

METÁSTASIS HIPOFISARIAS: UN DESAFÍO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

MÓNICA G. LOTO¹, AMELIA ROGOZINSKI², ANALIA ALFIERI³, MARÍA C. BALLARINO⁴, MARÍA F. BATTISTONE⁵, ALBERTO CHERVIN⁶, KARINA D. DANILOWICZ⁷, SABRINA DIEZ⁸, PATRICIA FAINSTEIN DAY⁹, ALEJANDRA FURIOSO², MARIELA GLEREAN⁹, MARIANA GONZALEZ PERNAS¹⁰, DÉBORA KATZ¹⁰, MARÍA S. MALLEA GIL⁴, MARCELA MARTINEZ¹¹, KARINA A. MIRAGAYA¹², MARIA I. SABATE⁵, PATRICIA SLAVINSKY¹⁰, SOLEDAD SOSA⁷, GABRIELA SZUMAN¹³, JULIETA TKATCH¹⁴, MARCELO N. VITALE⁶, MIRTHA GUITELMAN¹⁴

¹Hospital Británico de Buenos Aires, ²Hospital Ramos Mejía, ³Hospital Posadas, ⁴Hospital Militar Central, ⁵Hospital Austral, ⁶Hospital Santa Lucía, ⁷Hospital de Clínicas José de San Martín, ⁸Hospital Ignacio Pirovano, ⁹Hospital Italiano de Buenos Aires, ¹⁰Instituto FLENI, ¹¹Hospital César Milstein, ¹²Sanatorio Güemes, ¹³Sanatorio Dr. Julio Méndez, ¹⁴Hospital Carlos G. Durand, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Amelia Rogozinski, Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM), Av. Díaz Vélez 3889, 1200 Buenos Aires, Argentina

E-mail: ameliasu2000@yahoo.com.ar

Recibido: 17-VII-2023

Aceptado: 4-I-2024

Resumen

Introducción: La región selar es un sitio infrecuente de metástasis, encontrándose en el 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.

Métodos: Análisis retrospectivo de las características clínicas, bioquímicas, radiológicas de pacientes con metástasis selares o hipofisarias (MS) durante el periodo 2009-2020.

Resultados: Se reportaron 18 casos de pacientes, 11 de ellos con confirmación histológica. La mediana de edad fue 53 años (rango: 35-75), 53% hombres. La localización del tumor primario fue: 8 pulmón, 6 mama, 1 carcinoma folicular de tiroides, 1 linfoma Hodgkin y 2 carcinomas renales de células claras. La media de tiempo entre el diagnóstico del tumor primario y la aparición de la MS -en los casos de presentación metacrónica- fue 108 meses (rango: 11-180). En 8 pacientes (44.4%), el diagnóstico de la neoplasia primaria se hizo a partir del hallazgo de la masa selar. Diabetes insípida, hipopituitarismo, trastornos visuales, oftalmoplejía y cefalea se presentaron en el 78, 77, 61, 39 y 39%, respectivamente. Quince pacientes presentaron masas con extensión supra/paraselar; y 3 lesión limitada a la hipófisis y tallo. Fueron operados 11/18 por vía transesfenoidal, para

diagnóstico y/o descompresión. Fallecieron 17, con una mediana de supervivencia de 6 meses (1- 36).

Discusión: 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.

Palabras clave: metástasis hipofisarias, tumores hipofisarios

Abstract

Pituitary metastases: a diagnostic and therapeutic challenge

Introduction: 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; however, symptoms of pituitary involvement can precede the diagnosis of the primary tumor.

Methods: Retrospective analysis of symptoms at presentation, hormonal, radiological and histological findings, management, and outcome of patients with SM from 2009 to 2020.

Results: Eighteen patients' cases were included, 11 with histological confirmation. Median (m) age was 53 years (range 35-75), 53% male. Primary malignant tumors: 8 lungs, 6 breast, 1 follicular thyroid carcinoma, 1 Hodgkin lymphoma, and 2 clear cell renal carcinomas. The m time between the diagnosis of the primary neoplasm and the occurrence of the SM was 108 months (range: 11-180). In 8 patients the diagnosis of the primary neoplasm was made after the finding of the symptomatic sellar mass. Insipidus diabetes, adenohipofisis deficit, visual disorders, headache, and cranial nerve deficits were evident in 78, 77, 61, 39 and 39% of the cases, respectively. Fifteen patients harbored supra / parasellar masses, in three a lesion was limited to the pituitary gland, and stalk. Eleven out of 18 (61.1%) of the patients were operated on by the trans-sphenoidal approach, for diagnostic and / or decompressive purposes. Eighteen died, with a median survival time of 6 months (1-36).

Discussion: In the presence of a pituitary lesion with diffuse gadolinium uptake, associated with insipidus diabetes and / or visual disorder SM should be suspected even in patients without a history of oncological disease.

Key words: hypophyseal metastases, pituitary tumors

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- Las metástasis suelen presentarse como eventos tardíos en tumores de diversas estirpes, siendo sintomáticas en una minoría de los casos. Su pronóstico está condicionado por la extensión de la enfermedad de base y no por la localización hipofisaria del secundarismo.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- La metástasis selares pueden incluso preceder al diagnóstico del tumor primario, y el hallazgo de hipopituitarismo es muy frecuente, siendo sus síntomas muchas veces subestimados y atribuidos a la enfermedad oncológica. El tratamiento del déficit hipofisario puede mejorar la calidad de vida de los pacientes

Las MS, también referidas como hipofisarias, representan alrededor del 1% de los tumores pi-

tuitarios tratados quirúrgicamente, y abarcan las localizaciones intrahipofisaria y periselar, infundíbular e hipotalámica^{1,2}.

Desde la primera notificación, unos 500 casos han sido publicados¹. En los últimos años, la detección de MS se ha incrementado debido a la mayor sobrevida de los pacientes y la mayor disponibilidad de las imágenes³⁻⁶.

El cáncer de mama y el de pulmón son las neoplasias primarias más frecuentes, representando casi un 60%^{1, 5-8}, sin embargo, cualquier neoplasia puede metastatizar en la región selar. La mayoría de los casos son diagnosticados en pacientes con enfermedad oncológica avanzada, habitualmente con más de 5 diferentes localizaciones demostrables⁵. No obstante, en un 20-40% de los casos, la MS pueden ser el debut de la enfermedad^{1-8,10-12}. Suelen ser hallazgos de autopsia, y solo un 7% presentan síntomas^{6,9}. Los mismos obedecen a la compresión o invasión de la hipófisis y estructuras periselares, indistinguibles de otras masas selares^{1,5-6,8}.

El objetivo de este trabajo fue describir las características clínicas, imagenológicas, y anatomopatológicas de 18 casos de MS evaluados en los Servicios de Endocrinología de diferentes hospitales públicos y privados de Buenos Aires.

Materiales y métodos

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de 18 pacientes pertenecientes a diferentes hospitales de la provincia de Buenos Aires, durante el período 2009-2020. Se incluyeron 11 y 7 pacientes con y sin confirmación histológica de MS, respectivamente. En estos últimos la sospecha diagnóstica se basó en la presencia de una masa selar asociada a un cuadro clínico típico: diabetes insípida (DI), síntomas neuro-oftalmológicos, y/o panhipopituitarismo con características radiológicas sugestivas de infiltración neoplásica, en pacientes con enfermedad oncológica conocida o concomitante. Parte de estos pacientes fueron presentados en Congreso de la Sociedad Argentina de Endocrinología, y publicados en la Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo¹⁰

Los autores tuvieron aprobación de los respectivos Comités de Ética, y los pacientes dieron su consentimiento informado.

Se evaluaron los siguientes parámetros: edad, sexo, síntomas de masa ocupante –cefalea, alteración del campo visual, diplopía u otro trastorno oculomotor–, déficit antero hipofisario (AH), diabetes insípida, otras metástasis, hallazgos en Resonancia Magnética Nuclear (RNM) o

tomografía computada, estudio histopatológico y sobrevida a partir del diagnóstico.

Se consideró hipotiroidismo central cuando los niveles de T4libre fueron subnormales en presencia de niveles bajos o inapropiadamente normales de TSH; insuficiencia adrenal secundaria en base a niveles de cortisol < a 5 ug/dl en ausencia de glucocorticoides exógenos. El hipogonadismo hipogonadotrófico se consideró en mujeres premenopáusicas con alteraciones del ciclo, cuando los niveles de estradiol se presentaron bajos y las gonadotropinas normales o bajas, y en mujeres menopáusicas a la presencia de valores inadecuadamente bajos de gonadotropinas; en varones se diagnosticó cuando con niveles de testosterona total y/o biodisponible se presentaron bajos en presencia de gonadotropinas bajas / normales. La DI se definió en base a la presencia de poliuria hipotónica, con posterior respuesta a la desmopresina.

La alteración visual se evaluó a través de campimetría computarizada. El diagnóstico por imágenes de la región selar fue realizado por RMN con y sin gadolinio o Tomografía Computarizada (TC) con y sin contraste.

Resultados

Once pacientes presentaron confirmación histológica de la MS, y 7 no operados fueron diagnosticados por sospecha clínica y de imágenes. La mediana de edad fue 53 años (rango 35-75), con igual distribución para ambos sexos (Tabla 1).

El tumor primario más frecuente fue el de pulmón en 8/18 casos (7 adenocarcinomas y un tumor de células pequeñas), seguido por el de mama en 6 mujeres. Las restantes neoplasias fueron: carcinoma renal de células claras en 2 casos, 1 carcinoma folicular de tiroides y 1 linfoma de Hodgkin (Fig. 1).

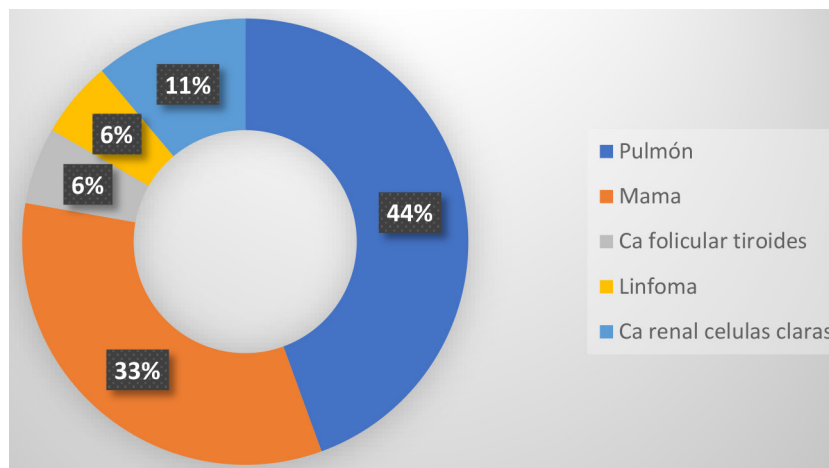
En 8 pacientes el diagnóstico de la neoplasia primaria se hizo a partir de la MS sintomática; esta situación clínica se presentó en 7/8 pacientes con cáncer de pulmón y en ninguno con carcinoma de mama. El octavo caso correspondió a la paciente con linfoma de Hodgkin.

En 10/18 casos la MS fue sincrónica, 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, solo en caso de cáncer de mama y en el caso de linfoma de Hodgkin. En los 8 restantes en los que la presentación fue metacrónica, la mediana de tiempo entre el diagnóstico del tumor primario y la aparición de la MS fue de 108 meses (rango: 11-180), y correspondieron a 5 pacientes con carcinoma de mama, 2 con carcinoma renal y una con carcinoma de tiroides. Los períodos de latencia más prolongados se observaron en 4 pacientes con carcinoma de mama, siendo de 4, 7, 10 y 15 años.

Tabla 1 | Características clínicas y bioquímicas de 18 pacientes con metástasis selares

Características clínicas	Número de casos n=18 (%)
Mujer / varón	10/8 (55.5)
MS como debut	8 (44.4)
Diabetes insípida	14/18 (77.8)
Déficit Adenohipofisario	
Hipotiroidismo	12/16 (75)*
Insuficiencia adrenal	10/13 (76.9)**
Hipogonadismo	12/16 (75)
Panhipopituitarismo	6/10 (60)
Hiperprolactinemia (27-180 ng/ml)	7/17 (41.2)
Trastornos visuales	
Alteración campimétrica o amaurosis	11/18 (61.1)
Oftalmoplejía	7/18 (38.9)
Cefalea	7/18 (38.9)
Otras MTS	13/18 (72.2)

*No evaluable por tratamiento previo con levotiroxina **No evaluable por corticoides exógenos

Figura 2 | Localización del tumor primario en 18 pacientes con metástasis selares

La paciente con metástasis de carcinoma folicular de tiroides fue intervenida de la hipófisis en 2 oportunidades. La primera cirugía por vía transesfenoidal se realizó debido a la persistencia de una oftalmoplejía del III par craneano en concomitancia con una prolactina sérica de 180 ng/ml, con escasa respuesta a los agonistas dopaminérgicos. La inmunohistoquímica confirmó el diagnóstico de prolactinoma. Cuatro meses más tarde de la primera cirugía, y como consecuencia del empeoramiento del trastorno visual y el crecimiento de la masa selar, se realizó una cirugía transcraneal que informó 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, interpretado como un falso negativo.

La paciente con mayor latencia entre el diagnóstico de cáncer y la confirmación histológica de la MS, es portadora de un carcinoma de mama diagnosticado en 2005, y la única que continúa con vida al momento de este manuscrito. A los 9 años del diagnóstico del cáncer (2014), por la detección de hipopituitarismo bioquímico, se realizó RNM que evidenció una lesión infundibular de 4.5 mm, interpretada como hipofisitis, con estabilidad en el tamaño en los 2 años subsiguientes. Seis años más tarde (2020) comenzó súbitamente con neuropatía craneal múltiple, un III par izquierdo, seguido del VII y

VIII pares derechos, agregándose finalmente hemianopsia temporal derecha. La RNM evidenció una progresión de la lesión del tallo a 10.8 mm con clara impronta sobre el quiasma óptico. Se solicitó una Tomografía por emisión de positrones con Fluor¹⁸-desoxiglucosa (18F FDG PET/TC) para búsqueda de otros focos más accesibles al diagnóstico histopatológico, pero solo evidenció captación en región infundibular. La biopsia transesfenoidal confirmó MS del carcinoma de mama.

Las manifestaciones clínicas generales al diagnóstico de MS se resumen en la Tabla 1. La DI fue el hallazgo más frecuente, seguido por la disfunción AH y las alteraciones visuales. Tres pacientes se encontraban bajo tratamiento sustitutivo con levotiroxina y 4 con dexametasona al momento de la evaluación bioquímica, por lo que no fueron incluidos para el cálculo de la frecuencia de las disfunciones hipofisarias. Seis de 10 pacientes que pudieron ser evaluados en todos sus ejes presentaron panhipopituitarismo. Solo 4/11 en los que se midió IGF-1 mostraron un valor bajo para edad y sexo. Siete de 18 presentaron hiperprolactinemia, con un rango entre 27-180 ng/ml.

Las alteraciones del campo visual estuvieron presentes en 11/18 pacientes; la oftalmoplejía y la cefalea se presentaron en 7 casos.

El 72.2% (13/18) presentaba otras metástasis al momento de la evaluación endocrinológica.

Los hallazgos en las imágenes demostraron captación difusa del contraste en 17/18, y extensión supraselar y/o paraselar en 15/18. En 6 pacientes se observó engrosamiento del tallo hipofisario. Solo 3/18 presentaron lesión limitada a la hipófisis, todos con engrosamiento de tallo, no observándose la hiperintensidad espontánea de la neurohipófisis en 2 de ellos. La Figura 2 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 previamente.

Fueron operados 11/18 (61.1%) pacientes por vía transesfenoidal, con fines diagnósticos y/ o descompresivos; en 3 de los casos la sospecha inicial era de adenoma. La paciente portadora del carcinoma folicular de tiroides fue re-intervenida por vía transcraneal 4 meses posteriores a la primera cirugía.

De los 11 pacientes sometidos a cirugía, una permanece con vida, 3 mostraron mejoría o estabilización inicial de los síntomas compresivos, en 3 casos no hubo mejoría clínica, un paciente falleció luego de la cirugía sin recuperar el sensorio, y en los 4 restantes no se obtuvieron datos evolutivos, más que la confirmación de su fallecimiento. La única paciente de la serie que aún vive presenta a la fecha, 24 meses de sobrevida desde la confirmación histológica de la MS, y 72 meses desde el hallazgo del hipopituitarismo y la imagen infundibular. A 6

pacientes se les indicó radioterapia postquirúrgica.

De los 7 pacientes no operados, la portadora de linfoma mostró franca reducción de la lesión luego de la quimioterapia, aunque falleció posteriormente por sepsis. Otra mujer con cáncer de mama se mantuvo estable, logrando una sobrevida de 36 meses. Finalmente, otro paciente con cáncer de pulmón progresó rápidamente pese a la radioterapia recibida. La mala condición de los 3 restantes y la corta sobrevida de los mismos no permitió la realización de ningún procedimiento terapéutico.

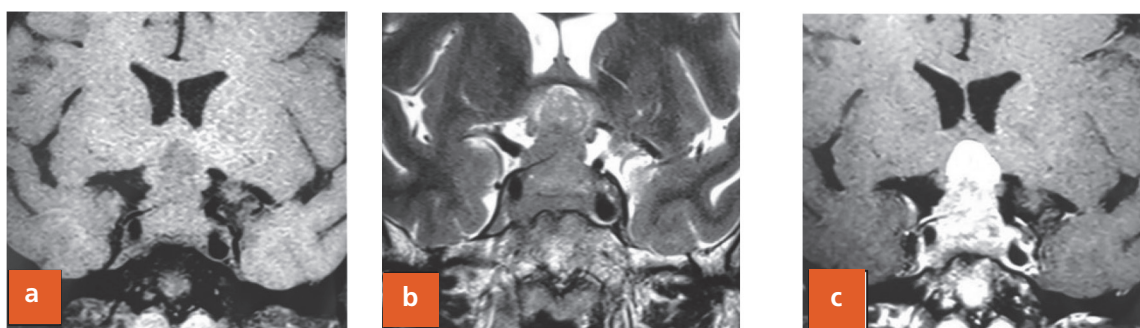
Diecisiete pacientes fallecieron luego de una mediana de sobrevida de 6 meses (1-36). La mediana de sobrevida para los fallecidos con carcinoma de mama fue de 13 meses (rango 1-36) vs. 4 meses (rango 1-17) para los fallecidos con carcinoma de pulmón. La mediana de sobrevida en el grupo de pacientes operados 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 la mayoría de los casos, solo en dos pudo inferirse un rol directo de la masa selar como causa precipitante de la muerte.

En la Tabla 2 se resumen las características demográficas, clínicas y bioquímicas de cada uno de los pacientes.

Discusión

Las MS constituyen una complicación infrecuente de un cáncer, y si bien en las últimas dé-

Figura 2 | RMN de región selar: Cortes coronales de lesión selar con expansión supraselar en reloj de arena, con compresión y elevación del quiasma óptico. Corresponde a un paciente que debutó con deterioro súbito de la visión y panhipopituitarismo, sin antecedente de enfermedad oncológica. La biopsia transesfenoidal reveló MTS de carcinoma de pulmón



a) Coronal T1 sin gadolinio: Lesión levemente hipointensa, b) Coronal T2: lesión selar hipointensa, c) Coronal T1 con Gadolinio, evidenciando captación intensa, difusa y heterogénea del contraste

Tabla 2 | características demográficas, histológicas, clínicas, bioquímicas y sobrevida de 18 pacientes con metástasis selares

Confirmación histológica	Tumor primario	Edad	Sexo	Déficit Hipofisario	Cefalea	Amaurosis/ alteración campimétrica	Oftalmoplejía	Sobrevida (mese)
Si	Mama	35	F	Panhipopituitarismo DI	Si	Si, súbita	No	13
Si	Mama	57	F	Panhipopituitarismo DI	No	Si, súbita	No	1
Si	Pulmón (células pequeñas)	58	F	Hipotiroidismo DI	No	No	No	Fallecida sin datos
Si	Renal (células claras)	48	M	Hipogonadismo ISR DI	No	No	No	12
Si	Pulmón	55	M	Panhipopituitarismo DI	Si	Si	Si	17
Si	Mama	47	M	Hipotiroidismo ISR DI	No	No	Si	25
Si	Pulmón	50	M	Hipotiroidismo DI	Si	Si	No	6
Si	Tiroides	54	F	ISR Hipotiroidismo no evaluable	No	No	Si	Fallecida Sin datos
Si	Pulmón	70	M	ISR DI	Si	Si, súbita	No	4
Si	Pulmón	49	M	Hipotiroidismo no evaluable ISR no evaluable Hipotiroidismo Hipogonadismo DI	No	No	No	Aún vive
Si	Mama	75	F	Panhipopituitarismo	No	Si	Si	Aún vive
No	Mama	48	F	DI Hipotiroidismo no evaluable	Si	No	No	36
No	Pulmón	48	F	Hipotiroidismo Hipogonadismo ISR no evaluable	No	Si, súbita	Si	15
No	Pulmón	54	F	Hipogonadismo ISR no evaluable DI	No	No	No	1
No	Linfoma Hodgkin	64	F	DI Oftalmoplejía	Si	No	Si	8
No	Pulmón	55	F	Hipogonadismo posmenopausia DI	No	No	No	2
No	Mama	52	F	Panhipopituitarismo DI	Si	Si	No	4
No	Renal (células claras)	52	M	Panhipopituitarismo	No	No	No	4

DI: Diabetes insípida, ISR: insuficiencia suprarrenal

casos se evidencia un incremento en el número de reportes, en su mayoría se trata de casos aislados o pequeñas series de casos^{7,16}. La incidencia informada es muy variable, oscilando entre 0.15 y 28%. Una revisión sistemática mostró que, sobre un total de 3450 pacientes con metástasis intracraneales, solo 0.9% estuvieron alojadas en la región selar. En otra revisión evaluando 3700 autopsias de pacientes con diferentes tipos de cáncer, solamente el 1.9% presentó metástasis hipofisarias, aunque dicho porcentaje se elevó a 12.8% en pacientes con cáncer de mama⁶.

El cáncer de mama y el de pulmón son las neoplasias primarias más frecuentes de las MS, no obstante, han sido descritas prácticamente para todos los tumores malignos^{1,5-6,8,9,11}. En nuestra serie, predominaron las lesiones primarias de pulmón, seguidas por las de mama, representando ambas el 76%. De las restantes neoplasias, se detectaron dos carcinomas renales de células claras, un carcinoma folicular de tiroides, y un linfoma Hodgkin, todos ellos reportados en la literatura¹⁸⁻²¹. Las MS del cáncer de tiroides son poco frecuentes. Barbaro D y col. revisaron todos los casos notificados de MS por cáncer de tiroides, encontrando 19 artículos que reportaban 20 casos. Once fueron cáncer folicular, ocho papilar, dos medular y un insular. En nueve casos, la MS fue el primer signo de la enfermedad¹⁸. Es más infrecuente aún la MS del carcinoma renal de células claras^{19,20}, siendo la presentación clínica más común el déficit adenohipofisario, como se presentó en nuestros 2 pacientes, aunque en uno se sumó DI²⁰. Dentro de nuestra serie una paciente tuvo la MS a partir de un linfoma Hodgkin. En la literatura menos del 0.5% de los linfomas presentan MS, y todos son linfomas difusos de células B²¹, por lo tanto, este sería el primer caso reportado de MS de un linfoma Hodgkin.

A diferencia de lo comunicado, donde la mayoría de las MS se describen entre la 6° y 7° década, la mediana de edad en nuestra serie fue 53 años, con amplio rango etario (35-70 años). La distribución fue similar para ambos sexos, con un discreto predominio de mujeres^{1,5,8,11}.

Si bien las MS están descritas en pacientes con enfermedad oncológica conocida en estadios avanzados, pueden también presentarse como debut. En series más antiguas esta forma

de presentación fue informado en el 55 y 64% de los casos^{15,22}, y fue cercano al 47% de nuestra serie. Sin embargo, publicaciones más recientes, la describen en alrededor de un 25% de los casos^{11,13,14}. No solo se podría explicar por una demora diagnóstica, sino por el tipo de tumor primario. En este sentido, la totalidad de pacientes con cáncer de pulmón de la serie de Lithgow y col. tuvieron como primera manifestación la MS²³, coincidiendo con los pacientes con cáncer de pulmón de nuestra cohorte. Schill F y col. informan que 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 años¹⁴. Estos datos coinciden con nuestra serie, en la que 3 de las 6 pacientes con cáncer de mama tuvieron latencias de entre 3 a 15 años.

Se ha reportado que solo 2.5 a 18.2% de los pacientes con MS, tienen manifestaciones clínicas vinculables a la misma^{6,9}. Es probable que exista un subdiagnóstico, ya que los síntomas propios del hipopituitarismo pueden ser confundidos con aquellos vinculados a la enfermedad de base.

La presencia de DI ha sido mencionada como el principal criterio clínico diferencial entre las MS y los adenomas^{2,5,6,11}. Un estudio que comparó 129 pacientes con MS versus 55 con macroadenomas no funcionantes, demostró que solo la diabetes insípida y la presencia de oftalmoplejía fueron predictores de MS en un análisis multivariado⁸. La DI estuvo presente en más del 80% de nuestros pacientes, porcentaje sustancialmente superior al de algunas de las series publicadas^{14,23,24}, aunque similar a otra serie reportada recientemente¹¹. Una explicación para esta diferencia podría radicar en que la insuficiencia suprarrenal no diagnosticada enmascara la expresión clínica del síndrome poliúrico polidíptico. Es probable que la reevaluación de los pacientes luego del adecuado reemplazo glucocorticoideo, desencadene la DI, tal como fue demostrado en un estudio, donde la prevalencia de la misma se elevó del 50 al 75%¹¹. Dado que nuestra serie es de índole retrospectiva, no podemos descartar un sesgo al momento de la inclusión de los pacientes.

El déficit AH aislado o múltiple fue muy frecuente en nuestros pacientes. En algunas de las

series publicadas^{6,7,12,13,15,22}, el hallazgo de hipopituitarismo es sustancialmente inferior. Estudios recientes en cambio^{11-14,23,24}, evidencian tasas similares a nuestra serie. La revisión sistemática de He y col.⁶ que comparó las manifestaciones clínicas de casos informados entre 1970 y 2000 vs. 2004 y 2011, demostró una mayor prevalencia de disfunción AH en las publicaciones más recientes. Esto se explicaría porque las series más antiguas basaban sus reportes solo en datos clínicos con mínimas evaluaciones de laboratorio. La insuficiencia suprarrenal secundaria fue diagnosticada en la mitad de los pacientes con MS^{11, 14}, pudiendo los síntomas ser confundidos con los típicos de la neoplasia avanzada o el tratamiento quimioterápico, como la pérdida de peso, la hiporexia, y los eventos gastrointestinales. La terapia sustitutiva con GC es necesaria para mejorar la calidad de vida, como así también la tolerancia a los quimioterápicos en pacientes con MS.

Hiperprolactinemia se presentó en el 41% de los casos de nuestra serie, con un rango entre 27-180 ng/ml. En una paciente con diagnóstico histológico inicial de prolactinoma, se confirmó MS de carcinoma folicular de tiroides en una segunda cirugía hipofisaria, indicada por progresión tumoral. Si bien esto podría corresponder a una MTS dentro de un prolactinoma²⁶⁻²⁸, el valor de PRL basal de 180 ng/ml, en el contexto de un macroadenoma de 3 cm, hacía sospechar una hiperprolactinemia desconectiva.

La oftalmoplejía secundaria a la infiltración tumoral de los senos cavernosos, con el consecuente compromiso de los pares craneanos, es más habitual en pacientes con MS, que en aquellos con adenomas, en los que se describe en alrededor del 2% de los casos²⁵. Un estudio comparativo demostró en el análisis multivariado que solo la oftalmoplejía y la diabetes insípida fueron predictores de MS⁸. En las distintas series, la prevalencia de la oftalmoplejía oscila entre el 17 y el 43%^{7,11,13,15}, siendo en nuestra serie del 39%.

Los defectos en el campo visual son frecuentes en los pacientes con macroadenomas, y no serían un marcador clínico relevante en el diagnóstico diferencial con las MS. En el análisis multivariado mencionado previamente, los de-

fectos 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 adenomas⁸. Sin embargo, en una reciente revisión en la que 119 pacientes con macroadenomas fueron sistemáticamente evaluados a través del campo visual computarizado, un 77% mostró algún trastorno visual. Lo más relevante en relación a las alteraciones campimétricas, tiene que ver con la rapidez de su instalación y progresión en pacientes con MS, a diferencia de lo que sucede en aquellos con adenomas en los que puede demorar años en manifestarse²⁵.

La Tabla 3 permite una comparación de las principales características clínicas entre las series más numerosas de MS publicadas en la literatura, incluyendo la nuestra.

La RMN es el método de imágenes de elección en el estudio de la enfermedad hipofisaria. Solo uno de los 18 pacientes fue estudiado con TC debido a que la RMN no estaba ampliamente disponible en nuestro medio al momento del diagnóstico. En una serie de 125 casos con MS que evalúan las imágenes, el 82% presentó extensión paraselar⁸, coincidiendo con nuestra serie. Múltiples hallazgos se describen en las imágenes de pacientes con MS, no existiendo signos patognomónicos que lo diferencien de los adenomas u otras lesiones^{6,22,24}. La captación difusa del contraste ha sido reportada en el 67%⁵, el 98%⁷ y el 100%¹¹ de los casos, coincidiendo estos últimos con nuestra serie. La pérdida del brillo espontáneo de la neurohipófisis, particularmente en los casos que cursan con DI, ha sido mencionada con una amplia variación en su frecuencia, desde solo el 14%⁵ hasta el 82%⁷; en nuestra serie fue reportada en 2 de los casos, ambos con DI. El engrosamiento del tallo pituitario secundario a la infiltración tumoral, descrito entre el 32%⁵ y el 63%⁷, estuvo presente en 5 de nuestros pacientes. La rápida progresión de la masa selar informada en la literatura^{28,11} fue confirmada en 3 de nuestros pacientes en coincidencia con el avance del cuadro clínico oncológico. 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}.

Tabla 3 | Comparación de las características clínicas de los pacientes entre las series más numerosas publicadas en la literatura

	Nuestra serie	Morita 1998 ¹⁵	Heshmati 2002 ¹²	Zoly 2013 ¹³	Habu 2015 ⁷	Buckhardt 2016 ¹⁶	Castle-Kirszbam 2020 ²⁴	Schill 2018 ¹¹	Lithgow 2019 ¹⁴	Patel 2020 ²³
N° pacientes	18	36	52	15	201	14	12	38	18	85
Operados (%)	61.1	58	42	100	34	100	83	71	17	24
Mujer/hombre	8/10	18/18	29/23	7/8	92/108	8/6	6/6	24/14	14/4	50/35
Tumor primario más frecuente	Pulmón	Pulmón	Mama	Tiroides, mama	Pulmón	Mama	Mama-pulmón	Mama	Pulmón	Mama-pulmón
Edad en años (rango)	53 (35-75)	65 (36-84)	60 (37-83)	65 (46-77)	59±11	61,5	63	65 (41-85)	61.5	69 (18-95)
Diabetes insípida (%)	77.8	61	40	47	29.5	21	75	26	17	25
Déficit adenohipofisario (%)	71.4-80	47	40	33	28-42	57	83	65-88	46-85	59
Alteraciones visuales (%)	61.1	33	56	93	30	71	67	42	57	62
Oftalmoplejía (%)	38.9	25		27	17	28	25	21	22	31
Cefalea (%)	38.9	37	40		20		67			

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 presentar captación del trazador, con superposición del SUV máximo²⁹.

Las opciones terapéuticas para los pacientes con MS están supeditadas a la condición clínica y al estadio del tumor primario¹³. Incluye cirugía, radioterapia y/o quimioterapia.

La cirugía puede plantearse en 2 escenarios diferentes, uno en el que no hay sospecha clínica de MS, con intención de exéresis completa de la masa selar, y el otro cuando hay sospecha previa de MS, en cuyo caso la cirugía tiene fines descompresivos y/o diagnósticos. El abordaje quirúrgico de elección en la mayoría de los casos es transesfenoidal^{11, 13, 14, 16}. En nuestra serie, solo una de 11 pacientes operadas fue reintervenida por vía transcraneal ante la progresión de la masa tumoral y el empeoramiento de la oftalmoplejía.

La evolución postoperatoria de aquellos con MS, no muestra mayores complicaciones por el abordaje transesfenoidal, persistiendo la disfunción endocrina previa a la cirugía, y mejorando el déficit visual entre el 50 y 80%¹³⁻²⁴. Se describen como complicaciones fístula de LCR intrao-

peratoria, atribuible a la naturaleza invasiva de las MS, y un 21% de nuevos déficits hipofisarios¹⁶. Las dos series más numerosas reportan 9 y 28% de complicaciones postoperatorias respectivamente^{7,24}, consistentes en déficits hipofisarios. En nuestra serie, 3/11 pacientes operados que pudieron ser evaluados en el postquirúrgico, presentaron alguna mejoría transitoria de los síntomas compresivos.

La radioterapia puede ser planteada como tratamiento primario, en pacientes sin descompresión quirúrgica previa^{7,24,30}, o bien como tratamiento coadyuvante luego de la misma^{11,14}. La principal objeción para un tratamiento inicial con RT, está vinculada a la falta de diagnóstico histológico de la metástasis, aún en pacientes oncológicos con masas selares. Varias series demuestran mejoría de los síntomas neurológicos post radioterapia, aunque sin mejoría en la sobrevida^{14,24,30}, constituyendo entonces una posible alternativa paliativa menos invasiva. En nuestra serie, 6/7 recibieron radioterapia luego de la cirugía, sin mejorar la sobrevida.

El pronóstico de los pacientes con MS suele ser ominoso, no por la localización selar sino por la progresión de la enfermedad de base, estando en muy pocos casos vinculada estrictamente a la progresión de la MS^{1, 5, 7, 11, 14, 15, 24, 30}. La sobrevida se estima en 5 a 6 meses en algunas series¹³,

^{15, 30}, sin embargo, dos series recientes reportan una sobrevida cercana al año en el 50% de los pacientes^{14, 23}. Otra serie mostró 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 podrían estar sesgados por una menor edad, menos casos de tumor primario pulmonar, y menos comorbilidades asociadas en el grupo de operados²⁴.

Varios factores han sido vinculados con la mayor sobrevida: menor edad^{7,14,24,30}, mayor periodo de latencia hasta la aparición de la MS^{7,14}, histología del tumor primario^{14, 24}, menor tamaño de la metástasis⁷. La mediana de sobrevida de nuestra serie fue de 6 meses, con un amplio rango, entre 1 y 36 meses, siendo mayor para las pacientes con cáncer de mama. Un tercio de los pacientes vivieron al menos un año a partir del diagnóstico de la MS.

Entre las limitaciones de este estudio podría 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 sobrevida alejan la posibilidad de otro diagnóstico. Otras limitantes serían la naturaleza retrospectiva del estudio, y el número relativamente escaso de pacientes que im-

pide la obtención de datos estadísticos firmes. Finalmente, la elevada frecuencia de DI y de hipopituitarismo en nuestra serie, 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 pudieron ser evaluados clínicamente y bioquímicamente por especialistas.

Como conclusión, en esta serie de 18 pacientes con metástasis selar, las neoplasias primarias más frecuentes fueron mama y pulmón. El diagnóstico del cáncer se hizo a partir de la lesión selar en casi la mitad de los casos. La DI y la insuficiencia adenohipofisaria fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes, seguidas por disfunción visual. La evaluación temprana de la función hipofisaria permitió el tratamiento hormonal sustitutivo mejorando la calidad de vida y la tolerancia a la quimioterapia. La alta tasa de mortalidad se relacionó con la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico y no con la progresión de la lesión selar; por lo tanto, la cirugía debería ser solo de carácter descompresivo y/o con fines diagnósticos.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Dias M, 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 PF, Gomes Mathez AL, Borges Pedretti D, Abucham J. Pituitary metastasis of lung neuroendocrine carcinoma: case report and literature review. *Arch Endocrinol Metab* 2015; 59: 548-53.
5. Komninos V, Vlassopoulou V, Protopapa D, et al. 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; 1:159-68.
7. Habu M, Tokimura H, Hirano H, et al. Pituitary metastases: current practice in Japan. *J Neurosurg* 2015; 123: 998-1007.
8. 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.
9. Javanbakht A, D'Apuzzo M, Badie B, Salehian B. Pituitary metastases: a rare condition. *Endocrine Connect* 2018; 7: 1049-57.
10. Loto MG, Rogozinski A, Alfieri A, et al. Metástasis selares: reporte de una serie de casos y revisión de la literatura. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2021; 58:1.
11. Castle-Kirszbaum M, Goldschlager T, Ho B, Wang Y, King J. Twelve cases of pituitary metastases: 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, 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. *Neurosurg* 1998; 89: 69-73.
16. Burkhardt T, Henze M, Kluth LA, Westphal M, Schmidt NO, Flitsch J. Surgical management of pituitary metastases. *Pituitary* 2016; 19: 11-18.
17. Prodam F, Pagano L, Belcastro S, et al. Pituitary metastases from follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010; 20: 823-30.
18. Barbaro D, Desogus N, Boni G. Pituitary metastasis of thyroid cancer. *Endocrine* 2013; 43: 485-93.
19. Di Nunno V, Mollica V, Corcioni B, Fiore, et al. Clinical management of a pituitary gland metastases from clear cell renal cell carcinoma. *Anticancer Drugs* 2018; 29: 710-15.
20. Gopan T, Toms SA, Prayson RA, Suh JH, Hamrahian AH, Weil RJ. Symptomatic pituitary metastases from renal cell carcinoma. *Pituitary* 2007; 10: 251-25.
21. Megan Ogilvie M, Payne S, Evanson J, Andrew Lister T, Grossman A. Lymphoma metastasizing to the pituitary: an unusual presentation of a treatable disease. *Pituitary* 2005; 8: 139-46.
22. Branch CL, Laws ER. Metastatic Tumors of the sellae turcica masquerading as primary pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metabol* 1987; 66: 459-74.
23. Lithgow K, Siqueira I, Senthil L, et al. Pituitary metastases: presentation and outcomes from a pituitary center over the last decade. *Pituitary* 2020; 23: 258-65.
24. 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.
25. Lee IH, Miller NR, Zan E, et al. Visual defects in patients with pituitary adenomas: the myth of bitemporal hemianopsia. *Am J Roentgenol* 2015; 205: 512-18.
26. Noga C, Prayson RA, Kowalski R, Sweeney PJ, Mayberg MA. Metastatic adenocarcinoma to a pituitary adenoma. *Ann Diagn Pathol* 2001; 5: 354-60.
27. Thewjitcharoen Y, Shuangshoti S, Lerdlum S, Siwanuwatn R, Sunthornyothin S. Colorectal cancer manifesting with metastases to prolactinoma: report of a case involving symptoms mimicking pituitary apoplexy. *Intern Med* 2014; 53: 1965-69.
28. Yang C, Liu L, Lan X, Zhang S, Li X, Zhang B. Progressive visual disturbance and enlarging prolactinoma caused by melanoma metastases: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: 1-8.
29. 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: 55544-49.
30. Kano H, Niranjana A, Kondziolka D, Flickinger JC and Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for pituitary metastases. *Surgical Neurol* 2009; 72: 248-56.