

Trabajo Original



Metástasis selares: reporte de una serie de casos y revisión de la literatura

LOTO* MG, ROGOZINSKI A*, ALFIERI A, BALLARINO MC, BATTISTONE MF, CHERVIN A, DANILOWICZ K, DIEZ S, FAINSTEIN DAY P, FURIOSO A, GLEREAN M, GONZALEZ PERNAS M, KATZ D, MALLEA GIL MS, MARTINEZ M, MIRAGAYA K, SABATE MI, SLAVINSKY P, SOSA S, SZUMAN G, TKATCH J, VITALE N, GUITELMAN M

SOCIEDAD ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Hospital Austral, Hospital Británico de Buenos Aires, Hospital de Clínicas José de San Martín, Hospital Carlos G Durand, Hospital Militar Central, Hospital Posadas, Hospital Ignacio Pirovano, Hospital Ramos Mejía, Hospital Santa Lucía, Instituto Fleni, Sanatorio Güemes, Sanatorio Dr. Julio Méndez, Hospital César Milstein, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 02 de setiembre de 2020

Aceptado: 01 de febrero de 2021

Palabras clave:

metástasis selar
tumor hipofisario
diabetes insípida
trastornos

RESUMEN

La región selar es un sitio infrecuente de metástasis, pudiendo encontrarse en 1% de las cirugías hipofisarias. Los tumores primarios más habituales son mama y pulmón. En general son diagnosticadas en pacientes con enfermedad avanzada, aunque pueden ser el debut de la enfermedad oncológica. El objetivo fue analizar las características clínicas, bioquímicas, radiológicas de 17 pacientes con metástasis selares (MS), 10 con confirmación histológica de la metástasis selar (MS), y 7 en quienes el diagnóstico se definió por la presencia de masa selar asociada a manifestaciones clínicas o radiológicas, en pacientes con enfermedad oncológica conocida. La mediana (m) de edad fue 53 años (35-70), siendo 53% mujeres. La localización del tumor primario fue: 8 pulmón, 5 mama, 1 carcinoma folicular de tiroides, 1 linfoma Hodgkin y 2 carcinomas renales de células claras. La m de tiempo entre el diagnóstico del primario y la aparición de la MS fue 48 meses (11-120). Diabetes insípida, déficit anterohipofisario, trastornos visuales, y oftalmoplejía se presentaron en el 82%, 78%, 59%, y 35 %, respectivamente. Catorce pacientes presentaron masas con extensión supra/paraselar; y 3 lesión limitada a la hipófisis, con engrosamiento de tallo y desaparición de la hiperintensidad de neurohipófisis en 2. Todos evidenciaron captación difusa del gadolinio. Fueron operados 10/17 pacientes por vía transesfenoidal, para diagnóstico y/ o descompresión. Todos los pacientes fallecieron con una mediana de supervivencia de 6 meses (1-36). Las neoplasias primarias más frecuentes fueron mama y pulmón. La diabetes insípida y el hipopituitarismo anterior fueron las manifestaciones más frecuentes, seguidos por disfunción visual. En la mitad de los casos el diagnóstico del cáncer se hizo a partir de la lesión selar. La sospecha de MS debe estar presente ante una masa selar y supraselar con captación difusa del gadolinio, diabetes insípida, hipopituitarismo y/o disfunción visual, aun en pacientes sin antecedentes oncológicos.

*Autor para correspondencia: mglooto@hotmail.com, ameliasu2000@yahoo.com.ar

A B S T R A C T

Keywords:

selar metastases
 pituitary tumor
 diabetes insipidus
 neuro- ophthalmological disorder
 cancer

Sellar Metastases (SM) are rare manifestations of malignancy. Breast and lung cancer are the most common primary tumors. Most cases are diagnosed in patients with advanced malignant disease, between the sixth and seventh decades of life; however, symptoms of pituitary involvement can precede the diagnosis of the primary tumor. The objectives were to evaluate symptoms at presentation, hormonal, radiological and histological findings, management, and outcome of a series of patients with SM. Medical records of 17 patients from different hospitals of Buenos Aires were reviewed. Ten patients had histological confirmation of the pituitary MTS, 7 were not operated on, being the diagnostic criteria sellar mass associated with clinical manifestations (insipidus diabetes, visual dysfunction and panhypopituitarism) or radiological findings suggestive of metastatic infiltration, in patients with confirmed primary neoplasia. Median (m) age was 53 years (range 35-70), 53% women. Primary malignant tumors were: 8 lung (47,5%), 5 breast (29%), 1 follicular thyroid carcinoma, 1 Hodgkin lymphoma, and 2 clear cell renal carcinoma. The m time between the diagnosis of the primary neoplasm and the occurrence of the pituitary MTS was 48 months (range: 11-120). In 8 patients (47%), the diagnosis of the primary neoplasm was made after the finding of the symptomatic sellar mass. Diabetes Insipidus, adenohipofyseal deficit, visual disorders, headache, and cranial nerve deficits were presented in 82%, 78%, 59%, 41% and 35 % of the cases respectively. In 13/17 (76,5%) other MTS were detected. Sixteen patients were evaluated by MRI and one by CT: Fourteen harbored supra / parasellar masses, in three a lesion was limited to the pituitary gland, and stalk thickening and disappearance of spontaneous neurohypophysis hyperintensity in two of them. In all cases, diffuse gadolinium uptake was present. Ten out of 17 (58,82%) of the patients were operated on by the transsphenoidal route, for diagnostic and / or decompressive purposes. All patients died, with a m survival time of 6,5 months (range: 1-36). In this series of 17 patients with pituitary MTS, the most frequent primary neoplasms were lung and breast. DI was the most common condition at presentation, followed by hypopituitarism and visual disorders. In a half of the cases the diagnosis of primary neoplasia was made through the symptomatic pituitary mass. In the presence of a pituitary lesion with diffuse gadolinium uptake, associated with DI and / or visual dysfunction, pituitary MTS should be suspected even in patients without a history of oncological disease.

INTRODUCCIÓN

Las metástasis selares (MS) constituyen una manifestación infrecuente de las neoplasias malignas, representando alrededor de un 1% de los tumores pituitarios tratados quirúrgicamente. En la literatura se utilizan como sinónimos los términos MS y metástasis (MTS) hipofisarias, haciendo referencia no solo a su ubicación intrahipofisaria, sino también a su localización en infundíbulo, hipotálamo y estructuras periselares en general^(1,2). Desde la primera publicación en 1857 que describía un melanoma diseminado con MS⁽²⁾, poco más de 500 casos han sido publicados⁽¹⁾. En los últimos años la detección de MS se ha incrementado debido a la mayor sobrevida de los pacientes con cáncer y a la mayor disponibilidad de las imágenes como métodos complementarios⁽⁴⁻⁶⁾.

Si bien cualquier neoplasia maligna puede metastatizar en la región selar, el cáncer de mama y el de pulmón son los más frecuentes, representando casi un 60% de los casos^(1,5-8), reflejando la prevalencia de éstas en la población general⁽¹⁾. Los diferentes mecanismos propuestos para la diseminación metastásica son los siguientes: a) vía hematológica, ya sea directa desde la arteria hipofisaria inferior al lóbulo posterior, lo cual lo hace particularmente susceptible, o a través los vasos portales hipotalámicos; b) desde las leptomeninges, vía cisterna supraselar; 3) extensión yuxtaselar, por extensión de las MTS de la base de cráneo⁽⁵⁾.

La mayoría de los casos de MS son diagnosticados en pacientes con enfermedad oncológica avanzada, habitualmente con más de 5 sitios metastásicos demostrables⁽⁵⁾. No obstante, en un 20-

40% de los casos, la MTS pituitaria puede ser el debut de la enfermedad⁽¹⁻⁸⁾. Suelen ser hallazgos de autopsia, y solo un 7% presentan síntomas^(6,9,10). Los síntomas obedecen habitualmente a la compresión o invasión de la glándula hipófisis y de las estructuras periselares, lo cual da lugar a la combinación de síntomas indistinguibles de otras masas selares: cefalea, trastornos oculomotores, deterioro del campo visual, diabetes insípida, hipopituitarismo^(1-5,6-8). El diagnóstico diferencial en un paciente oncológico entre una lesión benigna y una metastásica es de gran importancia, ya que puede evitar procedimientos invasivos innecesarios, por cuanto el pronóstico estará signado por el grado de avance del tumor primario.

En este trabajo se describen las características clínicas, imagenológicas, y anatomopatológicas de 17 casos de MS evaluados en diversos Servicios de Endocrinología de varios hospitales públicos y privados de Buenos Aires, conjuntamente con una revisión bibliográfica de la literatura publicada a la fecha.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de 17 pacientes pertenecientes a diferentes hospitales de Buenos Aires. Todos presentaban síntomas vinculables a patología hipofisaria. Se incluyeron en el estudio 10 pacientes con confirmación histológica de MS y 7 pacientes sin confirmación histológica. En estos últimos la sospecha diagnóstica se basó en la presencia de una masa selar asociada a características clínicas (diabetes insípida, síntomas neuro-oftalmológicos, panhipopituitarismo), o radiológicas sugestivas de infiltración neoplásica, en pacientes con enfermedad oncológica conocida o concomitante. Se evaluaron los siguientes parámetros: edad, sexo, síntomas de masa ocupante (cefalea, alteración del campo visual, diplopía por trastornos oculomotores), déficit anterohipofisario (AH), diabetes insípida, presencia de otras metástasis, hallazgos en Resonancia Magnética Nuclear (RMN), estudio histopatológico, tratamientos y sobrevida a partir del diagnóstico.

La evaluación de la función hipofisaria se basó en el dosaje de hormonas hipofisarias y periféricas, sin realizarse pruebas de estímulo. Se indicaron las siguientes determinaciones: TSH, T4 libre, T4 total, cortisol, ACTH, Prolactina, FSH, LH, testosterona total o estradiol, ionograma, osmolaridad plasmática calculada y densidad urinaria. Se consideró hipotiroidismo secundario ante niveles de T4 libre inadecuadamente bajos para el valor de TSH; insuficiencia suprarrenal secundaria ante valores de cortisol menores a 5 mcg/dl, hipogonadismo hipogonadotrófico ante amenorrea con niveles bajos de gonadotrofinas en mujer premenopáusica, valores inadecuadamente bajos de gonadotrofinas en mujer menopáusica, y valores bajos de testosterona total y/o biodisponible en presencia de valores normales o bajos de gonadotrofinas en hombres. El eje somatotrófico fue evaluado sólo a través de niveles séricos de IGF1. Se consideró diabetes insípida a la presencia de poliuria hipotónica (más de

50ml/kg/24 hs).

La alteración visual se evaluó a través de campimetría computarizada. El diagnóstico imagenológico fue realizado a través de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) con y sin gadolinio en 16 pacientes, y Tomografía Computada (TC) con y sin contraste en un solo caso.

RESULTADOS

La serie incluyó 10 pacientes con confirmación histológica de la lesión hipofisaria obtenida por el abordaje quirúrgico, y 7 no operados sin confirmación histológica, con alta sospecha clínica de MS según lo mencionado previamente. El 53% de la población fueron mujeres, siendo la edad expresada en mediana de 53 años (rango 35-70).

El tumor primario más frecuente fue el de pulmón, evidenciado en 8 casos (47,05%), 7 adenocarcinomas y uno de células pequeñas, presentes en 6 hombres, seguido por el de mama en 5 mujeres (29,41%). Las restantes neoplasias fueron: carcinoma renal de células claras en 2 hombres, carcinoma folicular de tiroides en 1 mujer y linfoma de Hodgkin en otra. En 8 pacientes (47%), el diagnóstico de la neoplasia primaria se hizo a partir de la MS sintomática; esta situación clínica se presentó en 7/8 pacientes con cáncer de pulmón y en ninguno con carcinoma de mama. El octavo caso correspondió a la paciente con linfoma de Hodgkin.

En 10/17 (58,82 %) la MS fue sincrónica, esto es, concomitante o dentro de los 6 meses del diagnóstico del tumor primario. Esta fue la modalidad de presentación en la totalidad de los casos con cáncer de pulmón, en solo un caso de cáncer de mama y en el caso de linfoma de Hodgkin. En los 7 casos restantes en los que la presentación fue metacrónica, el tiempo entre el diagnóstico del tumor primario y la aparición de la MS fue de 48 meses (rango: 11-120); correspondieron a 4 pacientes con carcinoma de mama, 2 con carcinoma a renal y una con carcinoma de tiroides. Los períodos de latencia más prolongados se observaron entre los pacientes con carcinoma de mama, siendo de 4, 7 y 10 años en 3 de ellas. La paciente con metástasis de carcinoma folicular de tiroides fue intervenida en 2 oportunidades. La primera cirugía por vía transesfenoidal se realizó debido a la persistencia de una oftalmoplejía del tercer par craneano en concomitancia con un nivel de prolactina de 180 ng/ml con escasa respuesta a agonistas dopaminérgicos. La anatomía patológica informó prolactinoma, confirmado por inmunohistoquímica. Cuatro meses más tarde, como consecuencia del empeoramiento del trastorno visual y el crecimiento de la masa selar se realizó una cirugía transcranial que resultó una MS de un carcinoma folicular de tiroides. La paciente tenía como antecedente una cirugía 5 años antes de un nódulo tiroideo con un diagnóstico de una hiperplasia nodular, resultando entonces un falso negativo.

Las manifestaciones clínicas presentes al momento del diagnóstico se resumen en la tabla I. La diabetes insípida fue el hallazgo más frecuente, seguido por la disfunción AH y las alteraciones visuales. Es importante destacar que 3 pacientes se

encontraban bajo tratamiento sustitutivo con levotiroxina y 4 con dexametasona como antiedematoso cerebral al momento de la evaluación bioquímica, por lo que no fueron incluidos para el cálculo de la frecuencia de las disfunciones hipofisarias. Cinco de 8 pacientes que pudieron ser evaluados en todos sus ejes presentaron panhipopituitarismo. Solo 3/10 en los que se dosó IGF-1 mostraron un valor bajo para edad y sexo. Siete de 16 pacientes presentaron hiperprolactinemia (43.75%), con un rango entre 27-180 ng/ml.

Tabla I: Manifestaciones clínicas al diagnóstico de los 17 pacientes con MS (%)

Características Clínicas	Número de casos n=17 (%)
Mujer / Varón	9/8 (53%)
MS primer síntoma	8 (47%)
Diabetes insípida	14/17 (82,3%)
Déficit Adenohipofisario:	
Hipotiroidismo 2°	11/14 (78,5%)*
Insuficiencia Adrenal 2°	9/13 (69,2%)**
Hipogonadismo 2°	12/16 (75%)
Panhipopituitarismo	4/8 (62,5%)
Hiperprolactinemia (27-180 ng/ml)	7/16 (43,75%)
Trastornos Visuales	
Alteración Campimétrica	10/17 (58,8%)
Oftalmoplejía	6/17 (35,3%)
Cefalea	7/17 (41,2%)
Otras MTS	13/17 (76,5%)

* 3 pacientes bajo Levotiroxina

** 4 pacientes bajo Glucocorticoides

Las alteraciones del campo visual estuvieron presentes en 10/17 pacientes, siendo súbita en 4 de ellos; la oftalmoplejía y la cefalea se presentaron en 6 y 7 de los 17 pacientes, respectivamente. El 76,47% de los pacientes presentaba otras metástasis al momento de la evaluación endocrinológica.

Los hallazgos de imágenes evaluados por RMN demostraron en todos los casos captación intensa del contraste, y en 13/16 lesión con extensión supraselar y/o paraselar. En 5 pacientes se observó engrosamiento del tallo hipofisario. Solo 3/16

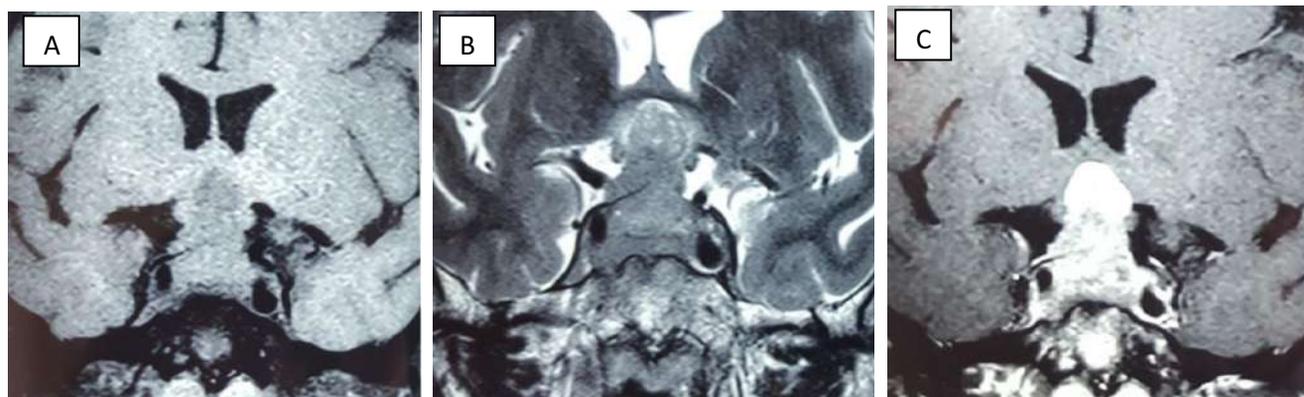
presentaron lesión limitada a la hipófisis, todos con engrosamiento de tallo, no observándose la hiperintensidad espontánea de la neurohipófisis en 2 de ellos. En uno de los casos la rápida progresión de los síntomas visuales motivó la realización de una nueva RNM en el lapso de 2 meses, demostrando un marcado crecimiento de la masa. En la figura 1 se muestra la RMN de un varón de 49 años que consultó por disminución visual bilateral súbita, con el hallazgo posterior de diabetes insípida y déficit adenohipofisario. La cirugía transesfenoidal reveló metástasis de adenocarcinoma de pulmón desconocido.

Fueron operados 10/17 (58.82%) de los pacientes por vía transesfenoidal, con fines diagnósticos y/o descompresivos; en 3 de los casos la sospecha inicial era un adenoma. La paciente portadora del carcinoma folicular de tiroides fue reintervenida por vía subfrontal a 4 meses de la primera cirugía, como ya fuera mencionado. De los 10 pacientes sometidos a cirugía, 3 (portadores de cáncer de mama, de pulmón y de riñón) mostraron mejoría inicial de los síntomas compresivos, aunque con recidiva posterior; en otros 2 casos no hubo mejoría clínica (portadores de cáncer folicular tiroideo y de pulmón), y un paciente portador de cáncer de pulmón falleció inmediatamente luego de la cirugía, sin recuperar el sensorio. De los restantes 4 pacientes no se obtuvieron datos evolutivos, más que la confirmación de su fallecimiento. A 5 pacientes se les indicó radioterapia postquirúrgica (50%).

De los 7 pacientes no operados, la paciente portadora de linfoma mostró franca reducción de la lesión post quimioterapia, aunque falleció posteriormente por sepsis. Otra mujer con cáncer de mama se mantuvo estable bajo el esquema quimioterápico de su enfermedad de base, logrando una sobrevida de 36 meses, que fue la mayor de la serie. Finalmente, otro paciente con cáncer de pulmón progresó rápidamente pese a la radioterapia recibida. La mala condición de los 3 pacientes restantes y la corta sobrevida de los mismos no permitió la realización de ningún procedimiento terapéutico. El tratamiento hormonal sustitutivo de los diferentes déficits adeno y/o neurohipofisario se indicó en todos los pacientes en los que fueron diagnosticados.

Los 17 pacientes fallecieron luego de una sobrevida mediana de 6 meses (rango 1-36). La sobrevida al año se obtuvo en el

Figura 1. RMN de región selar. Cortes coronales de lesión selar con expansión supraselar en reloj de arena, con elevación del quiasma óptico. Iso a hipointensa en T1 (A) y T2 (B), con captación intensa y difusa del gadolinio (C). Corresponde a un paciente con MTS de un carcinoma de pulmón.



33.3%, y fue del 13.3% a los 2 años. En 2 pacientes no se pudo disponer del tiempo exacto de sobrevida. La mediana de sobrevida para las pacientes con carcinoma de mama fue de 13 meses (rango 1-36) vs. 4 meses (rango 1-17) para los pacientes con carcinoma de pulmón. La mediana de sobrevida en el grupo de pacientes operados fue de 11,5 meses (rango 1-25), mientras que en los no operados fue de 4 meses (rango 1-36). La progresión de la enfermedad de base fue la causa del fallecimiento en casi todos los casos, solo en dos de ellos pudo inferirse un rol directo de la masa selar como causa precipitante de la muerte. Dos pacientes fallecieron a consecuencia de shock séptico.

DISCUSIÓN

La metástasis selares constituyen un evento clínicamente infrecuente, y si bien en las últimas décadas se evidencia un incremento en el número de reportes, en su mayoría se trata de casos aislados o pequeñas series de casos^(7-9,11-16). Las únicas grandes series son antiguas, y corresponden a autopsias de pacientes fallecidos por diferentes tipos de cáncer^(17,18). De allí que la incidencia reportada sea muy variable, oscilando entre 0.15 y 28%. En este sentido, He y col realizaron una revisión sistemática a través de un análisis de un pool de datos individuales y sus resultados demostraron que, sobre un total de 3450 pacientes con metástasis intracraneales, solo 0,9% estuvieron alojadas en la región selar. Asimismo, de un total de casi 3700 autopsias de pacientes con cáncer, 1,9% presentaron metástasis hipofisarias; sin embargo, analizando series de autopsias de pacientes con cáncer de mama, dicho porcentaje se elevó a 12,8%⁽⁶⁾.

El cáncer de mama y el cáncer de pulmón son los sitios primarios más frecuentes de las MS, aunque han sido descritas prácticamente para todos los tumores malignos^(1,5,6,8,9,11). En nuestra serie de 17 pacientes con MS, hubo un predominio de lesiones primarias de pulmón, seguidas por las de mama, representando ambas el 76% de la casuística. De las restantes neoplasias, se detectaron como primarios dos carcinomas renales de células claras, un carcinoma folicular de tiroides, y un linfoma de Hodgkin; todos ellos descritos en la literatura⁽¹⁹⁻²⁴⁾. Una revisión de casos de Barbaro y col⁽²⁰⁾ describieron sobre un total de 20 casos con MS secundarias a cáncer tiroideo, que 11 de ellos eran foliculares, coincidiendo con la variante de la paciente de nuestra serie. Es más infrecuente aún la MS del carcinoma renal de células claras⁽²¹⁾, y de acuerdo a una revisión de Gopan y col.⁽²²⁾, la presentación clínica más común es el déficit pituitario anterior y no la diabetes insípida, aunque 1 de los 2 pacientes de nuestra serie mostró ambas manifestaciones. Menos del 0,5% de los linfomas presentan metástasis selares, siendo linfomas difusos de células B todos los casos publicados⁽²³⁻²⁴⁾, y no existen reportes de MTS de linfoma Hodgkin, como es el caso que reportamos en esta serie.

A diferencia de lo que muestra la literatura, donde la mayoría de las MS se describen entre 6° y 7° década de la vida, la mediana de edad en nuestra serie fue más baja (53 años) aunque con

amplio rango etario (35-70 años). La distribución fue similar para ambos sexos, con solo un discreto predominio en mujeres^(1,5,8,11).

Si bien las metástasis selares están descritas en pacientes con enfermedad oncológica conocida en estadios avanzados, pueden también presentarse como síntomas de debut. En series más antiguas esta forma de presentación ha sido reportada en un 55 y un 64% de los pacientes^(15,25), coincidiendo con nuestra serie que fue del 47%. Sin embargo, en las últimas publicaciones, esta forma de presentación se describe en alrededor de un 25% de los casos^(11,13,14). Más allá del tiempo de publicación que podría estar demostrando un diagnóstico tardío, el tipo de tumor primario podría contribuir en gran forma a esta modalidad de presentación. En este sentido, la totalidad de pacientes con cáncer de pulmón publicados por Lithgow y col⁽²⁶⁾ tuvieron como primera manifestación la MS, coincidiendo con nuestra serie. De igual modo en el grupo de pacientes de Schill y col, la MS se produjo de manera concomitante o dentro del año en casi 2/3 de los tumores primarios de pulmón, mientras que en la mitad de los de mama se observó un período de latencia de más de 10 años⁽¹⁴⁾. Estos datos coinciden con nuestra serie, en la que 3 de las 5 pacientes con carcinoma de mama tuvieron latencias de entre 3 a 10 años.

En relación a las manifestaciones clínicas, se ha observado que sólo 2.5 a 18.2% de los pacientes con MS, tienen síntomas vinculables a la misma. Esta baja tasa podría obedecer a la falta de tiempo, dado que las MS constituyen un evento tardío en el curso de la enfermedad oncológica^(5,11). Sin embargo, es también probable que síntomas propios del hipopituitarismo sean confundidos con aquellos vinculados a la enfermedad de base, y por lo tanto los pacientes no hayan sido adecuadamente estudiados, en especial en las series más antiguas. La presencia de diabetes insípida ha sido mencionada como el principal criterio clínico diferencial entre las MS y los adenomas^(2,5,6,11); un estudio comparativo de Al-Arudi y col, que incluyó 129 pacientes con MS y 55 con macroadenomas no funcionantes, evidenció en análisis multivariado que solo la diabetes insípida (OR 76.96, p<0.0001) y la presencia de oftalmoplejía fueron predictores de MS⁽⁸⁾. La diabetes insípida estuvo presente en más del 80% de nuestros pacientes, porcentaje sustancialmente superior al de las 3 últimas series publicadas^(14,26,27), aunque similar a la serie reportada por Castle y col⁽¹¹⁾. Una posibilidad para explicar las diferencias en la prevalencia de diabetes insípida en las distintas series podría radicar en la insuficiencia suprarrenal no diagnosticada que enmascara, por diversos mecanismos, la expresión clínica del síndrome poliúrico polidipsico; el hipocortisolismo favorece la inadecuada secreción de ADH al disminuir su feedback sobre hipófisis e hipotálamo, y a nivel periférico, amplificando los efectos de ADH sobre receptores V2. Es probable entonces que la reevaluación de los pacientes luego del adecuado reemplazo glucocorticoideo ponga de manifiesto la diabetes insípida, tal como fue demostrado en el estudio de Castle y col, donde la prevalencia de la misma se elevó del 50 al 75%⁽¹¹⁾. Podríamos inferir que, en algunas de las series publicadas, la adecuada reevaluación de los síntomas luego de la sustitución con

corticoides podría elevar el porcentaje de pacientes con diabetes insípida. El déficit HA aislado, múltiple o panhipopituitarismo fue también muy frecuente en nuestros pacientes. En algunas de las series^(6,7,12,13,15,25), la frecuencia de hipopituitarismo reportada es sustancialmente inferior. Sin embargo, publicaciones recientes^(11-14,26,27), evidencian tasas similares a nuestro estudio. La revisión sistemática de He y col⁽⁶⁾ comparó las manifestaciones clínicas de 190 pacientes reportados entre 1970 y 2002, analizada por Komninos y col⁽⁵⁾, con otros 58 casos reportados entre 2004 y 2011, demostrando una mayor prevalencia de disfunción AH en las series más recientes. La razón de esta discrepancia se explicaría porque las series más antiguas, basaban sus reportes solo en datos clínicos sin mayores evaluaciones de laboratorio. Es importante destacar que en más de la mitad de los casos de las series de Castle y Schill^(11,14), se detectó insuficiencia suprarrenal secundaria, cuyos síntomas claramente pueden confundirse con la pérdida de peso, la hiporexia, náuseas y vómitos, propios de la neoplasia avanzada o su tratamiento quimioterápico. La terapia sustitutiva con corticoides en estos casos es muy valiosa tanto para mejorar la calidad de vida de los pacientes, como así también para mejorar la tolerancia a los efectos adversos de los quimioterápicos. El 43.75% presentó hiperprolactinemia, con un rango entre 27-180 ng/ml. En una paciente con diagnóstico inicial de prolactinoma, se confirmó MS de carcinoma folicular de tiroides en una segunda cirugía indicada por progresión tumoral. Si bien esto podría corresponder a una MTS dentro de un prolactinoma, situación claramente descrita en la literatura^(32,33,34), el valor de prolactina basal de 180 ng/ml, inadecuada para un macroadenoma de 3 cm, hacía sospechar el diagnóstico de un adenoma no funcionante o una lesión no adenomatosa, asociados a una hiperprolactinemia

desconectiva.

La oftalmoplejía secundaria a la infiltración tumoral de los senos cavernosos, con el consecuente compromiso de los pares craneanos – III, IV, VI y V en orden de frecuencia – es sustancialmente más habitual en pacientes con MS que en aquellos con adenomas, donde está descrito en alrededor del 2% de los casos⁽²⁸⁾. El ya mencionado estudio comparativo de Al-Aridi y col, en relación al rol discriminatorio de la oftalmoplejía, demostró en un análisis multivariado que sólo esta última (OR 27.73, p=0.001) y la diabetes insípida fueron predictores de MS⁽⁸⁾. En las distintas series, la oftalmoplejía ha sido mencionada en un rango amplio, entre el 17 y el 43%^(7,11,13,14,15), siendo en nuestra serie del 35%. A diferencia de la oftalmoplejía, los defectos en el campo visual son frecuentes en los macroadenomas, y no tendrían un rol tan relevante en la diferenciación con las MS. En el estudio de Al-Aridi, los defectos campimétricos estuvieron presentes en el 87% de los pacientes con MS histológicamente confirmadas, en el 57% de los sospechados sin biopsia, y en el 44% de los adenomas⁽⁸⁾. Sin embargo, en una reciente revisión de Lee, en la que 119 pacientes con macroadenomas fueron sistemáticamente evaluados a través de la realización de un campo visual computarizado, un 77% de los pacientes mostraron algún trastorno visual, en especial defectos bitemporales. Por lo tanto, lo más relevante en relación a las alteraciones visuales, no parece ser su frecuencia, sino la rapidez de su instalación y progresión⁽²⁸⁾. Diez de nuestros pacientes presentaron alteraciones visuales, siendo súbita en 4 de ellos.

La tabla II. Características clínicas de los 17 pacientes con MS de nuestra serie comparada con las series más numerosas publicadas en la literatura.

Tabla II: Datos clínicos comparativos de las series más numerosas publicadas en la literatura.

	Esta serie	Branch 1985 (25)	Morita 1998 (15)	Heshmati 2002 (12)	Zoly 2013 (13)	Habu 2015 (7)	Buckhardt 2016 (16)	Castle-Kirszbam 2018 (11)	Schill 2019 (14)	Lithgow 2020 (26)	Patel 2020 (27)
Nº pacientes	17	14	36	52	15	201	14	12	38	18	85
Operados (%)	59	100	58	42	100	34	100	83	71	17	24
Mujer/hombre	9/8	5/9	18/18	29/23	7/8	92/108	8/6	6/6	24/14	14/4	50/35
Tumor primario más frecuente	Pulmón	Mama Pulmón	Pulmón	Mama	Tiroides mama	Pulmón	Mama	Mama pulmón	Mama	Pulmón	Mama Pulmón
Edad en años (rango)	52 (35-70)	6°-7° década	65 (36-84)	60 (37-83)	65 (46-77)	59±11	61,5	63	65 (41-85)	61,5	69 (18-95)
Diabetes insípida (%)	82	28	61	40	47	29,5	21	75	26	17	25
Déficit adenohipofisario (%)	69-78	42	47	40	33	28-42	57	83	65-88	46-85	59
Alteraciones visuales (%)	59	50	33	56	93	30	71	67	42	57	62
Oftalmoplejia (%)	35	43	25		27	17	28	25	21	22	31
Cefalea (%)	41	69	37	40		20		67			

La RMN es, sin dudas, el método de imágenes de elección en el estudio de la patología hipofisaria. Solo uno paciente de los 17 pacientes fue estudiado con tomografía computada, y ello obedeció al año en que fue diagnosticada, época en la que la RMN no estaba ampliamente disponible en nuestro medio. Al Aridi y col, destacan que de los 125 casos recopilados que hacen referencia a las imágenes, el 82% presentaba extensión paraselar⁽⁸⁾, coincidiendo con nuestra serie en la que fue del 81%. Múltiples hallazgos se describen en las imágenes de pacientes con MS, pero el valor discriminatorio de las mismas en relación a los adenomas es relativo, no existiendo signos patognomónicos. La captación difusa del contraste^(11,28) fue descrita en el 67% de los casos revisados por Konminos⁽⁵⁾, en el 98% de 197 casos de la serie de Habu⁽⁷⁾, y en la totalidad de los 16 pacientes de Castle⁽¹¹⁾, coincidiendo este último con nuestra serie. La pérdida del brillo espontáneo de la neurohipófisis, particularmente en los casos que cursan con diabetes insípida^(11,29,30), ha sido mencionada con una amplia variación en su frecuencia, desde solo el 14% de los casos revisados por Konminos y col⁽⁵⁾, hasta el 82% de la serie de Habu⁽⁷⁾, en tanto en nuestra serie fue reportada en 2 de los casos, ambos con diabetes insípida. Engrosamiento del tallo pituitario secundario a la infiltración tumoral^(29,30), descrito en 32 % de la serie de Konminos⁽⁵⁾ y en 63% de la de Habu⁽⁷⁾, estuvo presente en 5 de nuestros pacientes. La rápida progresión de la masa selar^(28,11) fue confirmada en dos de nuestros pacientes ante el avance de los signos clínicos. La erosión del piso de la silla turca⁽¹¹⁾ se encontró en 2 casos de nuestra serie. La imagen en forma de pesa o reloj de arena ocasionada por la compresión que el diafragma selar ejerce sobre la masa tumoral ha sido descrita en la mayoría de las series publicadas^(2,5,7,11,29). El 18F FDG PET/TC no es útil en el diagnóstico diferencial entre MS con otras entidades, ya que tanto los adenomas pituitarios, como otras lesiones inflamatorias e infiltrativas de la hipófisis, e incluso la hipófisis normal, pueden evidenciar captación del trazador, con superposición del SUV máximo⁽³¹⁾.

Las opciones terapéuticas para los pacientes con MS están supeditadas a la condición clínica del paciente y al grado de diseminación del tumor primario⁽¹³⁾. Pueden ser cirugía, radioterapia y quimioterapia destinada al tumor primario. La cirugía puede plantearse, según lo expresado por Zoli y col⁽¹⁴⁾, en 2 escenarios diferentes, aquellos casos en los que no hay sospecha clínica de MS, con intención de exéresis completa, y aquellos casos con sospecha previa de MS, en cuyo caso la cirugía tiene fines descompresivos y/o diagnósticos, como sucedió en la mayoría de nuestros pacientes operados. El abordaje quirúrgico de elección en la mayoría de los casos es transesfenoidal^(11,13,14,16). En nuestra serie, solo una de 10 pacientes fue re-intervenida por vía transfrontal ante la progresión de la masa tumoral y el empeoramiento de la oftalmoplejía. La evolución postoperatoria, según lo reportado por Zoli y col no muestran mayores complicaciones por vía transesfenoidal, persistiendo la disfunción endocrina previa a la cirugía, y mejorando el déficit visual en el 80% pacientes⁽¹⁴⁾. Bunkhard y col no describen complicaciones graves, solo fistula intraoperatoria, atribuible a la naturaleza invasiva de las

MS, así como un 21% de nuevos déficits hipofisarios, y mejoría visual en el 43 % de los pacientes⁽³⁵⁾. Las dos series más numerosas reportan 9 y 28% de complicaciones postoperatorias respectivamente^(7,27), consistentes en déficits hipofisarios. Patel y col describen 50% de mejoría de las cefaleas y los trastornos visuales⁽²⁷⁾. En nuestra serie, 6/10 pacientes operados que pudieron ser evaluados en el postquirúrgico, presentaron mejoría de los síntomas visuales. La radioterapia puede ser planteada como tratamiento primario, en pacientes sin descompresión quirúrgica previa^(7,27,36), o bien como tratamiento coadyuvante luego de la misma^(11,14). La principal objeción para un tratamiento inicial con radioterapia, está vinculada a la falta de diagnóstico histológico de la metástasis, aún en pacientes oncológicos con masas selares. En tal sentido, en una serie de 500 autopsias de pacientes oncológicos, la incidencia de MTS fue superior a la de los adenomas (3.3%), que estuvieron presentes en un 1.8% de los casos⁽³⁷⁾. Varias series demuestran mejoría de los síntomas neurológicos post radioterapia, aunque sin mejoría en la sobrevida^(14,27,36), constituyendo entonces una buena alternativa paliativa, menos invasiva que la cirugía. Sin embargo, Habu y col. reportan una mejoría significativa de la sobrevida en los pacientes sometidos a radioterapia, siendo de 16,4 meses vs. 6,4 meses en pacientes sin radioterapia. No podría descartarse que, precisamente los pacientes no sometidos a radioterapia, pudieron haber tenido una peor sobrevida por encontrarse en peor estado general o con enfermedad más avanzada⁽⁷⁾. En nuestra serie, 5 de 6 pacientes irradiados habían sido previamente sometidos a cirugía, y lamentablemente disponemos de pocos datos del seguimiento posterior.

El pronóstico de los pacientes con MS suele ser pobre, no por la localización selar sino por la progresión de la enfermedad de base, siendo en muy pocos casos vinculada estrictamente a la progresión de la MS^(1,5,7,11,14,15,27,36). La sobrevida ronda los 5 a 6 meses en algunas series^(13,15,36). Sin embargo, Lithgow y Schill reportan una sobrevida cercana al 50 % al año, planteando una mayor sobrevida, vinculadas a un diagnóstico precoz y a intervenciones terapéuticas más adecuadas^(14,26). Patel y col demuestran una sobrevida promedio de 16.5 meses, siendo de 48,6 y 13,3 meses para los pacientes operados y no operados respectivamente. Estos datos, sin embargo, podrían estar sesgados por la menor edad, menos casos de tumor primario pulmonar, y menos comorbilidades asociadas en el grupo de pacientes operados⁽²⁷⁾. Varios factores han sido vinculados con mayor la sobrevida: menor edad^(7,14,27,36), mayor periodo de latencia hasta la aparición de la MS^(7,14), histología del tumor primario^(14,27), menor tamaño de la metástasis⁽⁷⁾. La mediana de sobrevida de nuestra serie fue de 6 meses, con un amplio rango, entre 1 y 36 meses; un tercio de los pacientes vivieron al menos un año a partir del diagnóstico de la MS. La sobrevida de pacientes portadores de cáncer de pulmón versus los de mama, y de los operados versus no operados, fue inferior, aunque debido al bajo número de pacientes incluidos en nuestra serie, no pudimos establecer la significancia estadística de este hallazgo. Entre las limitaciones de este estudio puede mencionarse la falta de confirmación histológica en un tercio de los pacientes; sin

embargo, la suma de los datos clínicos e imagenológicos asociados a la corta supervivencia de los pacientes alejan esa posibilidad. Por otro lado, las dos series más numerosas de la literatura tienen menos de un cuarto de sus pacientes operados, basándose el diagnóstico en las características clínicas e imagenológicas. Otra limitante sería la naturaleza retrospectiva del estudio no ha permitido en muchos casos un mayor acceso a datos de la evolución, y el número relativamente escaso de pacientes limitó la obtención de datos estadísticos firmes. Finalmente, la elevada frecuencia de diabetes insípida y de hipopituitarismo, podrían considerarse un sesgo dado que todos los pacientes fueron diagnosticados y seguidos en centros de endocrinología; sin embargo, es también una fortaleza del estudio, ya que prácticamente todos los pacientes pudieron ser evaluados clínicamente y bioquímicamente por especialistas.

CONCLUSIONES

Las neoplasias primarias más frecuentes fueron mama y pulmón. En casi la mitad de los casos el diagnóstico del cáncer se hizo a partir de la lesión sellar. La diabetes insípida y el hipopituitarismo anterior fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes, seguidos por disfunción visual. La evaluación temprana de la función pituitaria permitiría el tratamiento hormonal sustitutivo colaborando así a mejorar la calidad de vida y la tolerancia a la quimioterapia en pacientes con MS. La alta tasa de mortalidad se relacionaría con la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico y no con la progresión de la lesión sellar; por lo tanto, la cirugía debería ser sólo de carácter descompresivo y/o con fines de confirmación. La sospecha de MS debe estar presente ante una masa sellar y suprasellar con captación difusa del gadolinio, diabetes insípida, hipopituitarismo asociados y/o disfunción visual, aun en pacientes sin antecedentes oncológicos-

Conflicto de intereses:

los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Dias M and Abucham M.** Pituitary and other sellar region metastases. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2018; 1:36-41
2. **Freda PU, Kalmon D.** Differential diagnosis of sellar masses. *Endocrinol Metab Clin of North America.* 1999; 28:81-117.
3. **Chiang MF, Brock M, Patt S.** Pituitary metastases. *Neurochirurgia.* 1990; 33:127-31.
4. **De Siqueira P F, Gomes Mathez A L, Borges Pedretti D, Abucham J.** Pituitary metastasis of lung neuroendocrine carcinoma: case report and literature review. *Arch Endocrinol Metab* 2015; 59:548-53.
5. **Komninou V, Vlassopoulou V, Protopapa D, Korfiatis S, Kontogeorgos D, Sakas D, Thalassinou N.** Tumors Metastatic to the Pituitary Gland: Case Report and Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:574-80.
6. **He W, Chen F, Dalm B, Kirby PA, Greenlee JD.** Metastatic involvement of the pituitary gland: a systematic review with pooled individual patient data analysis. *Pituitary.* 2015; 18:159-68.
7. **Habu M, Tokimura H, Hirano H, Yasuda S, Nagatomo Y, Iwai Y, et al.** Pituitary metastases: current practice in Japan. *J Neurosurg.* 2015; 123:998-1007.
8. **Al-Arabi R, El Sibai K, Fu P, Khan M, Selman WR, Arafah BM:** Clinical and biochemical characteristic features of metastatic cancer to the sella turcica: an analytical review. *Pituitary.* 2014; 17:575-87.
9. **Javanbakht A, D'Apuzzo M, Badie B, Salehian B.** Pituitary metastasis: a rare condition. *Endocrine Connect.* 2018; 7:1049-57.
10. **Teears RJ and Silverman EM.** Clinicopathologic review of 88 cases of carcinoma metastatic to the pituitary gland. *Cancer* 1975; 36:216-20.
11. **Castle-Kirsbaum M, Goldschlager T, Ho B, Wang Y, King J.** Twelve cases of pituitary metastasis: a case series and review of the literature. *Pituitary,* 2018; 21:463-73.
12. **Heshmati H M, Scheithauer B W, Young W F Jr.** Metastases to the Pituitary Gland. *The Endocrinologist* 2002; 12:45-9.
13. **Zoli M, Mazzatenta D, Faustini-Fustini M, Pasquini E, Frank G.** Pituitary Metastases: Role of Surgery. *World Neurosurg* 2013; 2:327-30.
14. **Schill F, Nilsson M, Olsson DS, Ragnarsson O, Berinder K, Engström B E, et al.** Pituitary Metastases: A Nationwide Study on Current Characteristics with Special Reference to Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104:3379-88.
15. **Morita A, Frederic B, Meyer MD, Laws E.** Symptomatic pituitary metastases. *J Neurosurg* 1998; 89:69-73.
16. **Burkhardt T, Henze M, Kluth LA, Westphal M, Schmidt NO et al.** Surgical management of pituitary metastases. *Pituitary* 2016; 19:11-18.
17. **Kovacs K.** Metastatic cancer of the pituitary gland. *Oncology* 1973; 27:533-42.
18. **Abrams HL, Spiro R, Goldstein N.** Metastases in carcinoma: analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 1950; 3:74-85.
19. **Prodham F, Pagano L, Belcastro S, Golisano G, Busti A, Samà M et al.** Pituitary metastases from follicular thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2010; 20:823-30.

20. **Barbaro D, Desogus N and Boni G.** Pituitary metastasis of thyroid cancer. *Endocrine* 2013; 43:485-93.
21. **Di Nunno V, Mollica V, Corcioni B, Fiorentino M, Nobili E, Schiavina, R et al.** Clinical management of a pituitary gland metastasis from clear cell renal cell carcinoma. *Anticancer Drugs* 2018; 29:710-15.
22. **Gopan T, Toms SA, Prayson RA, Suh JH, Hamrahian AH, Weil RJ.** Symptomatic pituitary metastases from renal cell carcinoma. *Pituitary* 2007; 10:251-9.
23. **Yang J, Zhao N, Zhang G, Zheng W.** Clinical features of patients with non-Hodgkin's lymphoma metastasizing to the pituitary glands. *Oncol Lett* 2013; 5:1643-8.
24. **Megan Ogilvie M, Payne S, Evanson J, T Andrew Lister T, Grossman A.** Lymphoma Metastasizing to the Pituitary: An Unusual Presentation of a Treatable Disease. *Pituitary* 2005; 8:139-46.
25. **Branch CL and Laws ER.** Metastatic Tumors of the Sella Turcica Masquerading as Primary Pituitary Tumors. *J Clin Endocrinol Metabol* 66: 459-74.
26. **Lithgow K, Siqueira I, Senthil L, Chew HS, Chavda SV, Atyk J, et al.** Pituitary metastases: presentation and outcomes from a pituitary center over the last decade. *Pituitary* 2020; 23:258-65.
27. **Patel KR, Zheng J, Tabar V, Cohen MA, Girotra M.** Extended Survival After Surgical Resection for Pituitary Metastases: Clinical Features, Management, and Outcomes of Metastatic Disease to the Sella. *Oncologist* 2020; 25:789-97.
28. **Lee IH, Miller NR, Zan E, Tavares F, Bliz AM, Sung H, et al.** Visual defects in patients with pituitary adenomas: the myth of bitemporal hemianopsia. *Am J Roentgenol* 2015; 205:512-18.
29. **Schubiger O and Haller D.** Metastases to the pituitary-hypothalamic axis. An MR study of 7 symptomatic patients. *Neuroradiology* 1992; 34:131-4.
30. **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.
31. **Ju H, Zhou J, Pan Y, Jing LV, Zhang Y.** Evaluation of pituitary uptake incidentally identified on 18F-FDG PET/CT scan. *Oncotarget* 2017; 8:55544-9.
32. **Noga C, Prayson RA, Kowalski R, Sweeney PJ, Mayberg MA.** Metastatic Adenocarcinoma to a Pituitary Adenoma. *Ann Diagn Pathol* 2001; 5:354-60.
33. **Thewjitcharoen Y, Shuangshoti S, Lerdlum S, Siwanuwatn R, Sunthornyothin S** Colorectal Cancer Manifesting With Metastasis to Prolactinoma: Report of a Case Involving Symptoms Mimicking Pituitary Apoplexy. *Intern Med* 2014; 53:1965-9.
34. **Yang C, Liu L, Lan X, Zhang S, Li X, Zhang B.** Progressive visual disturbance and enlarging prolactinoma caused by melanoma metastasis: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:6483e.
35. **Burkhardt T, Henze M, Kluth LA, Westphal M, Schmidt NO et al.** Surgical management of pituitary metastases *Pituitary* 2016; 19:11-8.
36. **Kano H, Niranjana A, Kondziolka D, Flickinger JC and Lunsford LD.** Stereotactic radiosurgery for pituitary metastases. *Surgical Neurol* 2009; 72:248-56.
37. **Max MB, Deck MD, Rottenberg DA.** Pituitary metastasis: incidence in cancer patients and clinical differentiation from pituitary adenoma. *Neurology* 1981; 31:998-1002.

RAEM REVISTA ARGENTINA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

www.raem.org.ar