



Hipopituitarismo asociado con metástasis hipotalámica de carcinoma pulmonar de células pequeñas

Hypopituitarism caused by hypothalamic metastasis from small cell lung carcinoma.

Fernando Sarmiento Iturbe,¹ Paola Vieyra Hernández,¹ Jorge Alatorre Alexander,² Johnatan Rubalcava Ortega,³ Javier Tejeda Maldonado,^{1,4} Juan Steta Orozco^{1,4}

Resumen

ANTECEDENTES: Existen pocos reportes de hipopituitarismo asociado con metástasis hipotalámicas e hipofisarias de cáncer pulmonar de células pequeñas. Por tanto, su identificación representa un reto diagnóstico. La disfunción endocrinológica causada por inmunoterapia anti-PDL1 es un importante diagnóstico diferencial.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 68 años con carcinoma pulmonar de células pequeñas con enfermedad extensa, quien recibió quimioterapia (etopósido y cisplatino) e inmunoterapia con atezolizumab con excelente respuesta al tratamiento. Once meses después del inicio de su tratamiento tuvo un cuadro clínico caracterizado por deterioro progresivo de la funcionalidad, fluctuación del nivel de atención, bradipsiquia y debilidad generalizada.

CONCLUSIONES: Es poco común encontrar afecciones endocrinológicas de origen terciario. El diagnóstico diferencial es complejo y debe evaluarse cada eje de manera apropiada, particularmente cuando los pacientes reciban tratamiento con inmunoterapia. Es imprescindible llevar a cabo una correlación adecuada entre el cuadro clínico y los estudios bioquímicos y de imagen.

PALABRAS CLAVE: Hipopituitarismo; carcinoma pulmonar de células pequeñas; neoplasia; metástasis.

Abstract

BACKGROUND: There is a small number of case reports describing hypopituitarism associated with hypothalamic and hypophyseal metastasis from small cell lung carcinoma. Therefore, their identification represents a diagnostic challenge. Endocrinologic dysfunction caused by anti-PDL1 immunotherapy is an important differential diagnosis.

CLINICAL CASE: A 68-year-old male patient with pulmonary small cell lung carcinoma and extensive disease, who received chemotherapy (etoposide and cisplatin) and immunotherapy with atezolizumab with excellent response to treatment, presented to the emergency ward eleven months after the beginning of treatment with worsening functional status, fluctuating level of consciousness and attention, bradypsychia and generalized weakness.

CONCLUSIONS: Endocrinologic disorders from tertiary origin are uncommon. The differential diagnosis is complex and every axis must be appropriately evaluated, especially when patients are receiving treatment with immunotherapy. It is imperative to perform an adequate correlation between the clinical scenario and biochemical and imaging studies.

KEYWORDS: Hypopituitarism; Small cell lung carcinoma; Neoplasms; Metastasis.

¹ Escuela de Medicina, Universidad Panamericana, México.

² Oncología torácica.

³ Departamento de Radiología e Imagen Molecular.

⁴ Medicina Interna.

Centro Médico ABC, Ciudad de México.

Recibido: 23 de agosto 2021

Aceptado: 12 de octubre 2021

Correspondencia

Juan Steta Orozco

jsteta@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Sarmiento-Iturbe F, Vieyra-Hernández P, Alatorre-Alexander J, Rubalcava-Ortega J, Tejeda-Maldonado J, Steta-Orozco J. Hipopituitarismo asociado con metástasis hipotalámica de carcinoma pulmonar de células pequeñas. Med Int Méx 2023; 39 (4): 681-687.

ANTECEDENTES

Existen pocos reportes de hipopituitarismo asociado con metástasis hipotalámicas e hipofisarias de cáncer pulmonar de células pequeñas.^{1,2} Por tanto, su identificación representa un reto diagnóstico.

Llevamos a cabo una búsqueda en la base de datos PubMed bajo los criterios “Hypopituitarism AND Metastasis”, encontrando únicamente 24 reportes que cumplen con características similares al nuestro: metástasis a la región supraselar de cáncer pulmonar de células pequeñas y al menos un eje hormonal alterado.

Los casos de disfunción endocrinológica con la administración de inmunoterapia, como el distiroidismo, hipofisitis e insuficiencia adrenal primaria, están bien descritos en la bibliografía.^{3,4} Por consiguiente, ante un paciente que recibe tratamiento con inmunoterapia, hipopituitarismo y metástasis en la región supraselar, es importante tomar en cuenta este diagnóstico diferencial.

Comunicamos el caso de un paciente con el diagnóstico de carcinoma pulmonar de células pequeñas, bajo tratamiento con el inhibidor de PD-L1, atezolizumab, que acudió al servicio de urgencias con un cuadro clínico de hipopituitarismo asociado con metástasis al hipotálamo e infundíbulo hipofisario.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 68 años de edad, que acudió a urgencias por padecer deterioro progresivo de la funcionalidad, fluctuación del nivel de atención, bradipsiquia y debilidad generalizada. En su historial médico destacó el diagnóstico de carcinoma pulmonar de células pequeñas con enfermedad extensa un año previo a su ingreso.

El paciente recibió esquema de tratamiento con atezolizumab, etopósido y carboplatino a dosis

estándar por cuatro ciclos, con lo que obtuvo respuesta parcial (**Figura 1**). Continuó con terapia de mantenimiento a base del inhibidor de PD-L1, atezolizumab.

Cinco días antes de su ingreso, mediante PET-CT con 18F-FDG, se documentó progresión de la enfermedad en el pulmón derecho, así como en los ganglios de hilio pulmonar, retroperitoneales y celíacos. Seis meses antes se documentó una metástasis en la cabeza del núcleo caudado, por lo que recibió radioterapia estereotáctica extracranal.

Además, tenía los siguientes antecedentes: tabaquismo intenso (índice tabáquico: 79 paq/año), fibrilación auricular que requirió ablación y colocación de marcapasos, insuficiencia cardiaca congestiva e hipertensión arterial sistémica.

Los signos vitales al ingreso fueron: temperatura 36.8°C, presión arterial 180/90 mmHg, frecuencia cardiaca 60 lpm, frecuencia respiratoria 21 rpm y SaO₂ 90%. A la exploración física se encontró desorientado en tiempo, con bradipsiquia y nistagmo a la supraducción. Cuello con ingurgitación yugular. Tórax en tonel, con disminución de los ruidos respiratorios de predominio en la base derecha. Fuerza disminuida 2/5, de acuerdo con la escala MRC (*Medical Research Council*) de forma generalizada. El resto de la exploración neurológica fue normal.

La radiografía de tórax evidenció derrame pleural derecho y en el electrocardiograma no se encontraron alteraciones. Se obtuvieron estudios de laboratorio (**Cuadro 1**), no se encontraron alteraciones en la biometría hemática y gasometría. Se descartó hiponatremia como manifestación de un síndrome paraneoplásico asociado con el tumor.

Durante su hospitalización, tuvo somnolencia, inatención y desorientación en tiempo. Posteriormente se añadieron alucinaciones visuales y

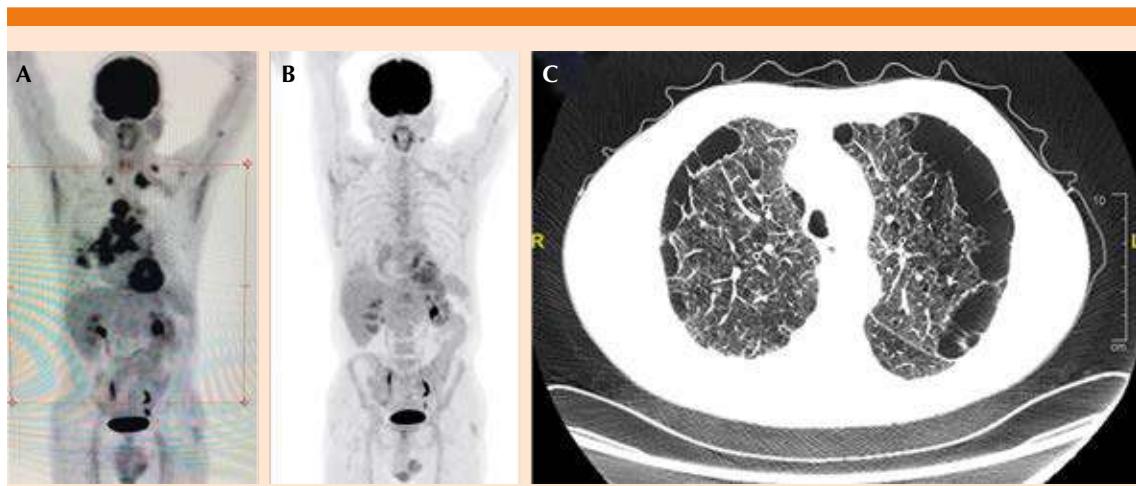


Figura 1. A. PETCT basal (23-07-20). Masa pulmonar en LID de 25.6 x 39.8 mm (SUV 5.57), derrame pleural derecho, múltiples nódulos satélite, infiltrado reticulo-nodular con permeación linfangítica en los tres lóbulos. Múltiples ganglios mediastinales (conglomerado de 45 mm, con SUV de 7.49). Adenopatías cervicales con SUV de 6.86. B. Primera valoración de respuesta al tratamiento. Imagen nodular de 12 x 5 mm en LID, menor derrame pleural, no hay nódulos satélites ni infiltrado reticulo-nodular, no se identifican ganglios mediastinales ni ganglios cervicales, compatible con respuesta parcial al tratamiento. C. Enfisema centrolobulillar y panlobular de distribución difusa y bulas subpleurales evaluados en PET-CT de seguimiento.

Cuadro 1. Estudios de laboratorio al ingreso

	Valor	Valor de referencia
Sodio (mEq)	137.6	136-145
Hormona estimulante de tiroides (mU/mL)	0.965	0.3-4.2
Triyodotironina (T3) [ng/mL]	0.94	0.8-2
Tiroxina total (T4) [μ g/dL]	4.53	4.6-12
Tiroxina libre (T4L) (ng/dL)	0.52	0.93-1.60
Proteína C reactiva (mg/dL)	0.8	0-0.5
Cortisol sérico (μ g/dL)	0.9	2.0-14
Potasio (mmol/L)	3.7	3.5-5.1
Dióxido de carbono en suero (mmol/L)	28	22.0-29

auditivas. Se solicitó la determinación de otras concentraciones séricas hormonales para descartar una disfunción endocrinológica secundaria a inmunoterapia (**Cuadro 2**) que documentó hipopituitarismo, con los ejes gonadotropo, tirotropo y corticotropo disminuidos. Las concentraciones

de prolactina y hormona del crecimiento se encontraron elevadas, con IGF-1 normal.

Como parte del abordaje se llevó a cabo una resonancia magnética de cráneo que mostró una lesión metastásica en el hipotálamo, afectando el

Cuadro 2. Abordaje de endocrinopatía

	Valor	Valor de referencia
Adrenocorticotropina (pg/mL)	4.48	7.3-64
Hormona luteinizante (mUI/mL)	0.8	3-15
Hormona foliculoestimulante (mUI/mL)	1.4	5-15
Testosterona (ng/mL)	<2.5	193-740
Prolactina (ng/mL)	73	4.0-15.2
Globulina fijadora de hormonas sexuales (ng/dL)	93.8	20.6-76.1
Factor de crecimiento similar a la insulina-1 (ng/mL)	85	32-209
Hormona del crecimiento (ng/mL)	1.38	0.01-0.97

tuber cinereum, el tallo infundibular y el quiasma óptico. **Figuras 2 a 4**

El paciente manifestó poliuria, de 3690 L en 24 horas; se hizo una prueba de privación de agua, con osmolaridad urinaria máxima menor de 300 mOsm/L, con variación mínima menor del 10% en 3 tomas consecutivas separadas por una hora y respuesta positiva a desmopresina mayor del 50%.

Se inició tratamiento sustitutivo con hidrocortisona 100 mg vía intravenosa cada 12 horas. Un día después se añadió levotiroxina 75 µg vía oral cada 24 horas, con respuesta clínica favorable. Posteriormente se sustituyó el tratamiento corticosteroide por prednisona 30 mg vía oral cada 24 horas. Por la edad del paciente y el pronóstico no se realizó reposición de los demás ejes.

DISCUSIÓN

El cáncer pulmonar de células pequeñas es la causa más frecuente de síndromes paraneoplásicos.⁵ Por tanto, es importante tomar en cuenta este diagnóstico diferencial ante un paciente con dicho antecedente y estado mental alterado.

El abordaje inicial se lleva a cabo mediante la medición de electrólitos séricos y el principal

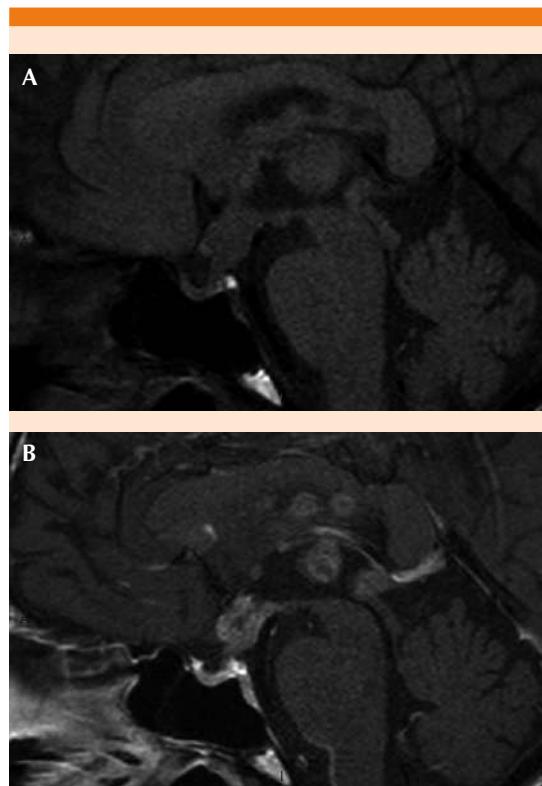


Figura 2. Secuencia T1 sagital de la región selar sin (A) y con medio de contraste (B). Se documenta pérdida de la hiperintensidad habitual de la neurohipófisis, así como lesión infiltrativa hipotalámica que afecta el tuber cinereum y moldea el quiasma óptico, también se advierten lesiones nodulares metastásicas ependifimarias en ventrículos laterales y tercer ventrículo.

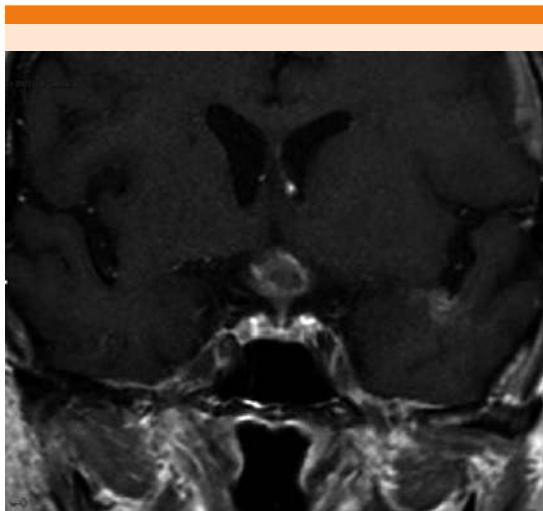


Figura 3. Secuencia T1 con medio de contraste en plano coronal de la región selar. La lesión infiltrativa moldea el quiasma óptico y afecta la porción posterosuperior del infundíbulo. Adicionalmente se identifica infiltración dural frontal izquierda y cisternoaracnoidea en la cisura lateral del mismo lado.

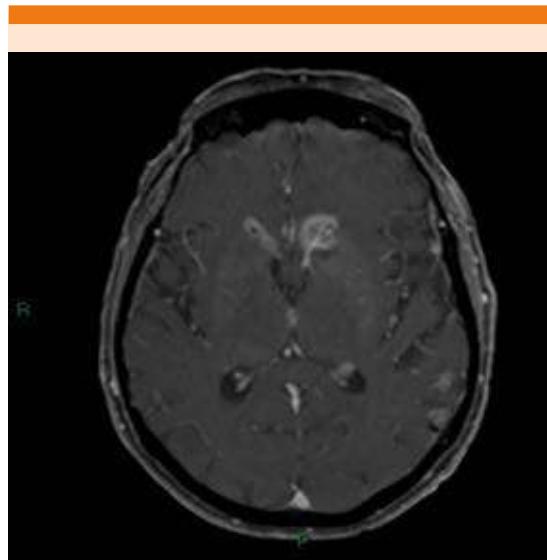


Figura 4. Secuencia T1 axial con medio de contraste en los ganglios basales. Se documentan lesiones intraaxiales metastásicas yuxtacorticales en transición parieto-temporal izquierda con daño dural y leptomeníngeo, así como lesiones ependimarias infiltrativas en ventrículos laterales y tercer ventrículo.

síndrome paraneoplásico a descartar es la secreción inapropiada de hormona antidiurética.⁶

Cuando atendemos a un paciente con hipopituitarismo, debe valorarse el orden en el que se afectan los ejes hormonales. En general, se afecta primero el eje somatotropo, posteriormente los ejes gonadotropo y tirotropo, en última instancia se afecta el eje corticotropo.⁷ Se describe la mnemotecnia *Go Look for The Adenoma* (GH, LH, FSH, TSH, ACTH). No así cuando se trata de un caso de hipofisitis, donde el eje corticotropo es el primero en afectarse, seguido de los ejes gonadotropo, tirotropo y en menor frecuencia el eje somatotropo y la prolactina.⁸ El tratamiento inicial es con glucocorticoides, posteriormente se reponen hormonas tiroideas.⁷

En general, cuando ocurren metástasis a la glándula pituitaria, el sitio más común de infiltración

es el lóbulo posterior.⁹ Esto se debe a que depende de la circulación sistémica a través de las arterias hipofisarias, mientras que la circulación del lóbulo anterior depende del sistema porta hipofisario.¹⁰ La manifestación clínica más común es diabetes insípida, seguida de alteraciones visuales, la disfunción de la adenohipófisis es menos frecuente y ocurre en un 23.6% de los casos.¹¹

Las metástasis al hipotálamo se reportan con menor frecuencia que las metástasis a la glándula pituitaria¹² y la disfunción de la adenohipófisis en el caso de nuestro paciente pudo deberse al daño hipotalámico,¹³ donde se encuentran las neuronas productoras de hormonas liberadoras o daño al sistema porta hipofisario por la afección infundibular.¹¹

En condiciones fisiológicas, los mecanismos que rigen la secreción de las hormonas hipofi-

sarias y su inhibición dependen de la síntesis de hormonas liberadoras e inhibitorias a nivel del hipotálamo y su comunicación con la hipófisis a través del sistema porta hipofisario.¹⁴ La dopamina y la somatostatina tienen un efecto inhibitorio en la prolactina y la hormona del crecimiento, respectivamente. El hallazgo bioquímico de hiperprolactinemia en nuestro paciente puede deberse a la interrupción del efecto inhibitorio de la dopamina en la prolactina debido a la compresión del tallo hipofisario.¹⁵

La modesta elevación de hormona del crecimiento con concentraciones de IGF-1 normales puede deberse a la desconexión del eje hipotálamo-hipófisis, como se ha visto en modelos animales.^{16,17} Se describe la interrupción de elementos inhibitorios a la secreción de GH cuando se lesiona el quiasma óptico.¹⁸ El mismo mecanismo pudiera encontrarse por la interrupción del trayecto de la somatostatina desde el tercer ventrículo hacia la eminencia media y la hipófisis.¹⁹

El pronóstico del cáncer pulmonar de células pequeñas es, en general, adverso, con supervivencia media sin tratamiento de 2 a 4 meses.²⁰ Nuestro paciente tuvo un periodo libre de progresión de la enfermedad de un año, bajo tratamiento con atezolizumab en conjunto con quimioterapia citotóxica, que ha demostrado aumentar la supervivencia y la supervivencia libre de progresión en comparación con la quimioterapia citotóxica sola.^{21,22}

CONCLUSIONES

Las metástasis del cáncer pulmonar de células pequeñas al hipotálamo e infundíbulo hipofisario son poco comunes, pueden manifestarse con síntomas de hipopituitarismo con concentraciones elevadas de prolactina debido a la disrupción del tallo. Nuestro paciente tuvo concentraciones de hormona del crecimiento elevadas, probablemente a causa de la interrupción de la inhibición mediada por somatostatina.

En general, es poco común encontrar afecciones endocrinológicas de origen terciario. Es importante realizar el adecuado diagnóstico diferencial cuando se evalúan pacientes que reciben tratamiento con inmunoterapia.

El diagnóstico definitivo se establece mediante la correlación entre el cuadro clínico y los estudios bioquímicos y de imagen.

REFERENCIAS

1. Ono R, Ito R, Nakagawa K, Teshima S, Kitagawa I, Sugimoto H. Hypothalamic hypopituitarism secondary to suprasellar metastases from small cell lung cancer: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2018; 12 (1): 342-349. doi:10.1186/s13256-018-1871-0.
2. Wang Y, Xia W, Liu B, Zhou L, et al. Exploration of spatial distribution of brain metastasis from small cell lung cancer and identification of metastatic risk level of brain regions: a multicenter, retrospective study. *Cancer Imaging* 2021; 21 (1): 41-50. doi:10.1186/s40644-021-00410-w.
3. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13 (8): 473-486. doi:10.1038/nrclinonc.2016.58.
4. Chalan P, Di Dalmazi G, Pani F, De Remigis A, Corsello A, Caturegli P. Thyroid dysfunctions secondary to cancer immunotherapy. *J Endocrinol Invest* 2017; 41 (6): 625-638. doi:10.1007/s40618-017-0778-8.
5. Gandhi L, Johnson BE. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. *J Nat Compr Canc Netw* 2006; 4 (6): 631-638. doi:10.6004/jnccn.2006.0052
6. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2007 May 17;356(20):2064-72. doi: 10.1056/NEJMcp066837. PMID: 17507705.
7. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, Samuels MH. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (11): 3888-3921. https://doi.org/10.1210/jc.2016-2118.
8. Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA, Koch CA. Primary hypophysitis and other autoimmune disorders of the sellar and suprasellar regions. *Rev Endocr Metabol Disord* 2018; 19 (4): 335-347. https://doi.org/10.1007/s11154-018-9480-1.
9. Javanbakht A, D'Apuzzo M, Badie B, Salehian B. Pituitary metastasis: a rare condition. *Endocr Connect* 2018; 7 (10): 1049-1057. doi:10.1530/ec-18-0338.
10. Kramer CK, Ferreira N, Silveiro SP, Gross JL, Dora JM, Azevedo MJ. Pituitary gland metastasis from renal cell carci-



- noma presented as a non-functioning macroadenoma. *Arq Bras Endocr Metabol* 2010; 54 (5): 498-501. doi:10.1590/s0004-27302010000500011.
11. Komninos J, Vlassopoulos V, Protopapa D, Korfias S, et al. Tumors metastatic to the pituitary gland: Case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (2): 574-580. doi:10.1210/jc.2003-030395.
 12. Modhi G, Bauman W, Nicolis G. Adrenal failure associated with hypothalamic and adrenal metastases: A case report and review of the literature. *Cancer* 1981; 47: 2098-2101. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810415\)47:8<2098::AID-CNCR2820470832>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810415)47:8<2098::AID-CNCR2820470832>3.0.CO;2-3).
 13. Allen EM, Kannan SR, Powell A. Infundibular metastasis and panhypopituitarism. *J Nat Med Assoc* 1989; 81 (3): 325-330.
 14. Lechan RM. Neuroendocrinology of pituitary hormone regulation. *Endocr Metab Clin North Am* 1987; 16 (3): 475-501. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(18\)30461-4](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(18)30461-4).
 15. Arafah BM. Dynamics of prolactin secretion in patients with hypopituitarism and pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80 (12): 3507-3512. doi:10.1210/jc.80.12.3507.
 16. Krey LC, LU K-H, Butler WR, Hotchkiss J, Piva F, Knobil E. Surgical disconnection of the medial basal hypothalamus and pituitary function in the rhesus monkey. II. GH and cortisol secretion. *Endocrinology* 1975; 96 (5): 1088-1093. doi:10.1210/endo-96-5-1088.
 17. Mitchell JA, Hutchins M, Schindler WJ, Critchlow V. Increases in plasma growth hormone concentration and naso-anal length in rats following isolation of the medial basal hypothalamus. *Neuroendocrinology* 1973; 12 (3): 161-173. doi:10.1159/000122230.
 18. Brown Gregorym, Schalch Dons, Reichlin Seymour. Hypothalamic mediation of growth hormone and adrenal stress response in the squirrel monkey. *Endocrinology* 1971; 89 (3): 694-703. doi:10.1210/endo-89-3-694.
 19. Goldenberg N, Barkan A. Factors regulating growth hormone secretion in humans. *Endocr Metab Clin North Am* 2007; 36 (1): 37-55. doi:10.1016/j.ecl.2006.11.003.
 20. Kato Y, Ferguson TB, Bennett DE, Burford TH. Oat cell carcinoma of the lung: A review of 138 cases. *Cancer* 1969; 23 (3): 517-524. doi:10.1002/1097-0142(196903)23:3<517::aid-cncr2820230301>3.0.co;2-l.
 21. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379 (23): 2220-2229. doi:10.1056/nejmoa1809064.
 22. Liu SV, Reck M, Mansfield A, Mok T, et al. Updated overall survival and PD-L1 subgroup analysis of patients with extensive-stage small-cell lung cancer treated with atezolizumab, carboplatin, and etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol* 2021; 39 (6): 619-630. doi: 10.1200/JCO.20.01055.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.