados, artralgias, pérdida de 8 kg de peso, hiporexia, náuseas, diarrea, somnolencia, bradipsiquia e inestabilidad y, ante el hallazgo de hipertransaminasemia (GOT, 1.842 U/l; GPT, 844 U/l), ingresó en el servicio de digestivo. En la TC abdominopelvis presentaba infiltración grasa hepática difusa moderada-grave y en los análisis sanguíneos, hipoglucemia y alteraciones en las hormonas tiroideas, por lo que fue valorada por endocrinología, que evidenció déficit de ACTH: cortisol por la mañana, 1,83 (valor de referencia, 6-25) μ g/dl, y en la prueba de estimulación con 250 μ g de ACTH: cortisol basal, 2,02 μ g/dl; a los 30 min, 7,88 μ g/dl, y a los 60 min, 13,14 μ g/dl; e hipotiroidismo secundario: T3 total < 0,195 (0,8-2) ng/ml; T4L, 0,1 (0,9-1,9) ng/ml; TSH, 4,48 (0,3-4,5) μ U/ml. Se solicitó una resonancia craneal, que mostró engrosamiento de tallo hipofisario y reemplazamiento de la silla turca por tejido heterogéneo hipercaptante, que asociaba engrosamiento meníngeo a nivel de la apófisis clinoides. Los valores de otras hormonas fueron: prolactina, 1,2 (0-15) ng/ml; IGF-I < 10 (90-360) ng/ml; FSH, 1,4 (23-64) U/l; LH < 0,1 (39-103) U/l, y estradiol, 5 (10-37) pg/ml. Debido a clínica de hipopituitarismo y sospecha de diabetes insípida por clínica de poliuria y polidipsia, se realizó tratamiento sustitutivo hormonal con hidrocortisona, levotiroxina y desmopresina. El único hallazgo del estudio de extensión fue un foco de hipercaptación en el hueso ilíaco derecho en la gammagrafía ósea. En la campimetría se evidenció disminución concéntrica de ambos campos visuales.

Debido a engrosamiento meníngeo a nivel de la apófisis clinoides que se objetivó en la resonancia craneal y que los radiólogos definieron como infiltración meníngea metastásica, se diagnosticó a la paciente de carcinomatosis meníngea de neoplasia de mama y se inició tratamiento con tamoxifeno, radioterapia y quimioterapia con xeloda y lapatinib. Cuatro meses después del diagnóstico, la resonancia craneal mostraba mejoría radiológica, pero persistía la afección meníngea periselar. Además, se hallaron metástasis óseas a nivel de D6 y D10 y metástasis hepáticas difusas. La paciente continúa con quimioterapia.

Caso 3

Mujer de 42 años diagnosticada en 2001 de carcinoma de mama izquierda $T_1N_0M_0$ que se trató con cirugía conservadora y linfadenectomía, quimioterapia complementaria y radioterapia. Posteriormente realizó tratamiento hormonal con tamoxifeno por positividad de receptores hormonales y siguió controles habituales en consulta de ginecología.

Cinco años después, presentó recaída con metástasis óseas en la columna lumbar L5 y se inició tratamiento con bisfosfonatos y goserelina (análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas). Por progresión ósea, se administró radioterapia y se pautó anastrozol (inhibidor de la aromatasas) debido al escaso éxito terapéutico de la goserelina. Un año después se objetivaron metástasis hepáticas y pulmonares y se inició quimioterapia en el servicio de oncología.

Medio año después, comenzó con diplopía, por lo que se realizó TC craneal que resultó normal. Por parálisis aislada del VI par craneal derecho y vómitos mantenidos, se realizó resonancia craneal en la que se objetivó una masa en la región selar ($3 \times 3 \times 2,5$ cm) con infiltración de la silla turca, clivus y componente cisternal prepontino, que englobaba ambas carótidas cavernosas y presentaba signos de infiltración en ambos senos cavernosos, sobre todo en el lado derecho.

Se reinició tratamiento con exemestano y ácido zoledrónico y se realizó radioterapia holocraneal. No se realizaron estudios hormonales ni fue estudiada por parte de endocrinología. La paciente fue tratada con dexametasona. Cuatro meses después ingresó por astenia intensa y disnea y falleció a los 4 días.

DISCUSIÓN

El primer caso de metástasis a glándula hipofisaria fue descrito en 1857 por L. Benjamín a raíz de una autopsia practicada a un paciente con melanoma diseminado¹. En series de cirugía transesfenoidal por masas selares o paraselares, se detectan metástasis en menos del 1%⁵. Sin embargo, en estudios de autopsias de pacientes con neoplasias conocidas, se detectan en aproximadamente el 5%, y este porcentaje es mayor (17,6%) en las autopsias realizadas a pacientes con cáncer de mama¹.

Durante las últimas décadas se ha visto una frecuencia aumentada de metástasis hipofisarias, debido a la mejora en la supervivencia de pacientes con cáncer, así como el uso de técnicas de imagen más sensibles, sobre todo la resonancia magnética¹. Las metástasis hipofisarias son frecuentes en pacientes mayores, en la sexta o la séptima década de vida, sin predominio claro de sexo² y, típicamente, en pacientes con metástasis extensas (en más de 5 localizaciones) o con metástasis óseas⁴. Sin embargo, en el cáncer de mama la edad joven parece ser un factor de riesgo para desarrollar metástasis del sistema nervioso central⁶. En nuestra experiencia, los 3 casos descritos son mujeres y las 2 menores de 50 años tenían antecedente de cáncer de mama y sólo una tenía metástasis extensas conocidas previamente.

Las neoplasias de casi todos los tipos de tejido pueden dar metástasis en la hipófisis: mama, pulmón, próstata, colon, estómago, riñón, melanoma, tiroides. Dos tercios de todos los casos son debidos a tumor primario de mama (39,7%) y de pulmón (23,7%); similar a nuestros casos, pues 2 de ellas tenían antecedente de neoplasia de mama y 1, de neoplasia de pulmón. En aproximadamente el 3% de los casos el tumor primario

permanece indetectable a pesar de exploraciones intensivas^{1,4}.

La localización de la mayoría de las metástasis es el lóbulo posterior de la hipófisis en vez del lóbulo anterior, lo cual explica la alta incidencia de diabetes insípida⁷. Ello puede ser debido a su vascularización directa desde la circulación sistémica, mientras que el lóbulo anterior es vascularizado por el sistema portal hipotálamo-hipofisario. Se postula que las metástasis en el lóbulo anterior son frecuentemente el resultado de una diseminación contigua desde el lóbulo posterior⁸. Teears et al⁹ estudiaron 88 casos de metástasis hipofisarias, de las cuales había metástasis en el lóbulo posterior en el 69,3% de los casos (en el 56,8% sólo en el lóbulo posterior y en el 12,5% en ambos lóbulos) y en el 13,6% de los casos había metástasis sólo en el lóbulo anterior. El diagnóstico *ante mortem* es difícil, ya que la mayoría de las veces estas metástasis hipofisarias son clínicamente asintomáticas y demasiado pequeñas para causar cambios radiológicos. En dicho estudio sólo el 6,8% de los pacientes tenían disfunción hipofisaria en forma de diabetes insípida, presente en al menos 2 de nuestras 3 pacientes.

La mayoría de las metástasis hipofisarias son asintomáticas; sólo el 7% son sintomáticas⁵. El síntoma de presentación más frecuente es la diabetes insípida (45,2%). Otros síntomas frecuentes son la parálisis del nervio craneal II (27,9%), insuficiencia hipofisaria an-



Fig. 2. Caso 3: masa en la región selar que infiltra el seno cavernoso y la carótida, sobre todo en el lado derecho y con componente cisternal prepontino.

terior (23,6%), parálisis de nervios craneales III, IV y VI (21,6%), cefalea o dolor postocular (15,8%), fatiga o malestar general (7,9%) y otros menos frecuentes, como hiperprolactinemia, apoplejía hipofisaria, náuseas, vómitos, anorexia, pérdida de peso, alteración de la conciencia, déficit cognitivo o psiquiátrico, etc. El defecto del campo visual más frecuente suele ser la hemianopsia bitemporal¹.

Muchas veces, síntomas inespecíficos que frecuentemente acompañan a las neoplasias, como debilidad, vómitos, pérdida de peso, dolor generalizado, pueden enmascarar síntomas de disfunción hipofisaria². De hecho, de los 3 casos que presentamos, en el tercero no se realizó estudio endocrinológico y desconocemos si sus síntomas podían ser secundarios a insuficiencia pituitaria anterior. Opinamos que es clínicamente relevante considerar la posibilidad de que el tumor haya metastatizado a la hipófisis y en dicho caso realizar estudio de la función hipofisaria; esto habría que hacerlo de forma precoz para que los síntomas de estas lesiones puedan mejorar con el tratamiento hormonal sustitutivo adecuado⁴, lo cual ayudaría a mejorar la calidad de vida. Para el diagnóstico son importantes los análisis hormonales y una técnica de imagen del área selar¹⁰. Los 3 casos que presentamos fueron diagnosticados por resonancia, la cual es más sensible para el área selar que la tomografía; de hecho, en 2 de las pacientes se había realizado previamente TC craneal que resultó normal.

Es difícil el diagnóstico diferencial entre adenoma (que son el 90% de los tumores selares) y metástasis hipofisaria⁷. La coexistencia de otra neoplasia orienta hacia el diagnóstico de metástasis, pero tiene un valor limitado porque entre el 1,8 y el 16% de los pacientes con una neoplasia conocida y un tumor selar resultan tener un adenoma hipofisario y la ausencia de enfermedad neoplásica no excluye el diagnóstico de metástasis hipofisaria^{2,4}. Branch et al² proponen la tríada clínica de cefalea, parálisis de los nervios extraoculares y diabetes insípida como altamente indicativa de metástasis en la silla turca, independientemente de historia de cáncer diagnosticado¹¹. Las 3 pacientes que presentamos tenían alguno de estos síntomas y 1 de ellas cumple la tríada completa.

La evaluación radiológica no diferencia metástasis de adenomas, aunque características tales como engrosamiento del tallo hipofisario, invasión del seno cavernoso y esclerosis de la silla turca circundante deben hacernos sospechar de metástasis hipofisaria en un contexto clínico adecuado⁸. Sólo sabemos con seguridad que el primer caso es metástasis, pues es el único que se intervino y biopsió, aunque en los otros casos se presupone debido a los antecedentes de neoplasia, los síntomas y la infiltración de tejidos adyacentes evidenciada en la resonancia.

En el estudio de toda masa hipofisaria, debe plantearse el diagnóstico diferencial de metástasis hipofisaria, especialmente en los pacientes mayores de 55 años con anomalías de los pares craneales, diabetes in-

sípida central o con panhipopituitarismo de rápida instauración, crecimiento rápido de la masa con destrucción ósea y síndrome constitucional (astenia, anorexia y adelgazamiento) de etiología no filiada^{3,12}.

El tratamiento es básicamente paliativo y depende de los síntomas y de la extensión de la enfermedad sistémica. Las indicaciones del tratamiento neuroquirúrgico mediante descompresión transesfenoidal son obtener un diagnóstico, por alteración local de los pares craneales o vía óptica y mal control del dolor. Sólo se intervino a 1 de las 3 pacientes por clínica compresiva y para confirmar que se trataba de una metástasis y no un adenoma hipofisario. Otros tratamientos son radioterapia y quimioterapia sistémica, los cuales no modifican el pronóstico ni la supervivencia, pero suelen mejorar la calidad de vida al disminuir la intensidad de los síntomas^{3,5,10}. Por otra parte, el tratamiento hormonal sustitutivo puede mejorar la calidad de vida y disminuir la sintomatología existente⁴.

El pronóstico suele ser pobre y depende, sobre todo, del curso y la agresividad de la neoplasia primaria. La mayoría de los pacientes muere pocos meses después del diagnóstico: la tasa de supervivencia media es de 6-22 meses, independientemente de la estrategia de tratamiento^{2,4,5}. En un estudio sólo el 10% sobrevivía más de 1 año tras el diagnóstico. La principal causa de muerte es la progresión tumoral con metástasis diseminada³. Nuestras pacientes desarrollaron posteriormente más metástasis y 2 de ellas fallecieron a los 4-10 meses del diagnóstico.

Los 3 casos que presentamos son ejemplos de metástasis hipofisarias en pacientes previamente diagnosticadas de neoplasias y de cómo se llegó a su diagnóstico. Concluimos que se debería plantear estudio hormonal en pacientes con neoplasias conocidas que reúnan síntomas compatibles con disfunciones hormonales (diabetes insípida, importante astenia...) y/o síntomas compresivos locales (cefalea, diplopía...).

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Mikel Aldámiz por su contribución en la corrección del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Komninos J, Vlassopoulos V, Protopapa D, Korfiatis S, Kontogeorgos G, Sakas DE, et al. Tumors metastatic to the pituitary gland: Case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:574-80.
2. Branch CL, Laws ER. Metastatic tumors of the sella turcica masquerading as primary pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65:469-74.
3. López-Mondéjar P, Massuti B, Pardo C, Moreno O, Aznar S, Picó A. Panhipopituitarismo secundario a metástasis hipofisaria de adenocarcinoma esofágico. *Endocrinol Nutr.* 2004;51:133-5.
4. Morita A, Meyer FB, Laws ER. Symptomatic pituitary metastases. *J Neurosurg.* 1998;89:69-73.
5. Fasset DR, Couldwell WT. Metastases to the pituitary gland. *Neurosurg Focus.* 2004;16:Article 8.

6. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:3608-17.
7. Lau G, Tan SY, Chiang G, Poh WT. Bronchioalveolar carcinoma with metastasis to the pituitary gland: a case report. *J Clin Pathol.* 1998;51:931-4.
8. Huang B, Castillo M. Nonadenomatous tumors of the pituitary and sella turcica. *TMRI.* 2005;16:289-99.
9. Teears RJ, Silverman EM. Clinicopathologic review of 88 cases of carcinoma metastatic to the pituitary gland. *Cancer.* 1975;36:216-20.
10. Pinet C, Raholimina V, Ferri RM, Kleisbauer JP. Panhypopituitarisme secondaire à une métastase hypophysaire. *Presse Med.* 2000;29:17-8.
11. 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.
12. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Unusual causes of sellar/parsellar masses in a large transsphenoidal surgical series. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3455-9.