



## CARTAS CIENTÍFICAS

### Diabetes insípida como forma de presentación atípica de un adenocarcinoma de pulmón

### Diabetes insipidus as an atypical presentation of lung adenocarcinoma

La enfermedad metástasica a nivel de la región hipotálamo-hipofisaria es una complicación infrecuente que ocurre entre el 1–3,6% de los pacientes que presentan un proceso neoplásico maligno y se asocia generalmente a estadios finales de la enfermedad<sup>1</sup>. Se han reportado casos de metástasis hipofisarias de casi todos los tejidos; sin embargo, el cáncer de mama y el cáncer de pulmón figuran en aproximadamente dos tercios de todos los casos, constituyendo la causa más frecuente de metástasis hipofisarias en mujeres y hombres, respectivamente<sup>2,3</sup>.

Se estima que aproximadamente un 7% de los casos de enfermedad metastásica hipofisaria produce sintomatología, siendo frecuente la existencia de diabetes insípida de origen central en un 29–71% de los pacientes que presentan síntomas<sup>1,4</sup>. En un porcentaje significativo de estos pacientes, los síntomas relacionados con la afectación hipofisaria son la primera manifestación del proceso neoplásico maligno.

La mayoría de los autores coinciden en la afectación del lóbulo posterior de la hipófisis como localización más frecuente de las metástasis hipofisarias, probablemente en relación con la existencia de una vascularización directa desde la circulación sistémica<sup>3</sup>.

Presentamos el caso de un varón de 46 años sin antecedentes de interés, a excepción de hábito tabáquico importante, que acude a consulta en el servicio de Endocrinología por polidipsia de 15–20 días de evolución y poliuria de más de 10 l/día, junto con pérdida ponderal de 4–5 kg en el último mes. No refiere tos ni expectoración. Tampoco refiere cefalea ni ninguna sintomatología sugestiva de déficit hormonal. Había sido estudiado hacia aproximadamente 4 meses en el servicio de Neumología por episodio aislado de hemoptisis, con radiografía de tórax y broncoscopia dentro de la normalidad.

A la exploración física presenta peso de 72,6 kg, TA de 100/70 mmHg, pulso de 70 lpm, buen estado general con regular estado de hidratación. La auscultación cardíaca y pulmonar no presenta alteraciones significativas. Abdomen normal, sin masas ni visceromegalias, con el resto de la exploración física normal. En la radiografía de tórax no se objetiva ninguna alteración significativa.

El análisis basal muestra Hb de 15,3 g/dl con hematocrito del 45,1%, volumen corpuscular medio de 94,1  $\mu$ l; recuento de leucocitos de  $9 \times 10^9/l$ ; recuento de plaquetas de  $173 \times 10^9/l$ ; glucosa 107 mg/dl; urea 20 mg/dl; creatinina 0,8 mg/dl; proteína 6,2 g/dl; albúmina 3,9 g/dl; bilirrubina 0,2 mg/dl; aspartato-transferasa 17 U/l; alanina transferasa 17 U/l; gamma-glutamiltransferasa de 21 U/l; fosfatasa alcalina 68 U/l; sodio 143 mmol/l; potasio 4,2 mmol/l; cloruro 109 mmol/l; calcio 8,5 mg/d; fosfato (no esterificado) 3,3 mg/dl; en suero, osmolalidad de 287 mmol/kg, y en orina, osmolalidad de 83 mmol/kg.

Con la sospecha de la existencia de una posible diabetes insípida central se ingresa al paciente para la realización de un test de deprivación hídrica. El estudio basal de función hipofisaria muestra unos valores dentro de la normalidad (tabla 1). Los resultados de la prueba de deprivación confirman la presencia de una diabetes insípida de origen central (tabla 2), motivo por el que se inicia tratamiento con desmopresina oral.

Con objeto de completar el estudio se solicita RM cerebral y del área hipotálamo-hipofisaria (fig. 1), que muestra la presencia de múltiples lesiones ocupacionales, de morfología anular, cuyos tamaños oscilan entre escasos milímetros y 1 cm (el de mayor tamaño), de localización predominantemente periférica, con afectación de prácticamente todos los lóbulos así como de ambos hemisferios cerebelosos, con diagnóstico más probable de metástasis múltiples.

En la región selar (fig. 2) se identifica una glándula hipofisaria atrófica, sin lesiones focales. No se identifica la hiposeñal de la neurohipófisis de su localización habitual. El



Figura 1 Resonancia magnética craneal que muestra múltiples lesiones ocupacionales de morfología anular con realce periférico tras la administración de gadolinio.



Figura 2 Resonancia magnética craneal donde no se identifica la hiposeñal habitual de la neurohipófisis.

Tabla 1 Determinación basal de hormonas hipofisarias

Tirotropina: 2,26 mU/l
Tiroxina libre: 1,21 ng/dl
Folitropina: 7,23 UI/l
Lutropina: 5,62 UI/l
Factor de crecimiento insulinoide: 124 µg/l
Somatotropina: 0,09 µg/l
Corticotropina: 46,1 ng/l
Cortisol: 17,3 µg/dl
Testosterona libre: 13 ng/l
Prolactina: 5,64 µg/l

Tabla 2 Resultados del test de deprivación hídrica

	Volumen de orina (ml)	Osmolalidad orina (mmol/kg)	Peso (kg)
<i>Basal</i>			
1. <sup>a</sup> hora	375	99	70,6
2. <sup>a</sup> hora	300	86	70,0
3. <sup>a</sup> hora	375	104	69,5
<i>Administración ½ ampolla s.c. de desmopresina</i>			
4. <sup>a</sup> hora	80	233	70,5
5. <sup>a</sup> hora	100	348	71,6
6. <sup>a</sup> hora	90	464	71,7

s.c.: subcutánea.

tallo hipofisario aparece centrado, con el quiasma óptico y las estructuras hipotalámicas sin anomalías significativas.

La TC toracoabdominopélvica que se solicita para filiar el tumor primario muestra signos de ocupación en la ventana aortopulmonar, a nivel subcarinal e hilar izquierdo, con tamaños de hasta 2 cm, en probable relación con una pequeña masa sólida de bordes espiculados con un tamaño de aproximadamente 1,5 cm, localizada en la porción más

posterior del lóbulo superior izquierdo, sugestiva de carcinoma broncogénico.

Con el diagnóstico probable de diabetes insípida como primera manifestación de un carcinoma pulmonar con afectación metastásica cerebral se solicita valoración al servicio de Neumología. Se realiza broncoscopia con punción transcarinal y citología negativa para células neoplásicas y cultivo de broncoaspirado, negativo. Se solicita nueva citología de punción transtorácica, bajo control de TC, siendo positiva para células neoplásicas, compatible con carcinoma oncocítico. Las pruebas de función respiratoria muestran una alteración ventilatoria obstructiva moderada con prueba broncodilatadora positiva (el volumen espiratorio forzado mejora 14% = 370 ml). La anatomía patológica de la biopsia pulmonar (resección segmentaria del lóbulo inferior izquierdo) es compatible con un adenocarcinoma moderadamente diferenciado de pulmón de 0,8 cm de diámetro máximo, con infiltración de pleura.

Con el diagnóstico definitivo de adenocarcinoma de pulmón estadio IV (T2, N0, M1) se decide iniciar tratamiento con radioterapia holocraneal.

Actualmente, transcurridos 5 meses desde el diagnóstico, el paciente ha terminado el tratamiento radioterapéutico y ha iniciado quimioterapia paliativa con carboplatino-alimta. Mantiene buen estado general y continúa el tratamiento con desmopresina oral con desaparición de la sintomatología.

La TC de alta resolución y la RM craneal son las técnicas de imagen con mayor sensibilidad para el diagnóstico de afectación metastásica hipofisaria<sup>2</sup>. En sujetos normales, la RM potenciada en T1 muestra una hiposeñal de la neurohipófisis, debida a la hormona almacenada en los gránulos neurosecretores, que está presente según algunos autores en aproximadamente un 80–90% de los casos y está ausente en la mayoría de los pacientes con diabetes insípida<sup>5</sup>. La RM del área hipotálamo-hipofisaria en pacientes con enfermedad metastásica puede mostrar una masa isointensa o hipodensa en la secuencia T1, con frecuente aumento de intensidad en la secuencia T2 tras la administración de gadolinio, o bien una ausencia de la hiposeñal característica del lóbulo posterior en la secuencia T1<sup>2,6,7</sup>. Otras características que pueden ayudar a diferenciar la enfermedad metastásica de un adenoma hipofisario son el engrosamiento del tallo hipofisario, la invasión del seno cavernoso y la presencia de cambios escleróticos alrededor de la silla turca. Sin embargo, ninguno de estos hallazgos son específicos para el diagnóstico de metástasis en la región hipotálamo-hipofisaria<sup>1</sup>.

En nuestro caso, llama la atención la ausencia de lesiones focales que afecten al área hipotálamo-hipofisaria en las pruebas de imagen. No obstante, es probable la existencia de micrometástasis a dicho nivel como causa de la diabetes insípida de origen central que presenta el paciente.

El tratamiento de las metástasis hipofisarias puede incluir cirugía, radioterapia y quimioterapia, pero es en general paliativo, siendo el pronóstico malo, ya que la afectación hipofisaria es indicativa de una enfermedad metastásica diseminada, incluso en aquellos pacientes en los que en el momento del diagnóstico no se objetiva enfermedad metastásica en otras localizaciones. La mayoría probablemente tendrá lesiones metastásicas microscópicas que no han podido ser detectadas en una primera evaluación<sup>1</sup>. La resección total es difícil por numerosas

razones, incluyendo la vascularización del tumor y la invasión local e infiltración de estructuras adyacentes, pero se puede realizar descompresión en casos con afectación de la vía visual y mal control del dolor, aunque no se ha demostrado un aumento significativo de la supervivencia. Tampoco el tratamiento con radioterapia y quimioterapia modifica el pronóstico, aunque sí parece que podrían estar en relación con una mejoría de la calidad de vida del paciente. Por lo tanto, a pesar de la existencia de múltiples modalidades terapéuticas, la supervivencia media de estos pacientes es de 6–22 meses<sup>1,4</sup>.

Finalmente, nos parece importante resaltar de nuestro caso, que aun siendo infrecuente el diagnóstico de afectación neurohipofisaria aislada como presentación de una enfermedad neoplásica maligna, ante pacientes que presenten factores de riesgo para cáncer y debuten de manera súbita con un cuadro de diabetes insípida, como en este paciente, sería conveniente considerar como parte del diagnóstico diferencial inicial la posible existencia de afectación metastásica hipofisaria e iniciar la búsqueda de un posible tumor primario<sup>8</sup>.

## Bibliografía

1. Fassett DR, Couldwell WT. Metastases to the pituitary gland. *Neurosurg Focus*. 2004;16:E8.
2. Kominos J, Vlassopoulou V, Protopapa D. Tumors metastatic to the pituitary gland: Case report and literature review. *J Clin Endoc Metab*. 2004;89:574–80.
3. Granata A, Figura M, Gulisano S, Romeo G, Sicurezza E, Failla A, et al. Central diabetes insipidus as a first manifestation of lung adenocarcinoma. *Clin Ter*. 2007;158:519–22.
4. Morita A, Meyer FB, Laws ER. Symptomatic pituitary metastases. *J Neurosurg*. 1998;89:69–73.
5. Colombo N, Berry I, Kucharczyk J, Kucharczyk W, De Groot J, Larson T, et al. Posterior pituitary gland: Appearance on MR images in normal and pathologic states. *Radiology*. 1987;165:481–5.
6. Brooks BS, El Gammal T, Allison JD, Hoffman WH. Frequency and variation of the posterior pituitary bright signal on MR images. *AJR Am J Roentgenol*. 1989;153:1033–8.
7. Reddy P, Kalemkerian GP. Unusual presentations of lung cancer: Case 1. Diabetes insipidus as the initial manifestation of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:4597–8.
8. Granata A, Viola G, Privitera C, Romeo G, Cacciaguerra S, Gaeta M, et al. Polyuria and impaired vision. *Clin Nephrol*. 2007;67:49–52.

Patricia Munárriz Alcuaz\*, María José Goñi Iriarte, Marta Toni García, Jorge Rojo Álvaro y Lluís Forga Llenas

Servicio de Endocrinología, Hospital de Navarra, Pamplona, Navarra, España

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: patri\_324@yahoo.es  
(P. Munárriz Alcuaz).

doi:10.1016/j.endonu.2010.03.009

## Diabetes insípida central como primera manifestación de neurosarcoidosis

### Central diabetes insipidus as the first manifestation of neurosarcoidosis

La sarcoidosis (SA) es una enfermedad sistémica de etiología desconocida caracterizada por la presencia histológica de granulomas no caseificados<sup>1</sup>. Su incidencia en España es baja, afectando a 1,2–1,5 personas por cada 100.000 habitantes. Los pulmones, la piel, los ojos y los ganglios linfáticos son los órganos más frecuentemente afectados, mientras que solo el 5% de los pacientes presenta manifestaciones neurológicas<sup>2</sup>. Aunque la sospecha de neurosarcoidosis (NSA) debe existir en todo paciente con SA conocida que desarrolla sintomatología neurológica, el diagnóstico es realmente difícil cuando esta es la clínica de debut. Presentamos el caso de una paciente que consultó por sintomatología compatible con diabetes insípida (DI) central, que resultó ser secundaria a NSA.

Mujer de 40 años, sin antecedentes de interés, que consultó por un cuadro de poliuria de más de 3 l/d con hipodipsia. La paciente no refería otra sintomatología de interés, salvo la presencia de cefaleas ocasionales que atribuía a disminución de la agudeza visual. A la exploración física, únicamente destacaba la presencia de una pupila izquierda midriática con discreta ptosis palpebral, que

resultó ser consecuencia de la afectación del III par craneal. La analítica de sangre mostró un sodio de 150 mEq/l (rango de referencia: 135–145) con osmolaridad plasmática de 292 mOsm/kg. Los niveles de glucosa, calcio, potasio y demás parámetros bioquímicos fueron normales. La analítica de orina mostró una osmolaridad de 200 mOsm/kg. Sospechando una DI como responsable del cuadro, se realizó el test de deshidratación de Miller. Este confirmó el diagnóstico de DI central, por lo que se inició tratamiento con desmopresina intranasal. La función basal hipofisaria resultó normal (tabla 1). La tomografía computarizada (TC) craneal mostró una masa paraselar de 2,5 cm realizada con contraste, sospechosa de aneurisma del polígono de Willis, pero la angiografía cerebral fue normal. La resonancia magnética (fig. 1) evidenció dicha lesión selar-paraselar con afectación hipotalámica y, además, una pequeña lesión frontal y en el cráneo. La radiografía craneal mostró múltiples lesiones líticas y la misma lesión ocupante de espacio, que fueron biopsiadas. La biopsia demostró la existencia de inflamación granulomatosa sin necrosis caseosa, con sospecha principal de SA o menos probable histiocitosis X o tuberculosis. El cultivo, la tinción y la reacción en cadena de la polimerasa frente a *Mycobacterium tuberculosis* fueron negativas y una nueva revisión histológica descartó la posibilidad de histiocitosis. Los niveles de enzima convertidora de angiotensina plasmática fueron normales (50 U/l; rango de referencia: 18–55 U/l). La radiografía de tórax y la TC torácica mostraron adenopatías hilares bilaterales compatibles con SA, aunque la biopsia transbronquial no pudo