

Panhipopituitarismo secundario a metástasis de tumor neuroendocrino de origen pulmonar

Panhypopituitarism secondary to metastasis of neuroendocrine tumor of pulmonary origin

JORDI TORTOSA-CARRERES^{1*}, ROCÍO ANDREU-ESCRIVÀ¹, AMPARO ALBA-REDONDO², MA. LUISA MARTÍNEZ-TRIGUERO², JUDITH GONZÁLEZ-LÓPEZ³, JUDITH PÉREZ-ROJAS³, MA. ISABEL DEL OLMO-GARCÍA⁴ Y BEGOÑA LAIZ-MARRO²

¹Servicio de Análisis Clínicos; ²Servicio de Análisis Clínicos, Sección de Hormonas; ³Servicio de Anatomía Patológica; ⁴Servicio de Endocrinología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

RESUMEN

El panhipopituitarismo es una patología infrecuente caracterizada por el déficit de todas las hormonas hipofisarias, generalmente originado por neoplasias locales. Se presenta el caso de un paciente varón de 58 años con hipopituitarismo, producido por metástasis de un tumor neuroendocrino pulmonar de larga evolución. Posteriormente desarrolló diabetes insípida por el tumor e insuficiencia pancreática por el tratamiento de este. Actualmente el paciente se encuentra en tratamiento hormonal sustitutivo y en ensayo clínico para frenar la progresión del tumor. Aunque es un fenómeno singular, el panhipopituitarismo por metástasis hipofisarias debe tenerse en cuenta ante la aparición de sintomatología compatible.

Palabras clave: Panhipopituitarismo. Metástasis. Tumor neuroendocrino. Hormonas.

ABSTRACT

Panhipopituitarism is a rare condition characterized by the lack of all pituitary hormones, generally caused by local neoplasms. We present a case report of a 58-year-old male patient with hypopituitarism due to pituitary metastasis of long evolution neuroendocrine lung tumor. Later, our patient developed diabetes insipidus and pancreatic insufficiency because of pituitary metastasis and antitumor treatment, respectively. Nowadays, the patient is under hormonal substitutive treatment and in a clinical assay. Panhipopituitarism caused by a metastasis is a very uncommon condition that must be considered in oncologic patients with compatible symptomatology.

Keywords: Panhipopituitarism. Metastasis. Neuroendocrine tumor. Hormones.

***Correspondencia:**
Jordi Tortosa-Carreres
E-mail: jorditc95@outlook.com

Fecha de recepción: 12-05-2023
Fecha de aceptación: 30-10-2023
DOI: 10.24875/RME.23000020

Disponible en internet: 03-04-2024
Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2024;11:28-33

2462-4144 / © 2023 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El panhipopituitarismo es un infrecuente síndrome clínico causado por el déficit de todas las hormonas hipofisarias. Su prevalencia es de 4.2 casos/100,000 habitantes¹.

Se produce como consecuencia de la destrucción de las células endocrinas o bien por una inhibición de la función de estas². El principal motivo en el paciente adulto es la compresión mecánica originada por tumores hipofisarios (generalmente benignos), así como el tratamiento derivado de estos. Asimismo, los tumores en espacios cercanos, especialmente hipotalámicos, constituyen un 9%¹⁻⁴.

Otra causa frecuente son los traumatismos, la prevalencia tras una lesión craneal oscila entre un 15-90%⁵. Por otro lado, también puede estar originado por enfermedades infiltrativas como sarcoidosis, histiocitosis o hemocromatosis; infecciones como tuberculosis o meningitis; procesos isquémicos (infartos, embolia, hemorragia subaracnoidea) y desórdenes autoinmunes^{2,6}.

En un 11% de los casos no se llega a determinar la causa que lo ha provocado y se describe como idiopático³. Un fenómeno peculiar y poco reportado en la literatura es el panhipopituitarismo por metástasis a distancia de tumores en otros órganos. Es por ello que presentamos el siguiente caso.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Hombre de 58 años que acude a consulta por malestar generalizado, cefaleas, vómitos, mareos y visión borrosa. Como antecedentes presentaba un tumor neuroendocrino pulmonar (TNP) típico funcionante (G2, Ki-67 2-5%, sin presencia de necrosis) (Fig. 1), diagnosticado ocho años antes con metástasis mediastinales y hepáticas. Sin antecedentes familiares de interés ni de tabaquismo. Desde hacía un año presentaba disfunción eréctil tratada desde el servicio de urología con testosterona.

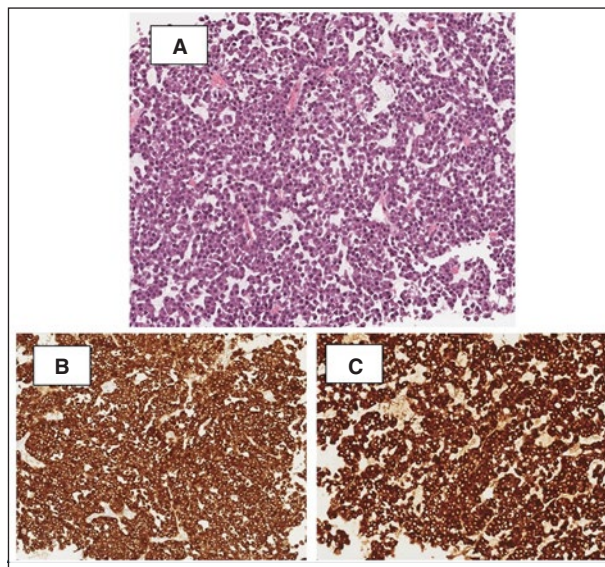


Figura 1. Estudio histológico de lesión pulmonar. La tinción con hematoxilina-eosina reveló una proliferación epitelial maligna monomorfa conformada por células ovales de cromatina fina y basófila sin evidenciar figuras de mitosis ni zonas de necrosis (A). El estudio inmunohistoquímico con marcadores neuroendocrinos presentó positividad intensa para sinaptofisina (B) y cromogranina A (C).

La tomografía por emisión de positrones con tomografía multicorte asociada a 18-fluorodesoxiglucosa (PET-TC FDG-18) evidenciaba afección múltiple, pulmonar, hepática, pancreática y ósea (fémur, húmero derecho, cresta ilíaca, columna dorso-lumbar y esternón) con afección de ganglios mediastinales y parótida (Fig. 2). En el análisis de imagen con 99mTc-octreótida se observaba captación por parte de las metástasis hepáticas, masa peribronquial derecha y alguna adenopatía (Fig. 3). Se realizó también una resonancia magnética cerebral con gadolinio, que reveló una masa sólida que afectaba a la glándula hipofisaria con centro necrótico y paredes irregulares, sugerente de metástasis hipofisaria (Fig. 4).

Tras ello, se decidió realizar un estudio bioquímico, el cual resultó ser compatible con panhipopituitarismo, además de concentraciones muy elevadas de enolasa neuroespecífica (NSE) y de cromogranina A (CgA) (Tabla 1). El ácido 5-hidroxiindolacético en orina de 24 horas (A5-HIA) fue de 28 mg/24 h (valor de referencia [VR]: < 10 mg/24 h). Destáquese que en el estudio anatomopatológico con marcadores inmunohistoquímicos el tumor del paciente había revelado positividad para sinaptofisina, CgA (Fig. 1) y NSE.

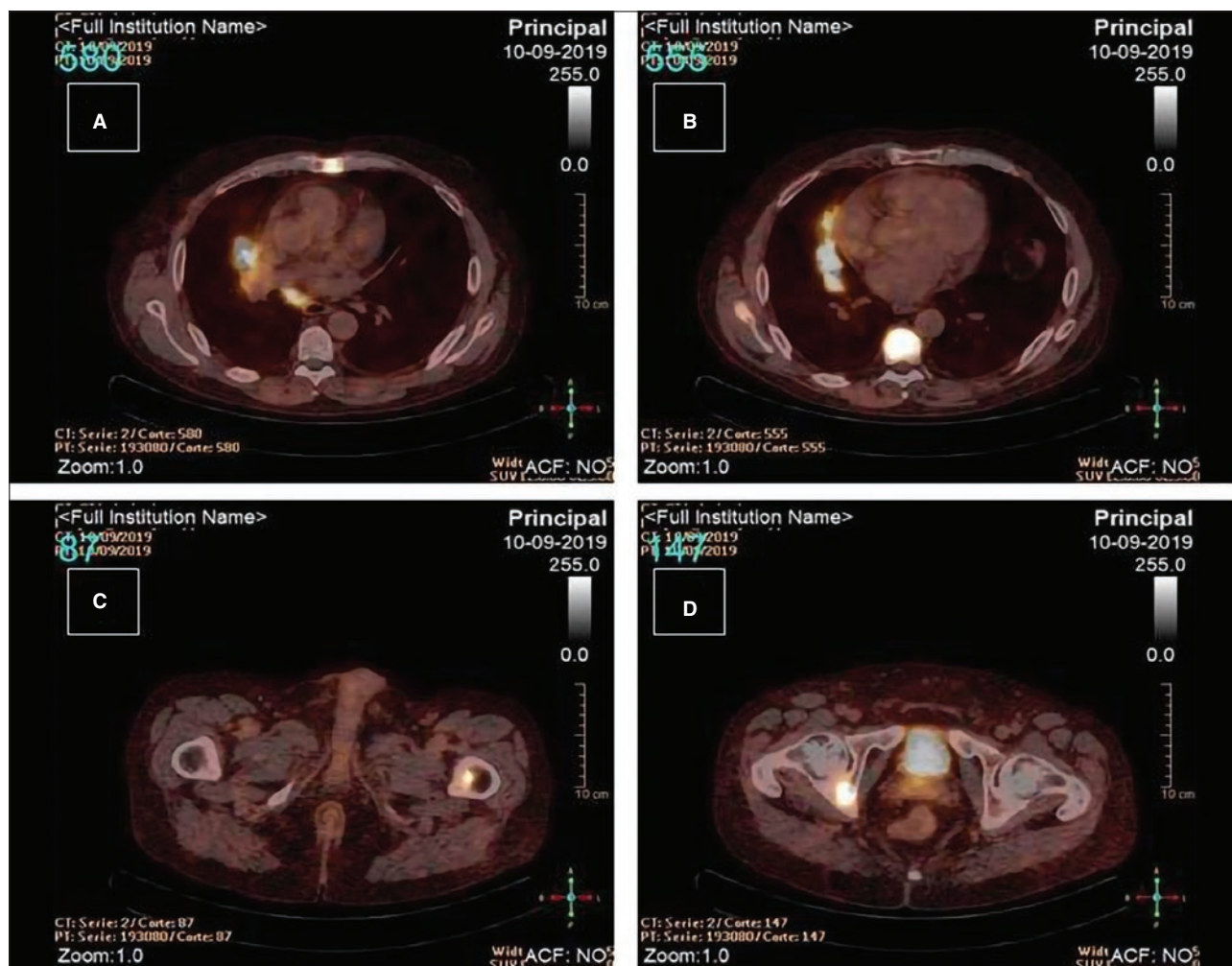


Figura 2. Imágenes de las lesiones en esternón (A), columna vertebral (B), ganglios mediastinales (A y B), fémur (C) y cresta ilíaca (D) evidenciadas mediante la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada.

Unas semanas más tarde, a la sintomatología inicial se añadió poliuria (6 litros/día), nicturia y polidipsia, sugiriendo la presencia de diabetes insípida central (DIC). La osmolalidad y densidad urinarias resultaron disminuidas con osmolalidad y Na^+ plasmáticos aumentados (Tabla 1). Tras repetidas analíticas, algunas de ellas discordantes, se realizó un ensayo terapéutico con desmopresina a bajas dosis, confirmando el diagnóstico de DIC al reducirse la uresis a 3 litros al día y normalizarse las osmolalidades.

Se instauró terapia hormonal sustitutiva (hidrocortisona, levotiroxina sódica) a la testosterona que ya llevaba, junto con desmopresina para la DIC. Las determinaciones bioquímicas y hormonales se controlaron periódicamente (Tabla 1).

Un año después, el paciente desarrolló insuficiencia pancreática (IP) exocrina y endocrina, la elastasa pancreática en heces presentó un valor de $59 \mu\text{g}/\text{ml}$ (VR: $> 200 \mu\text{g}/\text{ml}$). La IP exocrina fue tratada con reemplazo de enzimas pancreáticas por vía oral y la endocrina con sitagliptina.

Actualmente, el paciente presenta un buen control del panhipopituitarismo y la diabetes insípida, pero con una mala evolución del TNP. Durante el seguimiento ha recibido numerosas líneas de tratamiento. Inicialmente se le pautaron análogos de la somatostatina (octeótida LAR 30 mg/28 días). Tras 12 meses se añadió everolimús por progresión, que fue retirado dos meses más tarde por mala tolerancia. Posteriormente, al evidenciar lesiones con gran avidez por

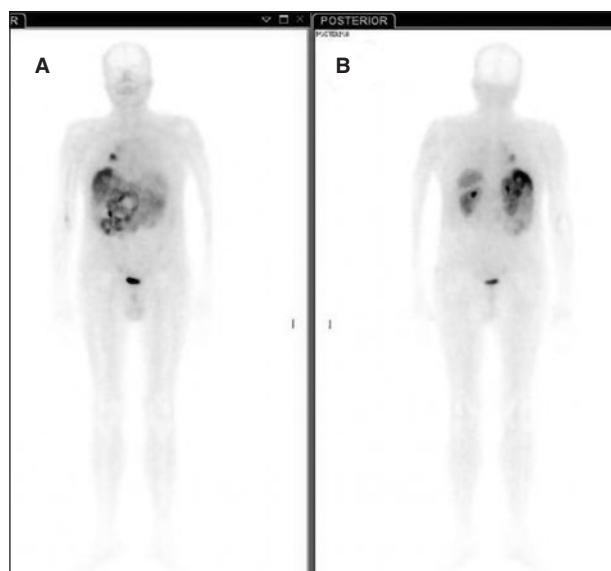


Figura 3. Imágenes del paciente tras administración de contraste 99mTC-octreótida plano anterior (A) y posterior (B).

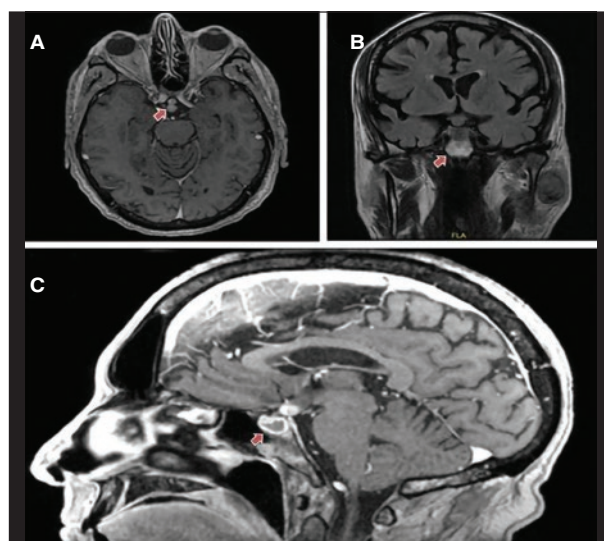


Figura 4. Estudios de resonancia magnética cerebral en plano axial (A), coronal (B) y sagital (C) donde se evidencia la masa necrótica sugerente de metástasis.

Tabla 1. Parámetros analíticos para destacar en el momento del diagnóstico de hipopituitarismo y diabetes insípida y tras tratamiento

	Concentración al diagnóstico	Concentración postratamiento	VR
Bioquímica			
TSH, mU/l	0.09	1.39	0.27 – 5.35
T4 libre, ng/dL	0.5	1.29	0.93 - 1.70
FSH, mU/mL	5.7	3.5	1.5 - 12.4
LH, mU/mL	< 0.1	< 0.1	1.7 - 8.6
PRL, ng/mL	0.4	< 0.8	4.0 - 15.2
Testosterona, ng/mL	< 0.025	2.64	1.880 - 8.820
Cortisol, µg/dL	1.97	18.6	6.20- 19.40
GH, ng/mL	< 0.05	0.11	0.06 - 5
IGF-1, ng/mL	14	46	67 – 225
Na ⁺ , mEq/L	153	142	135-150
Osmolalidad, mOsm/kg	298	288	275-295
Marcadores tumorales			
NSLE, ng/mL	180.4	15.7	0-15
CgA, ng/mL	27980	4271	0-100
Urianálisis			
Osmolalidad, mOsm/kg	231	650	50-1200
Densidad urinaria, g/L	1001	1018	1010-1030
Uresis, L	6	3	2

VR: valor de referencia; TSH: tiotropina; FSH: hormona foliculo estimulante; LH: hormona luteinizante; PRL: prolactina; GH: hormona del crecimiento; IGF-1: somatomedina; Na⁺: sodio; NSLE: enolasa neuroespecífica; CgA: cromogranina A.

receptores de somatostatina en PET-TC con Dotatoc-Galio-68, se administró tratamiento con Lu-177-dotatate. Permaneció estable durante 24 meses, tras los cuales progresó de nuevo. Hoy en día se encuentra estable en ensayo clínico para tumores neuroendocrinos avanzados (cabozantinib más atezolizumab). El tratamiento con análogos de la somatostatina se ha mantenido en todo momento.

DISCUSIÓN

El panhipopituitarismo es un fenómeno que puede ser originado por diversas causas y suele iniciar con síntomas inespecíficos, dependiendo de su etiología, edad de aparición o tiempo de instauración; siendo relativamente frecuente que no se tenga en cuenta como diagnóstico principal¹. La rápida detección e instauración de una terapia hormonal sustitutiva mejorarán el curso de la enfermedad, otorgándole un pronóstico más favorable⁷. Efectivamente, el panhipopituitarismo del paciente que nos ocupa ha presentado una buena evolución a pesar de la progresión adversa del tumor.

Cuando el panhipopituitarismo es debido a una metástasis el pronóstico suele ser más desfavorable, dependiendo de la agresividad del tumor primario⁸. La supervivencia a los seis meses se muestra inferior al 10%⁹. En los casos descritos en la bibliografía, este tipo de metástasis se asociaban a tumores primarios altamente agresivos en estadio muy avanzado⁸⁻¹¹. Sin embargo, en el caso que se presenta ha sido significativamente mayor, ya que la progresión tumoral ha sido lenta.

Pese a que la causa más frecuente de panhipopituitarismo son los tumores², las metástasis en la glándula hipofisaria son infrecuentes, menos del 2% del total de las masas pituitarias diagnosticadas¹⁰. Los que con mayor frecuencia metastatizan son de mama y pulmón⁸, mientras que los carcinomas colorrectales lo hacen con menor frecuencia¹¹. El estadio del tumor del paciente expuesto era avanzado y presentaba varias metástasis, especialmente a nivel óseo, y bajo estas circunstancias es cuando suelen aparecer¹¹. Se sitúan más frecuentemente en el lóbulo posterior dado su pequeño tamaño y solo un 7% de estas lesiones metastásicas acaba desarrollando panhipopituitarismo^{11,12}. Ello, junto a que

raras veces se presentan de forma aislada, es la causa de que en muchos casos, queden infradiagnosticadas. De hecho, en el presente caso inicialmente no se consideró el hipopituitarismo/panhipopituitarismo cuando el paciente refirió la disfunción eréctil. No fue hasta un año más tarde cuando la realización de la resonancia magnética cerebral y la determinación de niveles séricos de hormonas hipofisarias ofrecieron el diagnóstico definitivo. Es complicado saber con exactitud el tiempo de evolución del panhipopituitarismo, lo más probable es que en primera instancia se afectaran las células gonadotropas de la hipófisis por el tumor, desencadenando la disfunción eréctil. Y, debido a la progresión de este, se dañase la totalidad de la hipófisis originándolo. No obstante, su buena evolución sugiere que se detectó de forma temprana^{3,7}. Destáquese que se han evidenciado metástasis pineales silentes en un 5% de los pacientes con otros tumores primarios con hipófisis normal macroscópicamente¹².

Los TNP carcinoides típicos (G1) y atípicos (G2) suponen un 5% de los tumores broncopulmonares malignos¹³. En el caso de los TNP G1, alrededor del 20% de los pacientes desarrolla metástasis en ganglios linfáticos cercanos y a distancia; mientras que en los G2, esta incidencia es significativamente menor, oscilando entre el 3 y el 5%^{13,14}. Esta rareza enfatiza la singularidad del caso expuesto. Es interesante resaltar que estas neoplasias aparecen en edades tempranas, generalmente entre los 40-60 años y no se vinculan al consumo de tabaco. En línea con esta característica, el sujeto estudiado, que no era fumador, presentó su inicio a los 50 años de edad.

De acuerdo con lo anteriormente indicado, el paciente también acabó desarrollando una IP, sin embargo esto pudo estar causado por la administración de forma ininterrumpida de análogos de la somatostatina y no a la progresión del tumor¹⁵.

El tumor presentado por el paciente en cuestión era funcionante y generaba sintomatología paraneoplásica debido hipersecreción de serotonina (A5-HIA: 28 mg/24 h) además del daño hipofisario por la metástasis. Esta situación es particularmente inusual según la literatura; aunque alrededor del 10-30% de los TNEP son funcionantes, los síndromes paraneoplásicos derivados de la hipersecreción hormonal tumoral en los TNEP son muy infrecuentes¹⁶. El más habitual es el

síndrome carcinoide por hipersecreción de serotonina, manifestándose solo en el 1-3% de los TNEP, especialmente en aquellos con metástasis hepáticas¹³.

En definitiva, el caso presentado reúne una serie de circunstancias clínicas de naturaleza extraordinaria, convirtiéndolo en un ejemplo excepcional en el que destaca la complejidad médica y resalta la importancia de una correcta anamnesis y pruebas como la determinación de las concentraciones séricas de hormonas o la resonancia magnética cerebral para el correcto diagnóstico.

CONCLUSIÓN

El panhipopituitarismo por metástasis hipofisaria es un fenómeno que, pese a ser singular, debe sospecharse en pacientes oncológicos con sintomatología compatible. Serían útiles protocolos de manejo incluyendo determinaciones de hormonas hipofisarias para que no pase inadvertido.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con

la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Regal M, Paramo C, Sierra SM, García-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol*. 2001;55(6):735-40.
2. Pascual-Corrales E, Araujo-Castro M, Ortiz-Flores AE, Escobar-Morreale HF. Hipopituitarismo. *Medicine*. 2020;13:856-64.
3. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet*. 2007;369(9571):1461-70.
4. Bhoelan S, Langerak T, Noack D, van Schinkel L, van Nood E, van Gorp ECM, et al. Hypopituitarism after orthohantavirus infection: What is currently known? *Viruses*. 2019;11(4):340.
5. Higham C, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *Lancet*. 2016;388:2403-15.
6. Bellastella G, Maiorino MI, Bizzarro A, Giugliano D, Esposito K, Bellastella A, et al. Revisitation of autoimmune hypophysitis: knowledge and uncertainties on pathophysiological and clinical aspects. *Pituitary*. 2016;19(6):625-42.
7. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3888-921.
8. Fassett DR, Couldwell WT. Metastases to the pituitary gland. *Neurosurg Focus*. 2004;16(4):E8.
9. Javanbakht A, D'Apuzzo M, Badie B, Salehian B. Pituitary metastasis: a rare condition. *Endocr Connect*. 2018;7:1049-57.
10. Al-Aridi 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.
11. Silva IL, Iskandarani M, Hotouras A, Murphy J, Bhan C, Adada B, et al. A systematic review to assess the management of patients with cerebral metastases secondary to colorectal cancer. *Tech Coloproctol*. 2017;21:847-52.
12. Lithgow K, Siqueira I, Senthil L, Chew HS, Chavda SV, Ayuk J, et al. Pituitary metastases: presentation and outcomes from a pituitary center over the last decade. *Pituitary*. 2020;23:258-65.
13. Cantero-Acedo A, Castro-Martínez M, Granda-Oribe JI. Tumores neuroendocrinos pulmonares, cáncer de pulmón de células pequeñas y tumores metastásicos en el pulmón. *Medicine*. 2022;13:3942-52.
14. Fisseler-Eckhoff A, Demes M. Neuroendocrine tumors of the lung. *Cancers (Basel)*. 2012;4(3):777-98.
15. Panzuto F, Magi L, Rinzivillo M. Exocrine pancreatic insufficiency and somatostatin analogs in patients with neuroendocrine neoplasia. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(4):383-6.
16. Melosky B. Advanced typical and atypical carcinoid tumours of the lung: management recommendations. *Curr Oncol*. 2018;25(Suppl 1):S86-59.