



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN**

**Diabetes insípida como presentación de metástasis hipofisarias  
en un centro de tercer nivel**

**TESIS**

Que para obtener el título de  
**ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

**PRESENTA:**

Víctor Hugo Tovar Méndez

**TUTOR DE TESIS:**

Dr. Daniel Cuevas Ramos  
Departamento de Endocrinología y Metabolismo,  
INCMNSZ

Dr Francisco J. Gómez Pérez  
Departamento de Endocrinología y Metabolismo,  
INCMNSZ

**Ciudad Universitaria, Ciudad de México, agosto 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# HOJA DE FIRMAS

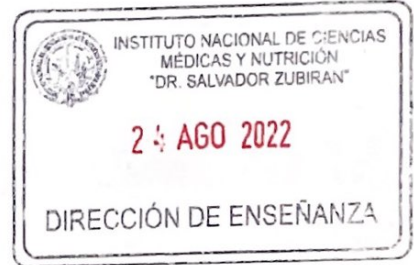
**Diabetes insípida como presentación de metástasis hipofisarias en un centro de tercer nivel**

**Tesis para obtener el título de especialista en endocrinología**



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

**Dr. Sergio Ponce de León Rosales**  
Dirección de Enseñanza  
INCMNSZ



**Dr. Francisco Javier Gómez Pérez**  
Jefe del departamento de Endocrinología y Metabolismo  
Profesor titular de la especialidad de endocrinología  
INCMNSZ

**Dr. Daniel Cuevas Ramos**  
Jefe de la clínica de Neuroendocrinología  
Tutor de tesis  
INCMNSZ

**Dr. Víctor Hugo Tovar Méndez**  
Residente de segundo año de Endocrinología  
INCMNSZ

# ÍNDICE

<b>I. Marco Teórico .....</b>	<b>4</b>
I.I Diabetes insípida	04
I.I.I Generalidades de diabetes insípida central	05
I.I.II Fisiopatología de la diabetes insípida central	07
I.I.III Diagnóstico de la diabetes insípida central	09
I.I.IV Estudios de gabinete en la diabetes insípida central	12
I.I.V Tratamiento de la diabetes insípida central	13
I.II. Metástasis pituitarias	14
<b>II. Planteamiento del problema y justificación.....</b>	<b>20</b>
<b>III. Objetivos.....</b>	<b>21</b>
III.I Primario	21
III.II Secundarios	21
<b>IV. Material y métodos.....</b>	<b>22</b>
IV.I Diseño del estudio	22
IV.II Recolección de datos	22
IV.III Criterios de inclusión y exclusión	23
IV.IV Variables clínicas, laboratoriales y de imagen	25
IV.V Análisis estadístico	26
<b>V. Resultados.....</b>	<b>27</b>
V.I Características demográficas	27
V.II Características clínicas	28
V.III Tumores sólidos	28
V.IV Linfomas	30
<b>VI. Discusión y revisión de la literatura.....</b>	<b>38</b>
V.I Infiltración hipofisaria por tumores sólidos	39
V.II Infiltración hipofisaria por linfomas	40
<b>VIII Conclusiones.....</b>	<b>45</b>
<b>IX Referencias.....</b>	<b>46</b>

# **Diabetes insípida como presentación de metástasis hipofisarias en un centro de tercer nivel**

## **I. Marco teórico**

### **I.I Diabetes insípida**

La diabetes insípida (DI) es un síndrome caracterizado por poliuria ( $>50\text{mL/kg}$  en 24h) hipotónica (osmolaridad  $<300\text{ mOsm/L}$ ) y polidipsia ( $>3$  litros/día) [1], lo cual surge como resultado de una pérdida o función alterada de las neuronas vasopresinérgicas en el hipotálamo y la hipófisis posterior, lo que lleva a una disminución en la síntesis o secreción de la arginina vasopresina (AVP) [2]. Se estima que es necesaria la destrucción de al menos el 90% de estas neuronas para agotar la AVP y causar la poliuria hipotónica, por lo que podemos decir que la gravedad de la poliuria es un reflejo de la extensión de la destrucción neuronal [3].

Una vez que se han excluido de enfermedades que causan diuresis osmótica (por ejemplo, diabetes mellitus mal controlada), debemos hacer el diagnóstico diferencial de la diabetes insípida entre cuatro formas primarias [2, 4]:

1. Diabetes insípida central
2. Diabetes insípida nefrogénica
3. Polidipsia primaria (PP)
4. Diabetes insípida asociada al embarazo

La diabetes insípida central es resultado de una secreción ausente o por debajo de lo normal de arginina vasopresina en el sistema hipotálamo-hipófisis en respuesta a la estimulación osmótica [4]. La diabetes insípida nefrogénica es consecuencia de una respuesta inadecuada renal a la AVP, debido a mutaciones en el receptor de AVP tipo 2 (AVPR2) o a la acuaporina 2 (AQP2) o como efecto adverso de algunos fármacos, especialmente el litio, o alteraciones electrolíticas como la hipercalcemia o la hipokalemia [4]. La diabetes insípida gestacional es una complicación rara que se presenta durante el tercer trimestre del embarazo y suele remitir a las 4 a 6 semanas post-parto y es debida a un aumento de la vasopresina (y su actividad) de origen placentario [5]. La polidipsia primaria (en ocasiones llamada polidipsia psicógena) se caracteriza por un aumento en la ingesta de agua. Suele afectar a mujeres de mediana edad y pacientes con enfermedades psiquiátricas (especialmente en esquizofrénicos) [4].

Se estima que la diabetes insípida tiene una prevalencia de uno en veinticinco mil individuos, con <10% relacionada con causas genéticas, se puede presentar a cualquier edad y se presenta de forma similar en ambos sexos [6].

### **I.I.I Generalidades de diabetes insípida central**

La diabetes insípida central es el tipo más común de diabetes insípida. Es causada por factores adquiridos o hereditarios que destruyen o dañan a la neurohipófisis. La gran mayoría de los casos que presentan esta entidad pueden ser agrupados en tres categorías de fisiopatología [3]:

- Destrucción anatómica de la vasopresina por neoplasia.

- Daño traumático como resultado de una lesión cerebral traumática o por intervención neuroquirúrgica.
- Destrucción autoinmune de las neuronas secretoras de AVP.

Adicional a esto, formas familiares de diabetes insípida central son causadas por mutaciones, usualmente monogénicas, en el gen de AVP (tabla 1).

**Tabla 1.** Etiologías de la diabetes insípida central. Adaptada de Tomkins, et al.

<b>Familiar</b>	
Autosómica dominante o recesiva ligada al X	
Síndrome DIDMOAD (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera)	
<b>Adquirida</b>	
Iatrógena	Cirugía para un adenoma pituitario y lesiones selares/supraselares
Neoplásica	Craneofaringioma Germinoma Pinealoma, glioma, meningioma Secundarios del tallo hipofisario (mama, pulmón) Linfoma, leucemia
Lesión cerebral traumática	
Vascular	Hemorragia subaracnoidea Hemorragia intracraneal Síndrome de Sheehan

Inflamatoria / Infecciosa	Sarcoidosis Histiocitosis Granulomatosis con poliangeitis Meningitis post-tuberculosa, post-encefalitis, toxoplasmosis, abscesos VIH COVID-19 Lupus eritematoso generalizado
Autoinmune	Infundíbulo-neurohipofisitis linfocítica
Embarazo	Por la enzima vasopresina
Malformación del Sistema nervioso central	Displasia septo-óptica Agenesia del cuerpo calloso Síndrome de silla turca vacía Hipoplasia pituitaria
Idiopática	

### **I.I.II Fisiopatología de la diabetes insípida central**

A pesar de la gran cantidad de lesiones que pueden causar diabetes insípida, es mucho más común que los pacientes con lesiones selares o supraselares no desarrollen diabetes insípida central, esta aparente paradoja, puede entenderse al tomar en cuenta principios de la fisiología y fisiopatología neurohipofisaria que son relevantes para estas etiologías [7].



Primero, la síntesis de AVP ocurre en el hipotálamo; la hipófisis posterior simplemente representa el sitio de almacenaje y secreción de los gránulos neurosecretorios que contienen AVP. Como consecuencia, lesiones de la silla turca que destruyen solamente la hipófisis posterior generalmente no causan DI porque los cuerpos celulares de las neuronas magnocelulares que sintetizan AVP permanecen intactos. La DI es una presentación inusual de adenomas pituitarios porque la afectación de la hipófisis posterior, debido a un crecimiento lento de esas lesiones intra-selares, solamente destruye las terminales nerviosas, pero no los cuerpos celulares de las neuronas productoras de AVP y, mientras esto ocurre, el sitio de liberación de AVP se mueve hacia arriba en dirección del tallo hipofisario y la eminencia media. La aparición de DI por adenomas hipofisarios es tan infrecuente, incluso con macroadenomas que obliteran por completo la región selar y causan panhipopituitarismo, que su presencia debe llevarnos a pensar en diagnósticos alternativos, como un craneofaringioma o masas selares o supraselares con un crecimiento más rápido, que no permitan que haya el tiempo suficiente para cambiar el sitio de liberación de AVP más arriba (por ejemplo, lesiones metastásicas), o enfermedades granulomatosas con un involucro hipotalámico difuso [7]. En algunas ocasiones, estos cambios pueden detectarse mediante resonancia magnética como un cambio en el “brillo característico de la neurohipófisis” hacia el infundíbulo o la eminencia media [8].

El segundo principio es que, como ya se dijo previamente, la capacidad de sintetizar y secretar AVP es mayor que el requerimiento diario para el mantenimiento de la homeostasis del agua corporal. En estudios realizados en perros, se demostró que se requiere la destrucción del 80 al 90% de los cuerpos de las neuronas magnocelulares hipotalámicas para producir diabetes insípida central [9].

Una de las formas más graves de la diabetes insípida es la llamada “diabetes insípida adípica” [10], la cual ocurre en los pacientes que presentan destrucción de los osmorreceptores que controlan la secreción de AVP. Estos osmorreceptores se encuentran localizados en el hipotálamo anterior, tanto en el órgano subfornical (SFO) como en el órgano vasculoso de la lámina terminal (OVLT). Las lesiones en esta región, también llamada el “área AV3V”, causan hiperosmolaridad debido a alteraciones en el mecanismo de la sed y una disfunción en la secreción de AVP estimulada osmóticamente [11, 12]. El SFO se ha implicado en el control recíproco del apetito por sodio y agua [13].

### **I.I.III Diagnóstico de la diabetes insípida central**

En aquellos pacientes con un síndrome de poliuria/polidipsia se recomienda un abordaje sistematizado, a continuación, sintetizo las recomendaciones de las guías de 2022 de la Endocrine Society para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes insípida [2]:

**Confirmación de la poliuria:** Las definiciones de poliuria son inconsistentes en la literatura actual, se puede definir como la presencia de >50mL/kg de orina en 24 horas o, de forma más arbitraria, >3 litros de orina por día [2].

#### **Características clínicas e investigación ambulatoria:**

- Una vez que la poliuria se ha confirmado, deberán descartarse entidades con clínica semejante como diabetes mellitus, enfermedad renal, hipercalcemia e hipokalemia.

- Si la osmolaridad urinaria es mayor a 700 mOsm/kg, significa que tenemos presencia de la acción de AVP y ese paciente no tiene diabetes insípida [2].
- Algunos signos y síntomas aumentan la probabilidad que el diagnóstico sea polidipsia primaria y no diabetes insípida:
  - Si el paciente tiene síntomas durante el día, pero duerme de manera interrumpida y no tiene nicturia [14].
  - Si el paciente se despierta por la noche con la necesidad de tomar agua en lugar de orinar [15].
  - La poliuria se asocia a una enfermedad psiquiátrica, sobre todo a esquizofrenia [4, 16].
- Un inicio abrupto de la poliuria y polidipsia es sugerente de diabetes insípida central autoinmune [17, 18]. Una historia de cefalea o alteraciones visuales sugiere la presencia de una masa intracraneal. En cuanto a fármacos debemos enfocarnos en la terapia con litio, ya que causa diabetes insípida nefrogénica [19], y en los antidepresivos-tricíclicos que estimulan el beber agua al provocar boca seca. Una historia de familiar de enfermedad autoinmune puede sugerir una base autoinmune como causante de la diabetes insípida [20].
- Difícilmente se puede realizar la distinción entre diabetes insípida central, diabetes insípida nefrogénica y polidipsia primaria mediante laboratorios séricos, debido a que no hay puntos de corte claros entre los valores de sodio, osmolaridad urinaria y sérica para distinguir entre una entidad o la otra. Niveles elevados de copeptina pueden identificar de forma precisa la diabetes insípida nefrogénica [18].

**Test de privación de agua:** considerado por mucho tiempo el estándar de oro para el diagnóstico diferencial los síndromes de poliuria-polidipsia. La prueba que se realiza en dos pasos; el primero consiste en un periodo de ocho horas de privación de agua, seguido de administración parenteral de desmopresina, su objetivo es medir de forma indirecta la actividad de AVP al medir la capacidad de concentración urinaria durante el periodo de deshidratación y de nueva cuenta después de la aplicación del análogo de AVP.

Desde un punto de vista fisiológico, la deshidratación causará una elevación en la concentración sérica de sodio, lo cual estimulará la liberación de AVP. La AVP se unirá a los receptores V2 a nivel renal, provocando un aumento en la osmolaridad urinaria; sin embargo, si el estímulo de para la secreción de AVP es suficiente (osmolaridad plasmática  $>295\text{mOsm/kg}$ ), la osmolaridad urinaria debería aumentar a más de  $700\text{mOsm/kg}$ . En este punto podríamos diferenciar a los pacientes con polidipsia primaria, en los que la secreción y función de la vasopresina es normal, de los pacientes con diabetes insípida central o nefrogénica, los cuáles no son capaces de concentrar orina al final del periodo de deshidratación.

La segunda parte de la prueba está diseñada para diferenciar entre la diabetes insípida central y la nefrogénica. Posterior a la aplicación de desmopresina, la osmolaridad urinaria se cuantifica. En la diabetes insípida central, la respuesta a la desmopresina exógena debe provocar una elevación fisiológica en la osmolaridad urinaria; existe discrepancia entre autores de cuál debe ser el valor normal, variando de los  $700\text{ mOsm/kg}$  a los  $800\text{ mOsm/kg}$  [21]. En la diabetes insípida nefrogénica, la concentración urinaria permanece diluida a pesar de la administración del fármaco.

En los casos en los que se quiera evaluar la función pituitaria después de una neurocirugía, el segundo paso de la prueba no es necesario, ya que la función de la privación de agua es simplemente establecer la presencia o ausencia de diabetes insípida central.

En casos en los que exista duda diagnóstica, el siguiente paso sería realizar una prueba con solución salina hipertónica y medición de AVP o copeptina. La copeptina es el segmento C-terminal de la pro-hormona AVP y funciona como un subrogado, fácil de medir, de la AVP [22].

#### **I.I.IV Estudios de gabinete en la diabetes insípida central**

Una vez que tenemos el diagnóstico bioquímico, el siguiente paso es la realización de una resonancia magnética de hipófisis, contrastada, con cortes finos y en las secuencias T1 y T2 [2].

En las imágenes potenciadas en T1, la RM produce una “mancha brillante” (PBS, por sus siglas en inglés) en la silla [23] causada por las hormonas almacenadas en los gránulos neurosecretorios de la neurohipófisis. [24] En pequeños estudios iniciales, se demostró que existe presencia de la PBS en individuos sanos pero que se encuentra ausente en individuos con diabetes insípida [25]; sin embargo, estudios subsecuentes de mayor tamaño demostraron que existe una ausencia de la PBS en hasta el 52-100% de individuos sanos [26]. En un estudio observacional de 92 pacientes con poliuria y polidipsia, la RM reveló la presencia de PBS solo en el 39% de los individuos con polidipsia primaria, pero en el 70% de los

individuos con DI central [27]; tomando en cuenta lo anterior, la presencia o ausencia de PBS en la RM no es suficiente para establecer el diagnóstico de diabetes insípida [4].

Otro hallazgo que se considera patológico, es la presencia de un tallo hipofisario engrosado (con diámetro mayor de 2 a 3 mm) [28], suele encontrarse en casos de hipofisitis, trastornos granulomatosis, tuberculosis, craneofaringioma, germinomas o metástasis pituitarias); sin embargo, no es específico del diagnóstico de DI central [27, 29]. Aun así, en un paciente que curse con engrosamiento del tallo y ausencia de PBS, estará indicado realizar una búsqueda dirigida de lesiones neoplásicas o infiltrativas del hipotálamo o glándula hipofisaria [30].

#### **I.I.IV Tratamiento de la diabetes insípida central**

El objetivo principal del tratamiento para cualquier forma de diabetes insípida es la corrección pre-existente del déficit de agua al reducir la sed y la poliuria hasta un grado que permita al paciente un estilo de vida normal. La terapia específica que se requerirá dependerá de la causa de DI y las circunstancias clínicas de la persona.

En cuanto a tratamiento farmacológico, el de elección es la desmopresina, la cual es un análogo sintético de la vasopresina con una mayor vida media que AVP, selectividad por el AVPR2 y su disponibilidad en distintas presentaciones (oral, liofilizada para aplicación sublingual, intranasal y parenteral) [31].

## **I.II Metástasis hipofisarias**

Las metástasis hipofisarias (MP) son raras. La primera de ellas fue reportada en 1857 por Ludwig Benjamin y el siguiente caso se reportaría hasta 1931 por Harvey Cushing [32, 33]. En cuanto a su prevalencia, varía dependiendo del método que utilizemos para su cuantificación; 0.4% en estudios radiológicos [34], 1% de todas las lesiones pituitarias tratadas mediante cirugía [35, 36], y entre 0.14 y 28.1% en series de autopsias [35].

Los mecanismos propuestos para la aparición de metástasis hipofisarias son la diseminación hematológica, la diseminación a través de los vasos portales hipotalámicos, la diseminación meníngea a través de la cisterna supraselar o por extensión desde metástasis yuxtaselesares o de la base del cráneo [35]. Históricamente, se ha considerado que la hipófisis posterior es particularmente susceptible a la diseminación metastásica, esto debido a que recibe irrigación de la circulación sistémica, en contraste con la hipófisis anterior, que recibe suministro a través del sistema porta-hipofisario. Y por esta razón se consideró que la diabetes insípida es la alteración endocrinológica característica de las metástasis pituitarias [37]. En estudios de los años 1980s la prevalencia de diabetes insípida era reportada hasta en el 70% de los pacientes estudiados [38, 39], incluso, en otro estudio publicado en 1998 el involucro pituitario posterior (de manera solitaria o en combinación con involucro hipofisario anterior) era de hasta el 84.6% de los casos [40]; sin embargo, en series más recientes esta prevalencia ha disminuido, en 2004 se encontró diabetes insípida en el 45% de los casos [35], en revisiones y series del 2015 [41, 42] y una del 2019 el porcentaje donde fue hallada se

mantuvo entre 26 a 33% [43], indicando que probablemente el hipopituitarismo es mucho más prevalente que lo previamente reconocido [35, 41-43].

El sitio primario más común de metástasis hipofisarias son las mamas, descrito hasta 9.3 veces más que en otros sitios [41]. El cáncer de pulmón de distintos tipos (carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma, carcinoma neuroendocrino y carcinoma de células escamosas) es el segundo más común tanto en hombres como en mujeres [43]. Estos hallazgos fueron consistentes con lo publicado en una revisión de la literatura de 2018 donde se analizaron 269 pacientes con MP donde 26.39% tenían carcinoma mamario, 25.2% cáncer de pulmón, seguidos del cáncer tiroideo y renal con el 11.15% y el 9.29% respectivamente [33]; sin embargo, es importante aclarar que casi cualquier tipo de cáncer puede metastatizar a la fosa pituitaria, incluyendo cánceres sólidos (hígado, colon, melanoma, próstata, páncreas, paratiroideo, vejiga, endometrio, ovario, sarcoma, tumores de células germinales, gástricos) y de origen hematológico (linfoma, leucemia, mieloma múltiple) [44] (figura 1)



**Figura 1.** Frecuencia de metástasis pituitarias según los sitios primarios reportados en la literatura de 1957 a 2018. Adaptado de Javanbakht et al. [33]



En 2019, se publicó un estudio sueco donde se estudiaron 38 pacientes con MP, en el que se evaluó el tiempo entre el diagnóstico de cáncer y las metástasis, estas se encontraron un año antes del tumor primario en 8.5% de los casos, en el mismo año que el tumor primario en el 17.14%, de 1 a 5 años después del tumor primario en el 40% y más de diez años después del tumor primario en el 34%. La media de tiempo entre el diagnóstico del tumor primario y la detección de metástasis primaria fue de 3 años (en un rango de -1 a 18 años). De forma interesante, la mayoría de las metástasis provenientes de un cáncer de pulmón (62.5%) fueron detectadas antes o en el primer año posterior al diagnóstico del tumor. En contraste, la mayoría de las metástasis provenientes de cáncer de mama (52.9%) se encontraron más de diez años después del diagnóstico primario [43].

Aquellos con cáncer mamario que sobre expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) parecen propensos a las metástasis pituitarias [43]. En una serie de casos, HER2 se sobre expresaba hasta en el 60% de los casos [45].

El conocimiento actual de las características clínicas de las metástasis hipofisarias se basa principalmente en reportes de casos y pequeñas series de casos. La disfunción visual, definida como alteración en los campos visuales, la agudeza visual o parálisis de los nervios craneales suele ser la forma más común de presentación de las MP, encontrada hasta en un 50% de los pacientes [33, 45], otros síntomas asociados incluyen cefalea, fatiga, pérdida de peso, náusea y vómito [44, 46]

La resonancia magnética (RM) de hipófisis usualmente muestra invasión por una masa no homogénea, donde de forma característica podemos apreciar agrandamiento o realce del tallo

pituitario [44]. En un estudio japonés publicado en 2014 con 201 pacientes con diagnóstico de metástasis hipofisarias encontró las siguientes características en la resonancia magnética: masa en el tallo hipofisario en el 63.7% de los pacientes, una masa hipotalámica en el 17.4%, pérdida de la hiperintensidad de la neurohipófisis en 82.3%, hemorragia intratumoral en el 8.5%, constricción del tumor en el hiato diafragmático, resultando en una forma de “mancuerna” en el 44.7%, hiperintensidades alrededor del nervio óptico en el 11.5% y realce de la duramadre que se encuentra rodeando la fosa pituitaria en el 17.1% [42]. Desafortunadamente, estos hallazgos también pueden verse en los adenomas hipofisarios por lo que, en última instancia, es ideal contar con el diagnóstico histológico. No obstante, la presencia de erosión del hueso selar sin agrandamiento de la silla turca parece apoyar el diagnóstico de PM [44].

El PET-FDG tiene un valor limitado para diferenciar adenomas y metástasis a nivel hipofisario, ya que ambos pueden mostrarse como una masa selar hipermetabólica [44]. Sorprendentemente existen dos casos reportados que presentaron metástasis donde previamente existía un adenoma hipofisario [47, 48].

Teniendo en cuenta lo previamente descrito, en un paciente con una masa selar de comportamiento agresivo, rápido crecimiento e involucro de estructuras adyacentes, diabetes insípida o algún dato de deficiencia de ejes hipofisarios y/o neuropatías craneales debe sospecharse la posibilidad que se trate de MP. Si, además, el paciente tiene el antecedente de una enfermedad maligna, el diagnóstico de MP se aún más probable [44].

En cuanto a las opciones de tratamiento se incluyen la cirugía y la radioterapia, además que, dependiendo del tipo de cáncer primario, quimioterapia, inmunoterapia o terapia hormonal

(por ejemplo, el tamoxifeno para cáncer de mama) [45]. En algunas ocasiones, la resección completa de las MP es imposible, debido a su comportamiento difuso e invasivo; sin embargo, este procedimiento está indicado cuando la extensión supraselar de la metástasis resulta en daño al quiasma óptico y deterioro visual, o cuando la precisión histológica se necesita para el diagnóstico correcto del cáncer primario y de esta forma elegir la opción terapéutica subsecuente [44, 49]. Otra forma de disminuir los síntomas compresivos causados por las MP, en pacientes con metástasis diseminadas y una expectativa corta para la supervivencia, es la radiocirugía estereotáctica [50]. Es importante tener en mente que si bien estas dos opciones pueden mejorar la sintomatología, no aumentan la supervivencia, por lo que se considera que el objetivo de estas terapias es mayormente paliativo [44]. Las terapias sistémicas suelen no ser eficaces cuando hay una diseminación difusa de las metástasis junto con MP; sin embargo, aquellos pacientes con involucro pituitario por melanoma, linfoma o leucemia pueden beneficiarse de la quimioterapia o inmunoterapia si se realiza un diagnóstico apropiado [51, 52]. Es en este punto cuando un diagnóstico temprano puede impactar potencialmente los desenlaces y la calidad de vida de las personas afectadas [44].

En dos series de 30 personas, los defectos del campo visual mejoraron en 16 de 21 pacientes (76%) y la cefalea cesó en 15 de 18 (83%); sin embargo, la función endocrina no se reestableció [36, 53]. En cuanto a la radioterapia adyuvante, en un estudio de 2009, se reportó que solo 15 de 18 pacientes (83%) que recibieron “*Gamma knife*” reportaron no presentar nuevos síntomas relacionados con el crecimiento tumoral durante los 3 años de seguimiento [50].

Históricamente, las MP se asocian con enfermedad agresiva, malignidad en estadio final, mal pronóstico y una reducción en la esperanza de vida. En una revisión de la literatura se

determinó que la supervivencia media posterior al diagnóstico de MP fue de 13.6 meses [33]

El pronóstico está relacionado con el estadio y el tipo de cáncer. La causa de muerte suele ser progresión de la malignidad primaria y no estar relacionada directamente con la lesión metastásica [44].

## **II. Planteamiento del problema y justificación**

Las metástasis hipofisarias son raras y su comportamiento puede ser extremadamente heterogéneo, ya que su presentación puede ir desde síntomas inespecíficos como alteraciones visuales, cefalea o malestar general, hasta manifestaciones endocrinológicas como diabetes insípida o hipopituitarismo.

Al ser una entidad infrecuente, existe poca información que permita normar el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. El Instituto, al ser un centro de referencia para este tipo de entidades, es el lugar ideal para obtener esta información y, con ella, tener un mayor conocimiento de su comportamiento, con el fin de realizar un diagnóstico oportuno que permita disminuir la morbilidad asociada.

## **III. Objetivos**

### **III.I Primario:**

1.- Conocer las características epidemiológicas, clínicas, laboratoriales, imagenológicas y de tratamiento de pacientes con diagnóstico de diabetes insípida como consecuencia de metástasis pituitarias a partir de una cohorte de pacientes con diabetes insípida en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

### **III.II: Secundarios:**

2.- Evaluar el resto de los ejes endocrinológicos en aquellos pacientes con diagnóstico de diabetes insípida como consecuencia de metástasis pituitarias dentro de la cohorte de pacientes con diabetes insípida en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

3.- Hacer una revisión de la literatura en las bases de datos Pubmed, Medline, EBSCO, Web of Science, ScienceDirect, Scopus, y OVID comparando nuestros casos con los previamente reportados.

## **IV. Material y métodos**

### **IV.I Diseño del estudio**

Estudio descriptivo, transversal, observacional y retrolectivo.

### **IV.II Recolección de datos**

Se utilizaron los datos de pacientes valorados en la consulta externa, servicio de urgencias u hospitalización del Instituto Nacional de Ciencias Médicas en el periodo de enero de 1995 hasta marzo de 2022 con diagnóstico de diabetes insípida, esto mediante solicitud de lista de registros con dicho diagnóstico en el archivo clínico del hospital.

Se revisaron los expedientes físicos, el archivo electrónico (SoTeCi) y los archivos de laboratorios e imagen (Labsis, Carestream) de los pacientes reportados con diagnóstico de diabetes insípida en el periodo de tiempo estipulado.

Por último, se identificaron aquellos pacientes con diagnóstico de diabetes insípida como consecuencia de metástasis pituitarias y se analizaron sus datos demográficos, clínicos, laboratoriales, imagenológicos y de tratamiento.

#### **IV.III Criterios de inclusión y exclusión**

##### **Criterios de inclusión:**

1. Hombres y mujeres
2. Adultos (edad de 18 o más años)
3. Presencia confirmada mediante histología de una neoplasia primaria
4. Diabetes insípida central por infiltración neoplásica de la glándula hipófisis

##### **Criterios de exclusión:**

1. Participantes con alguna de estas características
  - a. Poliuria no hipotónica
  - b. Causas secundarias de diabetes osmótica
  - c. Diabetes insípida de origen distinto al central
    - i. Diabetes insípida congénita (autosómica dominante o recesiva ligada al X, Síndrome DIDMOAD)
    - ii. Diabetes insípida nefrogénica
    - iii. Diabetes insípida iatrógena
    - iv. Diabetes insípida autoinmune, inflamatoria o infecciosa
    - v. Diabetes insípida relacionada al embarazo
    - vi. Diabetes insípida secundaria a lesión cerebral traumática
    - vii. Diabetes insípida de origen vascular (Síndrome de Sheehan)
2. Embarazo o lactancia



**Criterios de eliminación:** pacientes con información incompleta en expediente físico o expedientes electrónicos.

**Definiciones operacionales:**

Pacientes atendidos en la consulta externa, servicio de urgencias u hospitalización del Instituto Nacional de Ciencias Médicas con diagnóstico de diabetes insípida secundaria a metástasis pituitarias.

Se definió a la diabetes insípida como la presencia clínica de poliuria ( $>50\text{mL/kg}$  en 24h), polidipsia ( $>3$  litros/día) y con una osmolaridad urinaria baja ( $<300$  mOsm/L), que además estos hallazgos no fueran provocados por alguna enfermedad que cause diuresis osmótica (p. ej. Diabetes mellitus). Debido a supervivencia y un pronóstico precario en el contexto de una enfermedad sistémica en estadios avanzados, si no se contaba con prueba de deshidratación, se confirmó la presencia de diabetes insípida central mediante invasión pituitaria por un tumor infiltrante y/o agrandamiento o realce del tallo hipofisario con ausencia de hiperintensidad característica en secuencia T1.

Las metástasis pituitarias se definieron como la presencia en resonancia magnética (o en su defecto, tomografía contrastada) de una masa selar con comportamiento agresivo e involucro de estructuras adyacentes, causante de diabetes insípida, algún dato de deficiencia de ejes hipofisarios y/o neuropatías craneales en el contexto de un diagnóstico oncológico reciente o previamente establecido mediante biopsia tisular.

#### **IV.IV Variables clínicas, laboratoriales y de imagen**

Se recabaron las variables clínicas de laboratorio e imagen del expediente clínico de cada paciente al ingreso a la cohorte de diabetes insípida. Las variables clínicas evaluadas fueron: presencia de síntomas acompañantes (poliuria, polidipsia, cefalea, alteraciones en campimetría, disminución de la agudeza visual), tiempo de evolución entre diagnóstico neoplásico y aparición de diabetes insípida, afección de otros ejes (corticotropo, tirotripo, gonadotropo), tipo de neoplasia maligna, desenlace del paciente (vivo o muerto), causa de muerte en caso de presentarse, tratamiento recibido para neoplasia maligna, tratamiento recibido por afección de ejes hormonales (cabergolina, levotiroxina, hormona del crecimiento, testosterona, estrógenos, hidrocortisona, etc).

Las variables laboratoriales evaluadas fueron: Ejes hormonales completos (hormona del crecimiento, IGF-1, CTH, cortisol am, TSH, T4 total, T4 libre, T3 total, prolactina, FSH, LH, estradiol, testosterona), electrolitos séricos (sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio), osmolaridad sérica, osmolaridad urinaria, densidad urinaria, citometría hemática (hemoglobina, leucocitos, plaquetas), química sanguínea (glucosa, urea, creatinina), pruebas de funcionamiento hepático (AST, ALT, bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, fosfatasa alcalina, albúmina), 25-hidroxi vitamina D.

Las variables imagenológicas evaluadas fueron: Características de la resonancia magnética (presencia de lesión intraselar, lesión hipotalámica, cambios posquirúrgicos inespecíficos, tumor residual, engrosamiento del tallo, pérdida del brillo, silla turca vacía).

#### **IV.V Análisis estadístico**

Se realizó análisis descriptivo con medidas de tendencia central, como son promedio y desviación estándar para variables de distribución normal y mediana con intervalo intercuartilar para las variables de distribución no normal. Se utilizaron gráfico de barras para presentar variables de frecuencia. Se utilizó el programa de Power Point y SPSS v.25.

## V. RESULTADOS

### V.I Características demográficas

La edad promedio de los pacientes con metástasis hipofisaria fue de 55 años $\pm$ 7.16 años, siendo 4 mujeres y 3 hombres. De los 122 pacientes registrados en la cohorte inicial con diagnóstico de diabetes insípida, se encontraron 6 pacientes (4.9%) con el diagnóstico de diabetes insípida secundaria a metástasis en hipófisis. De estos 6 pacientes, uno tenía antecedente de carcinoma ductal infiltrante de mama, otro antecedente de cáncer de pulmón de células pequeñas, cuatro con diagnóstico de linfoma, de los cuáles 1 es del tipo linfoma de Hodgkin (LH) y 3 del tipo linfoma no Hodgkin (LNH), todos ellos del subtipo difuso de células grandes B (DLBCL por sus siglas en inglés) (Tabla 2)

**Tabla 2.** Características demográficas de los 6 pacientes con diabetes insípida secundaria a metástasis pituitarias

	Sexo	Edad (años)	Neoplasia primaria
Caso 1	Mujer	57	Carcinoma ductal infiltrante de mama
Caso 2	Mujer	56	Cáncer pulmonar de células pequeñas
Caso 3	Hombre	50	Linfoma de Hodgkin con celularidad mixta
Caso 4	Mujer	60	Linfoma difuso de células grandes B
Caso 5	Hombre	44	Linfoma difuso de células grandes B
Caso 6	Mujer	64	Linfoma difuso de células grandes B

## **V.II Características clínicas**

Para una completa y correcta descripción de las características clínicas (antecedentes, modo de presentación, tiempo entre detección del cáncer y diagnóstico de la diabetes insípida), laboratoriales e imagenológicas, se presentan una breve descripción de cada uno de los casos estudiados, dividiéndolos en tumores primarios sólidos (2 casos) y linfomas hipofisarios (4 casos)

## **V.III Tumores sólidos**

### **Caso 1**

Mujer de 57 años con antecedente de carcinoma ductal infiltrante de mama (diagnóstico a los 42 años) para el cual recibió tratamiento con mastectomía radical, quimioterapia neoadyuvante y adyuvante no especificada, además de radioterapia. Posterior a ello continuó solamente en vigilancia. Acudió a valoración médica externa por presentar pérdida de peso no intencionada de 10 kg, poliuria, polidipsia (4 litros al día), anorexia y linfadenopatías. Se realizó estudios que reportaron hipernatremia con osmolaridad urinaria baja (no contamos con reporte de laboratorios), por lo que se integró diagnóstico de diabetes insípida, se inició manejo con desmopresina intranasal. Adicional a esto en radiografía de tórax se reportó con infiltrado reticular a nivel pulmonar, por lo anterior, fue enviada al Instituto para abordaje diagnóstico. Se realizó TC de cráneo y tórax con reporte de múltiples lesiones óseas con patrón permeativo e imágenes osteolíticas en base de cráneo, bóveda craneal, esqueleto axial y esqueleto apendicular. Parénquima pulmonar con múltiples micronódulos, engrosamiento

del intersticio y en lóbulo superior izquierdo patrón con morfología en panal de abeja. Hígado con múltiples imágenes hipodensas con realce periférico central sugerentes de metástasis, además de una imagen similar en el polo superior del riñón izquierdo. Se realizó biopsia ganglionar con reporte histopatológico de carcinoma ductal infiltrante, confirmándose recaída de la enfermedad. Posterior a ello, la paciente perdió seguimiento en el Instituto. No fue posible realizar resonancia magnética (RM); sin embargo, por imagen sugerente de infiltración a nivel de base de cráneo, además de iniciar con síntomas de diabetes insípida al momento de diagnosticar la recaída del cáncer de mama, se estableció que la diabetes insípida tenía un origen metastásico.

## **Caso 2**

Mujer de 56 años con antecedentes médicos de hipertensión arterial sistémica, dislipidemia mixta e intolerancia a los carbohidratos. Se presentó al Instituto con historia de 4 meses con astenia, adinamia, pérdida no intencionada de 18 kg y adenopatías axilares e inguinales, posteriormente se agregó bradipsiquia, bradilalia, mareo, somnolencia, vómito disdiadococinesia, ataxia y nódulos eritematosos menores de 1 cm, móviles, dolorosos y pétreos en piel cabelluda y región cervical. Como abordaje de síndrome cerebeloso se solicitó RM que reportó lesiones intracraneales bilaterales, de predominio en fosa posterior, corticales y profundas con reforzamiento homogéneo tras la administración de contraste, sugerentes de depósitos secundarios. Como parte del abordaje de síndrome consuntivo en TC de tórax se reportó presencia de dos tumoraciones espiculadas en ápice de pulmón derecho de 12x10 mm y 12x8 mm con ganglios mediastinales, además de neoformaciones subcutáneas en cuello, tórax, abdomen y glúteos. Se realizó biopsia de lesión subcutánea con

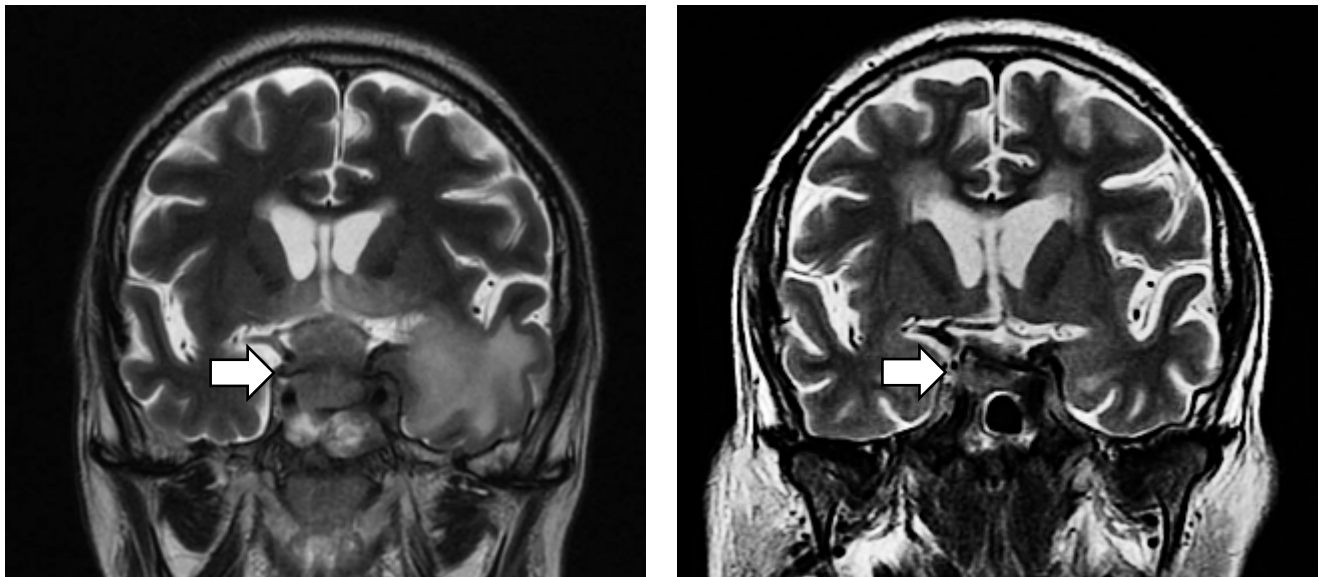
reporte de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas metastásico con cromogranina, sinaptofisina y CK7 positivos. Por lesiones pulmonares y hallazgos se integró diagnóstico de cáncer pulmonar de células pequeñas metastásico a piel y SNC. Durante seguimiento se detectó poliuria, además de hipernatremia (150 mEq/L), osmolaridad sérica elevada (312 mOsm/kg), densidad urinaria baja (1.005 g/mL) y osmolaridad urinaria baja (250 mOsm/kg) por lo que se integró diagnóstico de diabetes insípida y se inició tratamiento con desmopresina vía oral. Del resto de ejes hipofisarios solo se consideró pertinente la toma de prolactina, la cual se encontró levemente elevada en 36.38 ng/mL. Posterior a ello, la paciente fue trasladada a otro centro hospitalario para recibir tratamiento y perdió seguimiento.

#### **V.IV Linfomas**

##### **Caso 3**

Hombre de 50 años, fue admitido en nuestra institución por presentar cefalea, alucinaciones visuales y auditivas, parálisis facial izquierda, astenia, adinamia, anorexia, diaforesis nocturna, fiebre intermitente y pérdida de peso no intencionada de 15 kg. En el examen físico se palpó adenopatía en cuello, la cual se confirmó mediante una tomografía, en la que además se encontraron múltiples adenopatías supra e infra diafragmáticas. Se realizó RM de cráneo que reportó una lesión tumoral con infiltración pituitaria, invasión bilateral de senos cavernosos y extensión a la cisterna supraselar y la región hipotalámica. Se realizó biopsia del ganglio cervical con reporte histopatológico de linfoma de Hodgkin con celularidad mixta. Durante la hospitalización se documentó hipernatremia (158 mEq/L), osmolaridad sérica elevada (310 mOsm/kg), densidad urinaria baja (1.001 g/mL) y una osmolaridad

urinaria baja (321 mOsm/kg) integrándose el diagnóstico de diabetes insípida (Tabla 3). Después de la evaluación de los ejes hipofisarios se encontró con hipotiroidismo, hipogonadismo, cortisol sérico matutino bajo e hiperprolactinemia leve. Se inició tratamiento con desmopresina intranasal, levotiroxina e hidrocortisona. Se realizó biopsia transesfenoidal que confirmó la infiltración pituitaria por linfoma de Hodgkin (CD15+, CD30+, LMP1+, PAX5+, ALK-, CD20-). Se administraron diez sesiones de radioterapia de 30 Gy, sin complicaciones. Se inició quimioterapia con ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina); después de cuatro ciclos, una nueva resonancia magnética de cráneo mostró una respuesta completa sin remanente tumoral a ese nivel (Figura 2). Sin embargo, en tomografía por emisión de positrones (PET) se encontró con progresión de la enfermedad a nivel sistémico por lo que se inició un nuevo esquema de quimioterapia con gemcitabina, dexametasona y cisplatino (GDP), lamentablemente el paciente falleció al poco tiempo.



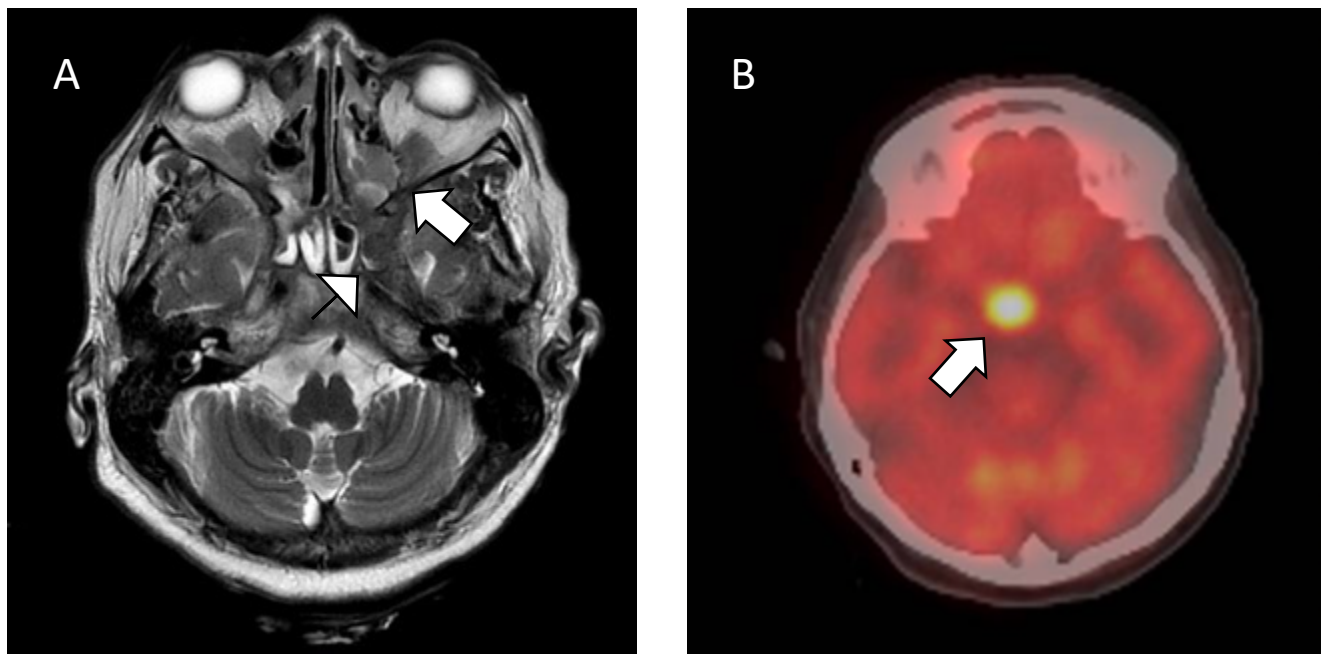
**Figura 2.** Resonancia magnética del caso 3, corte coronal en secuencia T2 que muestra el volumen tumoral antes (izquierda, flecha blanca) y después (derecha, flecha blanca) de la quimioterapia.



#### Caso 4

Mujer de 60 años que se presentó al Instituto con una historia de 12 meses de cefalea holocraneana, somnolencia, sed excesiva con ingesta de hasta 5 litros al día, náusea y vómito. Buscó atención debido a pérdida total de visión del ojo derecho y disminución de la agudeza visual del izquierdo. En la evaluación inicial se encontró con hipernatremia (185 mEq/L), osmolaridad sérica alta (374 mOsm/kg), densidad urinaria baja (1.005 g/mL) y osmolaridad urinaria baja (172 mOsm/kg). La resonancia magnética (RM) reportó infiltración hipotalámica y de la base de cráneo con extensión intra-orbitaria (Figura 3). Con lo anterior, se diagnosticó diabetes insípida y se inició tratamiento con desmopresina oral. Se evaluaron el resto de los ejes endocrinológicos donde se documentó hipotiroidismo, hipogonadismo e hipocortisolismo, además de hiperprolactinemia moderada (Tabla 3). Se empezó sustitución hormonal con levotiroxina e hidrocortisona.

Se realizó una tomografía por emisión de positrones (PET) que mostró unas lesiones hipermetabólicas con metabolismo difuso (SUVmax 9.2) a nivel hipotalámico y en tejido intra-orbitario de forma bilateral con adenopatías cervicales y a nivel de la cadena iliaca externa. Se realizó biopsia de ganglio inguinal con reporte histopatológico de linfoma difuso de células grandes B (CD20+, CD3-, Cyclin D1-, BCL2+ and a Ki-67 index less than 10%). El paciente falleció por complicaciones asociadas a la quimioterapia semanas después.

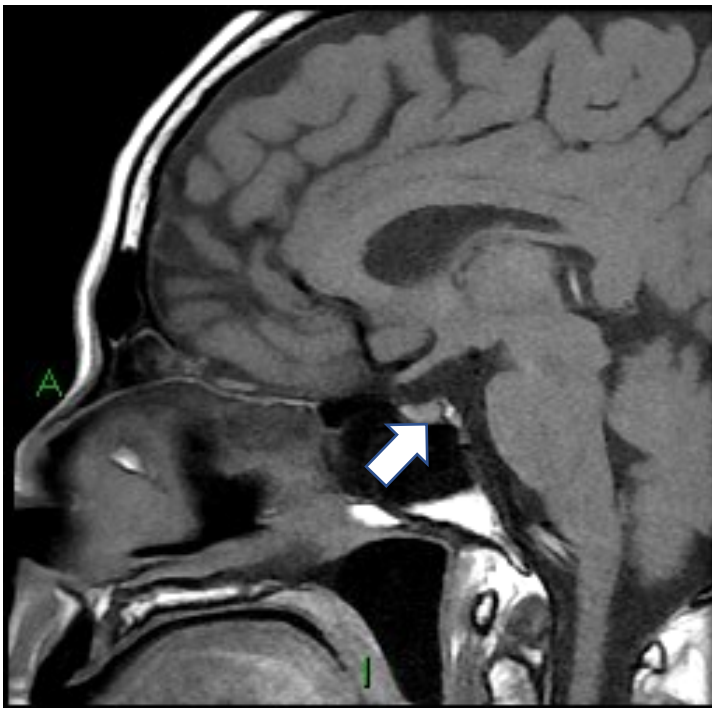


**Figura 3.** (A) Resonancia magnética del caso 4 que muestra infiltración del linfoma no-Hodgkin en región hipotalámica y base del cráneo (cabeza de flecha) con extensión intra-orbitaria (flecha) (B) PET/CT con F-FDG que muestra un lesión hipermetabólica a nivel hipotalámico

### Caso 5

Hombre de 44 años con antecedente de VIH, infección crónica por hepatitis B y un Linfoma difuso de células grandes B (CD20+, CD3-, CD 10+ >30%, BCL6-, MUM1- <20%, CD30-, CD138-, LMP1-, HHV8-, BCL2+ >30%, KI-67 60%). Recibió quimioterapia con DA-EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab) y posteriormente rituximab, metotrexato y citarabina. Después de 10 meses, comenzó con cefalea difusa y convulsiones tónico clónico generalizadas. Por lo anterior se ingresó al paciente a hospitalización, donde se documentó la presencia de poliuria (~5 litros por día) y polidipsia, junto con hipernatremia (158 mEq/L), osmolaridad sérica elevada (325 mOsmo/kg), densidad urinaria baja (1.003 g/mL) y una osmolaridad urinaria de 204

mOsm/kg, conformando así la presencia de diabetes insípida. La resonancia magnética reportó ausencia de la señal normal de la neurohipófisis en la secuencia T1, sin lesiones focales a nivel pituitario, pero con infiltración tumoral a nivel intra-axial, supratentorial e infratentorial con realce leptomenígeo (Figura 4). La evaluación de la hipófisis anterior demostró la presencia de hipotiroidismo central e insuficiencia suprarrenal (Tabla 3). Se inició tratamiento con desmopresina intranasal, levotiroxina e hidrocortisona. Debido a que el cuadro clínico de la recurrencia del linfoma comenzó junto con el hipopituitarismo y la diabetes insípida, se atribuyó a infiltración hipofisaria. Durante la hospitalización tuvo empeoramiento de la función neurológica, se documentó síndrome de Parinaud, síndrome piramidal derecho incompleto y síndrome cerebeloso vermiano rostral. Debido a la progresión de la enfermedad y la infiltración a nivel de sistema nervioso central, el paciente optó por no continuar con el tratamiento específico para la neoplasia y se comenzaron cuidados paliativos, falleciendo un mes después.



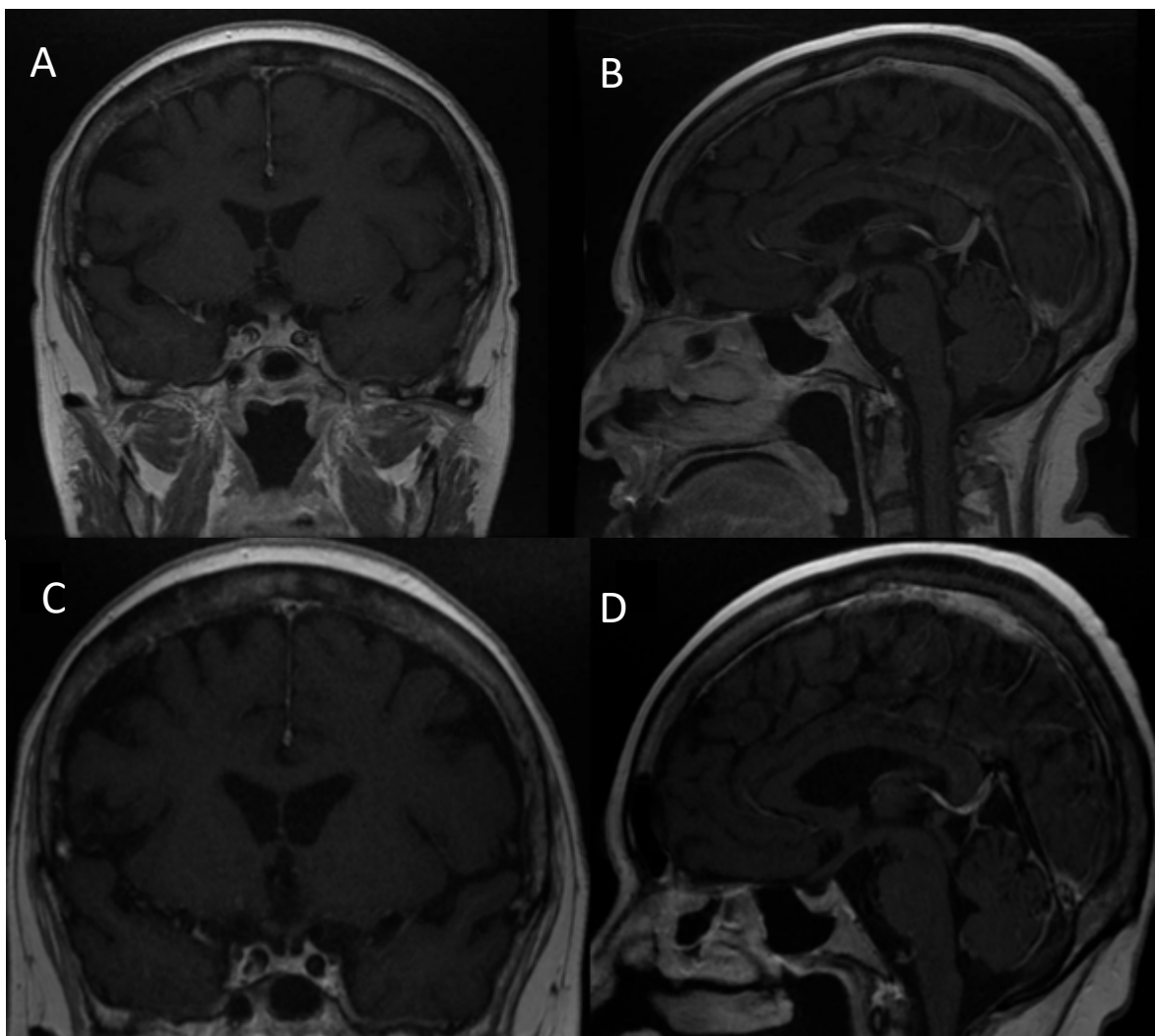
**Figura 4.** Resonancia magnética del caso 5 que muestra ausencia de la hiperintensidad pituitaria característica en la secuencia T1.

## Caso 6

Mujer de 64 años con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 y diagnóstico reciente de linfoma difuso de células grandes B (CD 20+) mediante biopsia gástrica por el antecedente de dispepsia, náusea, vómito e incremento de la sed. Dos semanas posteriores a la administración de primer ciclo de quimioterapia con R-CHOP presentó bacteriemia, por lo que fue hospitalizado en nuestra institución. La paciente presentó poliuria y polidipsia (~5 litros por día) en asociación con hipernatremia (153 mEq/L), osmolaridad sérica levemente elevada (299 mOsm/kg), densidad urinaria baja (1.003 g/mL) y osmolaridad urinaria baja (84 mOsm/kg). Se realizó un test de deprivación de agua donde se encontró: sodio sérico inicial de 142 mEq/L y una osmolaridad urinaria calculada en 35 mOsm/kg. Durante la fase de deshidratación, el sodio sérico aumentó a 153 mEq/L con poliuria persistente y una reducción en el peso mayor a 3%, posteriormente se administró 0.1 mg IV de desmopresina, donde se documentó un aumento en la osmolaridad urinaria hasta 490 mOsm/L y normalización de los niveles de sodio. Con lo anterior, se confirmó el diagnóstico de diabetes insípida central. Otros resultados laboratoriales detectaron hiperprolactinemia y se integraron los diagnósticos de hipotiroidismo, hipogonadismo e insuficiencia suprarrenal, para este último se realizó una prueba de estimulación con 1 µg de cosintropina con cortisol sérico de 4.4 µg/dL y liberación máxima de cortisol de 14 µg/dL (esperada >18 µg/dL) (Tabla 3).

La RM mostró un reforzamiento homogéneo de la hipófisis en la secuencia T1 con presencia de tallo hipofisario engrosado (3.9 mm), infiltración del quiasma óptico y el hipotálamo. El paciente continuó manejo con R-CHOP y metotrexato intratecal, mostrando reducción del

engrosamiento del tallo en RM (figura 5); sin embargo, el paciente falleció debido a choque séptico.



**Figura 5.** Resonancia magnética del caso 6 en cortes coronal (A) y sagital (B) que muestran reforzamiento homogéneo de la hipófisis y reducción importante de su tamaño y tallo hipofisario engrosado. Posterior a la quimioterapia los cortes coronales (C) y sagitales (D) muestran ausencia de reforzamiento y normalización del tamaño infundibular.

**Tabla 3.** Evaluación de los ejes endocrinológicos en los pacientes con linfomas hipofisarios

Variable	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Valores normales
<b>FSH (IU/L)</b>	0.6	0.9	7.4	1.34	1.27 - 19.26
<b>LH (IU/L)</b>	0.2	0.1	5.6	0.21	1.24 - 8.62
<b>T4 libre (ng/dL)</b>	0.4	0.6	0.5	0.52	0.63 - 1.34
<b>TSH (<math>\mu</math>U/mL)</b>	11.6	0.05	0.5	3	0.03 - 5.00
<b>Cortisol (<math>\mu</math>g/dL)</b>	0.8	4.0	4.1	11.6	6.7 - 22.6
<b>ACTH (pg/mL)</b>	-	10	23	-	10 - 100
<b>Prolactina (ng/mL)</b>	71	138	-	78	3.9 - 2.5
<b>Hormona del crecimiento (ng/mL)</b>	0.48	0.17	-	-	0 - 13
<b>IGF-1 (ng/mL)</b>	49	54	83	-	44 - 241
<b>Testosterona (ng/mL)</b>	<0.1	-	-	-	1.75 - 7.81

ACTH = hormona adrenocorticotrópica; FSH = hormona folículo-estimulante; LH = hormona luteinizante; T4 = tiroxina; TSH = thyroid- hormona estimulante de tirodies; IGF-1 = Factor de crecimiento simiar a insulina 1

## **VI. DISCUSIÓN Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

La infiltración neoplásica de la glándula pituitaria es extremadamente rara. La presentación clínica de esta entidad puede ser heterogénea y, usualmente, los casos afectados tienen un pobre pronóstico [33]. Es por ello que es importante realizar un diagnóstico oportuno con la finalidad de identificar y tratar esos casos. En esta revisión se reúne información importante sobre 6 casos conformados de infiltración pituitaria de origen neoplásico.

De forma interesante, en esta serie de casos, la etiología de las neoplasias que infiltraban la hipófisis difirió con las reportadas en la literatura, ya que, comúnmente se describe que los sitios primarios más comunes que metastatizan a la glándula pituitaria son de mama y pulmón. Aquí, el cáncer más prevalente fue el linfoma difuso de células grandes b (una variedad de linfoma no Hodgkin) con el 50% de los casos; además de este, también se encontró un caso de linfoma de Hodgkin con celularidad mixta, por lo que estas neoplasias hematológicas, en su conjunto, nos dan una prevalencia del 66.6%. Una prevalencia alta de linfomas, solo se ha registrado en una pequeña serie de casos del 2018, donde se encontró en el 33.3% (2 pacientes), teniendo la misma prevalencia que el cáncer de mama que también tuvo un 33.3% (2 pacientes) [33]

## **VI.I Infiltración hipofisaria por tumores sólidos**

Los dos casos de infiltración pituitaria por tumores sólidos fueron por un carcinoma ductal infiltrante de mama y un carcinoma de células pequeñas de pulmón, en mujeres de 57 y 56 años respectivamente.

En cuanto al caso de metástasis pituitaria por cáncer de mama se presentó como una recaída después de 15 años de remisión, debutando con diabetes insípida y pérdida de peso, además de contar con una TAC de cráneo sugerente de infiltración a nivel de sistema nervioso central. Debido a que la aparición de diabetes insípida y la evidencia de recaída neoplásica coincidieron en temporalidad se asumió que la DI era secundaria a la infiltración hipofisaria posterior.

Desafortunadamente la paciente no continuó en nuestra institución, no fue posible completar el abordaje para determinar si existía alguna alteración en el resto de los ejes hipofisarios, ni tampoco realizar resonancia magnética y desconocemos el desenlace.

En cuanto al caso de metástasis pituitaria por cáncer de pulmón la paciente debutó con alteraciones neurológicas, nódulos subcutáneos, adenomegalias y diabetes insípida sin ninguna otra manifestación clínica sugerente de panhipopituitarismo, solamente destacó hiperprolactinemia leve por efecto de compresión de tallo. En la resonancia magnética de cráneo se observó infiltración en fosa posterior y base de cráneo, sugerente de depósitos secundarios, no contamos con cortes finos a nivel hipofisario. Para cuestiones de tratamiento fue trasladado a otro centro hospitalario por lo que no se cuenta con más información del caso.



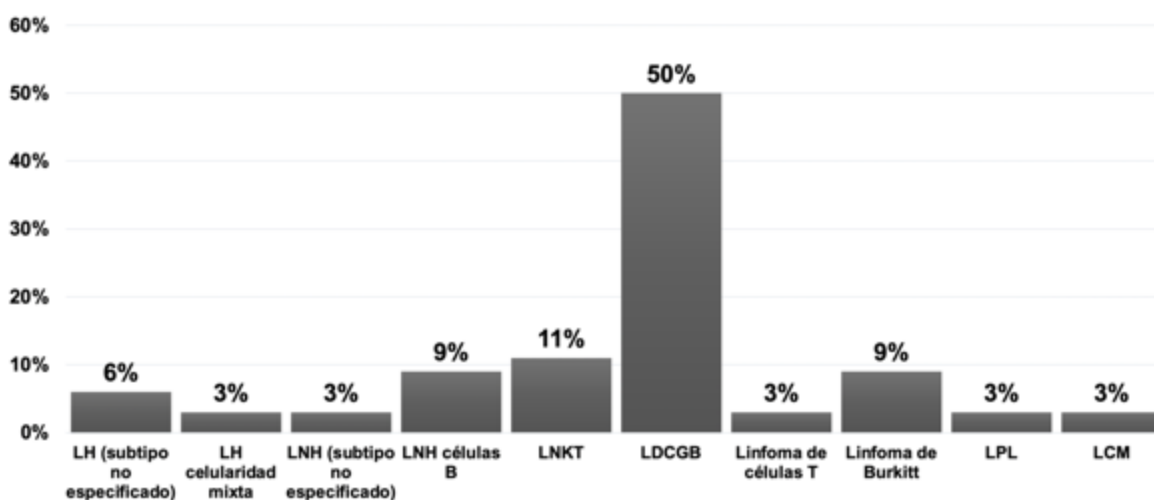
## VI.II Infiltración hipofisaria por linfomas

La infiltración a la glándula pituitaria, salvo en una serie publicada [33], es de las causas más raras de infiltración pituitaria neoplásica [54]. La información de linfomas metastásicos a la hipófisis suele ser obtenida de reportes de caso individuales (Tabla 4) [52, 54-80]. En esta tesis reunimos la información de 4 casos confirmados de infiltración pituitaria por linfomas, para nuestro conocimiento, la serie más grande conocida hasta la fecha. Además de esto, realizamos una búsqueda en la literatura, donde se encontró y resumió 30 casos reportados previamente [52, 54-80]. Estos casos fueron identificados realizando una búsqueda exhaustiva de todos los casos reportados en las bases de datos Pubmed, Medline, EBSCO, Web of Science, ScienceDirect, Scopus y OVID. Los términos utilizados para la búsqueda fueron “*pituitary & lymphoma & metastases*” y “*pituitary & lymphoma & infiltration*” entre los años 1975 y 2022 (Tabla 4). En total, se encontraron 30 pacientes con infiltración pituitaria por linfoma.

En nuestra serie de linfomas con metástasis hipofisarias encontramos una edad promedio de 54.5 años (con desviación estándar de 9.14 años), la cual es similar a la reportada en los casos de la literatura de 53.53 años (desviación estándar de 17.11 años). En cuanto al sexo, la relación de hombre:mujer en nuestros casos fue de 1:1, contrario a lo visto en la literatura, donde dos tercios de los casos son hombres.

En cuanto al tipo de linfoma, tres de los cuatro casos del Instituto corresponden a linfomas no-Hodgkin, todos ellos de la variedad difuso de células grandes B y el restante es un linfoma de Hodgkin variedad celularidad mixta. Al analizar los casos reportados hasta ahora en la

literatura, sorprende lo poco común que los linfomas de Hodgkin tienden a metastatizar a la hipófisis, con solo dos casos documentados previamente [56, 61], equivalentes al 6.6% del total; el 93.4% restante corresponden a linfomas no Hodgkin (tabla 4). Al igual que en lo observado por nosotros, el subtipo más prevalente es el LNH difuso de células grandes B con el 50% del total de los LNH reportados [52, 62, 65-67, 71-73, 75-79], el cual es una neoplasia agresiva que comúnmente metastatiza al sistema nervioso central; sin embargo, menos del 1% de los casos corresponden a infiltración pituitaria [81]. En la figura 6 se muestran todos los subtipos de linfoma con metástasis hipofisarias encontrados tanto en la literatura como en nuestra serie de casos.



LH: Linfoma de Hodgkin, LNH: Linfoma no Hodgkin, LNKT: Linfoma de células NK-/T, LDCGB: Linfoma difuso de células grandes B, LPL: Linfoma linfoplasmocítico, LCM: Linfoma de células del manto

**Figura 6.** Porcentaje de los tipos histológicos de linfoma encontrados en los 30 casos de la literatura y en nuestros 4 casos (n=34).

En muchas de las ocasiones, la diabetes insípida suele presentarse al momento del diagnóstico del linfoma, en nuestros casos reportados, 3 de los 4 (75%) debutaron con esta manifestación, por otro lado, en la literatura se encontró hasta en el 56% (17 casos) [52, 55,

57, 62, 65, 67, 69-71, 73, 75-78, 80]. Otro escenario posible es que aparezca como parte de una recaída de la neoplasia, en nuestra serie de casos solamente fue así en uno de los pacientes; sin embargo, en los previamente reportados la prevalencia se eleva hasta un 20% (6 pacientes) [54, 56, 61, 66, 74, 79]. Otro escenario que no fue encontrado por nosotros, pero que es común en los reportes de caso, es que se presente meses después de la realización del diagnóstico del linfoma, esto se vio en el 23% de las ocasiones (7 pacientes) [58-60, 63, 64, 68, 72].

Previamente, la invasión del lóbulo posterior de la hipófisis fue reportado como el sitio más común de infiltración neoplásica a nivel hipofisario [39] y, como consecuencia, la diabetes insípida se consideró la alteración endocrinológica característica de las metástasis pituitarias [37]; sin embargo, en estudio más recientes se ha reportado que el hipopituitarismo es mucho más prevalente de lo previamente reconocido [35, 38-43]. Al tomar en cuenta nuestros casos y los reportados en la literatura, podemos concluir que la infiltración hipofisaria por linfoma es más frecuente al lóbulo anterior (16 pacientes, 47%) que al posterior (8 pacientes, 23.56%). Interesantemente, existe un grupo que presentó involucro de ambos lóbulos (10 pacientes, 29.41%) (tabla 4). Esta diferencia podría ser atribuida a que la ruta principal de metástasis por linfoma puede no ser hematógona [35]. El hipotiroidismo central (67%, n=21) fue la deficiencia hormonal más frecuente, seguida de la insuficiencia suprarrenal (55.88%, n=19) y diabetes insípida (52.94%, n=18). La hiperprolactinemia, presente en 13 pacientes (38.23%), puede ser atribuida a compresión del tallo hipofisario.

Las manifestaciones clínicas no endocrinológicas fueron fiebre, pérdida de peso, fatiga, cefalea y defectos de la vía visual (síndromes relacionados con nervios craneales o compresión del quiasma óptico) (Tabla 4).

No existen hallazgos radiológicos específicos de infiltración hipofisiaria por linfoma, pero en la literatura el resultado reportado con mayor frecuencia es un realce homogéneo isoíntenso después de la administración de gadolinio en las imágenes ponderadas en T1 e iso a hipointenso en las imágenes ponderadas en T2 [72]. En nuestra serie de casos logramos observar imágenes compatibles con infiltración selar e hipotalámica, adicionalmente en el caso 5 se reportó ausencia de la hiperintensidad del lóbulo pituitario posterior en secuencias T1 simples. Los hallazgos radiológicos adicionales se describen en la tabla 3.

Es importante destacar que en pacientes con diagnóstico de linfoma confirmado acompañado de panhipopituitarismo o diabetes insípida de nuevo inicio, y una resonancia magnética altamente sugerente de infiltración hipofisiaria rara vez es necesaria una biopsia selar [82]. La respuesta terapéutica puede ser confirmatoria ya que generalmente la reducción del volumen del tumor hipofisario es rápida después de la quimioterapia sistémica, lo cual no es común en ninguna otra enfermedad hipofisaria como adenomas, apoplejía o hipofisitis, además, dado que la supervivencia suele ser corta y las condiciones clínicas del paciente pueden ser malas, es posible que no sea obligatoria una cirugía transesfenoidal.

De los casos revisados incluyendo los nuestros encontramos 10 casos (29.41%) con confirmación histopatológica de linfoma hipofisario.

Por lo general, cuando la hipófisis ya está afectada por infiltración de linfoma el pronóstico es malo [35]; sin embargo, se encontró una recuperación endocrina completa en 4 pacientes (12%) después del tratamiento, y se observó una regresión del tumor en la resonancia magnética en el 20% de los pacientes (n=7). La mortalidad se reportó en 44% de los 34 pacientes (n = 15).

**Tabla 4. Revisión bibliográfica de casos previamente reportados (n=30)**

No.	Referencia / Año	Edad / Sexo	Tipo de linfoma	Características clínicas	Características endocrinológicas	IP como PI	Hallazgos en resonancia magnética	BP	Tratamiento	Seguimiento
1	Bunick/ 1978 (7)	47/H	Linfoma de Hodgkin	Dolor de cabeza, diplopía, pérdida de audición, libido baja, letargo	HT, IA	N/Rp	Ninguno <b>Radiografía de cráneo-</b> destrucción del suelo de la silla turca	Sí	MOPP Radioterapia	No reportado
2	Leedman/1989 (8)	19/H	Linfoma de células NK-/T	Poliuria/polidipsia Fiebre	DI	Sí	Ninguno <b>TAC-TPS</b>	No	Prednisolona Ciclofosfamida	Murió 18m después del diagnóstico
3	Jonkoff/ 1993 (9)	65/H	Linfoma no Hodgkin	Parálisis oculomotora Diplopía/Ptosis Masa escrotal, Fatiga	HT, IA, HG	No	Tumor hipofisario alrededor de las arterias carótidas y el seno cavernoso	No	CHOP, IMTX	RC Persiste el hipopituitarismo
4	Ramsahoye/ 1996 (10)	56/M	Linfoma de células NK-/T	WL, Fiebre, Sed, Dermatitis	HP, DI	No	ANSPP	No	MACOP-B	Murió de neumonía a los 18m
5	Bushunow/ 1996 (11)	50/H	Linfoma de células NK-/T	Dermatitis, fiebre, debilidad, dolor lumbar	DI	No	Ninguno <b>TAC-TPS, silla vacía</b>	No	CHOP	RC 6 años después del tratamiento
6	Ashgibi/ 1997 (12)	33/H	Linfoma de Hodgkin	Fiebre parálisis del nervio III	AI	No/Rp	Lesión con realzada en la silla turca	Sí	TSS, RT, mitoxantrona, vinblastina, CCNU	RC por 62m
7	Li/ 1998 (13)	77/H	LNH difuso de células grandes B	Debilidad, Confusión, Poliuria	HT, IA	Sí	Masa pituitaria	No	Sin tratamiento	Murió 9 semanas después del diagnóstico.
8	Merlo/ 1999 (14)	64/H	LNH de células B	Dolor abdominal Polidipsia/Poliuria	DI	No	DEPG	No	COP-BLAM PRO-MACE	RMRI
9	Breidert/ 2000 (15)	37/H	LNH de células B	Dolor facial, Poliuria	DI	No	TPS	No	CHOP, IMTX	RC, RE
10	Mathiasen/ 2000 (16)	65/H	LNH difuso de células grandes B	Disminución de la libido, fatiga, debilidad, disnea	HP, HT, IA, HG	Sí	DEPG	Sí	CHOP-Bleo	No reportado
11	Buchler/ 2002 (17)	69/M	LNH difuso de células grandes B	Debilidad, Fiebre, LE, Poliuria/Polidipsia, Anasarca	HP, HT, IA, HG	No/Rp	DEPG	No	VNCOP-B CHOP	RC después del segundo ciclo de CHOP
12	Ogilvie/ 2005 (18)	59/H	LNH difuso de células grandes B	Cefalea, Ptosis, Fotofobia	HT, IA, HG	Sí	Masa leptomenígea	No	CHOP, IMTX	RC por 18 m Hipopituitarismo
13	Ogilvie/ 2005 (18)	53/H	LNH difuso de células grandes B	Poliuria, LE, Cefalea, Sudores nocturnos	HG, DI	Sí	ANSPP	No	CHOP, IMTX, RT	Perdió seguimiento
14	Jain/ 2008 (19)	41/H	Linfoma de células T	Fiebre, Cefalea, Pérdida visual, Poliuria	HP, HT	No	Masa selar y supraselar	Sí	Quimioterapia no específica, RT	Murió 1.5 años después del diagnóstico
15	Tamer/ 2009 (20)	70/M	LNH de células B	Dolor de cabeza, Fatiga, Diplopía/Ptosis	HP, HG, DI	Sí	Masa selar	Sí	Sin tratamiento	Murió después de la biopsia
16	Kenchaiyah/ 2011 (21)	65/M	LNH difuso de células grandes B	Letargo, pérdida de apetito, edema	HP, HT, IA, HG	Sí	Ninguno <b>PET exploración-afectación de la hipófisis</b>	No	6 ciclos de R-CHOP	RC, Urgencias
17	Tan/ 2013 (6)	57/H	Linfoma de Burkitt	Fiebre, Dolor abdominal, Poliuria/polidipsia	HP, HG, DI	No/Rp	ANSPP y TPS	Sí	mHiperCVAD	Tratamiento incompleto DSS
18	Yang/ 2013 (4)	20/H	Linfoma linfoplasmocitario	Fiebre, LE, Poliuria/polidipsia	DI	Sí	Lesiones nodulares en hipotálamo ANSPP	No	CHOP Radioterapia craneal	Respuesta incompleta RMRI
19	Yang/ 2013 (4)	26/H	Linfoma de Burkitt	Poliuria/polidipsia	DI	Sí	ANSPP y TPS	No	EPOCH	RMRI
20	Foo/ 2014 (22)	39/M	Linfoma de Burkitt	Diplopía dolorosa, Ptosis, Vómitos, LE, Cefalea	HP, HT, IA, HG	Sí	DEPG, COC, Paredes laterales engrosadas de ambos senos cavernosos	No	Quimioterapia basada en metotrexato	Tratamiento incompleto DSS
21	Valeros/ 2014 (23)	69/H	LNH difuso de células grandes B	Mareo, LE, Estrabismo, Fiebre, Hipotensión postural	HT, IA, HG	Sí	Hipodensidades en la hipófisis	No	R-CHOP, IMTX	DSS después de dos ciclos de CTX
22	Koiso/ 2014 (24)	78/M	LNH difuso de células grandes B	Diplopía, Ptosis, Dolor de espalda, Fiebre	DI	No	Masa selar que se extiende al seno esfenoidal y cavernoso	Sí	R-THP-CVP	RC 4 años después del diagnóstico
23	Kumabe/ 2015 (25)	72/M	LNH difuso de células grandes B	Anasarca	HT, HG	Sí	Edema de la glándula pituitaria	No	MTX, VCR, IFO, dexametasona, CHOP	RC, RE
24	Wang/ 2016 (26)	70/M	Linfoma de células del manto	Visión borrosa, dolor de cabeza, parálisis 6to par craneal	HT	No/Rp	Lesión con realce en el espacio selar y supraselar, COC	Sí	Dosis altas de esteroide	RMRI a 3 y 6m
25	Ravnik/ 2016 (27)	60/H	LNH difuso de células grandes B	Fatiga, WL, sudor nocturnos, dolor abdominal, vómito	HT, AI, HG, DI	Sí	Masa selar y supraselar y COC	Sí	Sin tratamiento oncológico especificado	RMRI a los tres años
26	Stegink/ 2019 (29)	39/H	LNH difuso de células grandes B	Sangrado gastrointestinal masivo, Poliuria	HT, IA, DI	Sí	TPS	No	R-CHOP	Sin respuesta al tratamiento
27	Jaiswal/ 2019 (30)	42/M	LNH difuso de células grandes B	Amenorrea, cefalea, reducción del campo visual, fatiga, WL, dolor en las extremidades	PH	Sí	Masa selar y supraselar. Infiltración en el hipotálamo	No	Sin quimioterapia especificada	Murió 2m después del inicio de CTX
28	Zahedi/ 2020 (31)	64/M	LNH de células B	Diplopía, cefalea, proptosis, debilidad, LE	HT, IA DI central parcial	Sí	Realce selar y supraselar, TPS	No	CHOP	RC, RE
29	Vega-Cano/ 2020 (32)	69/H	LNH difuso de células grandes B	Debilidad, hipercalcemia, hipoglicemia	HT, AI, DI	No/Rp	TPS y DEPG	No	Sin tratamiento	Murió cinco días después del diagnóstico
30	Pineda-Galindo/ 2020 (33)	31/H	Linfoma de células NK-/T	Dolor de cabeza, fiebre mononeuropatía craneal múltiple	HP, HT, AI	Sí	Hiperintensidad hipofisaria, engrosamiento meníngeo, sinusitis esfenoidal	No	R-CHOP	Murió 10m después del diagnóstico

Pérdida de peso: WL, Hipotroidismo: HT, Insuficiencia suprarrenal: AI, Hipogonadismo: HG, Diabetes insipida: DI, Hiperprolactinemia: HP, Panhipopituitarismo: PH, PI como IP: Presentación inicial como afectación hipofisaria, Recaida: Rp, Ausencia de señal normal desde posterior pituitaria: ANSPP, tallo pituitario engrosado: TPS, agrandamiento difuso de la glándula pituitaria: DEPG, quiasma óptico: OC, compresión del COC, Biopsia pituitaria: BP, Cirugía transesfenoidal: TSS, Metotrexato intratecal: IMTX, CCNU: Lomustine, CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina (adriamicina), vincristina (oncovin), prednisolona. Bleo: bleomicina, COP-BLAM: ciclofosfamida, vincristina, prednisolona, bleomicina, adriamicina, procarbazona. EPOCH: etoposido, prednisona, vincristina (Oncovin), ciclofosfamida y doxorubicina. MACOP-B: metotrexato, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y bleomicina. mHiperCVAD: dosis alta de ciclofosfamida fraccionada, vincristina, doxorubicina y dexametasona. MOPP: mecloretamina, vincristina (Oncovin), procarbazona y prednisona. LNH: linfoma no Hodgkin. PRO-MACE: prednisona, metotrexato, doxorubicina, ciclofosfamida y epipodofilotoxina VP-16. R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, clorhidrato de hidroxiaurorubicina (clorhidrato de doxorubicina), vincristina (Oncovin) y prednisona. R-THP-CVP: rituximab, pirarubicina, doxorubicina, clorhidrato, hidrato de ciclofosfamida, sulfato de vindesina y prednisolona. VNCOP-B: etoposido, mitoxantrona, ciclofosfamida, vincristina, prednisolona, bleomicina, Metotrexato: MTX, Vincristina: VCR, IFO: ifosfamida: IFO, Respuesta completa: RC, Recuperación endocrinológica: RE, Reducción en MRI: RMRI, Muerte de shock séptico: DSS

## VII. CONCLUSIONES

La infiltración neoplásica de la glándula hipófisis es extremadamente rara. Se presentaron seis casos de infiltración pituitaria secundario a una neoplasia primaria. Contrario a lo reportado en la literatura, las neoplasias sólidas de mama y pulmón no fueron la causa más frecuente en nuestra población (2 casos). Interesantemente, en estas solamente se encontró afección de hipófisis posterior manifestada como diabetes insípida, sin ningún otro eje hipofisario afectado.

Por otra parte, destacó la presencia de linfomas como causa de las metástasis (4 casos), esto puede ser explicado porque nuestro Instituto es un centro de referencia para cánceres hematológicos. Además, se realizó un análisis de la literatura donde se resumió la información de los 30 casos de infiltración hipofisaria por linfomas reportados hasta el día de hoy. La diabetes insípida, el hipotiroidismo central y la insuficiencia suprarrenal central fueron las manifestaciones endocrinológicas más comúnmente presentadas en este subgrupo. La presentación clínica puede ser heterogénea, por lo que los estudios hormonales, las imágenes, pero principalmente la respuesta terapéutica, son importantes para confirmar el diagnóstico. La biopsia de la hipófisis rara vez es necesaria, ya que los pacientes tienen una supervivencia y un pronóstico precarios en el contexto de una enfermedad sistémica en estadio avanzado.

## VIII. Referencias

- 1.- Robertson GL. Diabetes insipidus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995;24(3):549-572.
- 2.- Tomkins M, Lawless S, Martin-Grace J, Sherlock M, Thompson CJ. Diagnosis and Management of Central Diabetes Insipidus in Adults [published online ahead of print, 2022 Jun 30]. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;dgac381. doi:10.1210/clinem/dgac381
- 3.- Verbalis JG. Acquired forms of central diabetes insipidus: Mechanisms of disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(5):101449. doi:10.1016/j.beem.2020.101449
- 4.- Christ-Crain M, Bichet DG, Fenske WK, et al. Diabetes insipidus. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):54. Published 2019 Aug 8. doi:10.1038/s41572-019-0103-2
- 5.- Marques P, Gunawardana K, Grossman A. Transient diabetes insipidus in pregnancy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2015;2015:150078. doi:10.1530/EDM-15-0078
- 6.- Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, et al. Diabetes insipidus--diagnosis and management. *Horm Res Paediatr.* 2012;77(2):69-84. doi:10.1159/000336333
- 7.- Verbalis JG. Acquired forms of central diabetes insipidus: Mechanisms of disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(5):101449. doi:10.1016/j.beem.2020.101449

8.- Root AW, Martinez CR, Muroff LR. Subhypothalamic high-intensity signals identified by magnetic resonance imaging in children with idiopathic anterior hypopituitarism. Evidence suggestive of an 'ectopic' posterior pituitary gland. *Am J Dis Child*. 1989;143(3):366-367. doi:10.1001/archpedi.1989.02150150124031

9.- Heinbecker P, White HL. Hypothalamico-hypophyseal system and its relation to water balance in the dog. *Am J Physiol* 1941;133:582e93.

10.- Crowley RK, Sherlock M, Agha A, Smith D, Thompson CJ. Clinical insights into adipsic diabetes insipidus: a large case series. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(4):475-482. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02754.x

11.- Buggy J, Johnson AK. Preoptic-hypothalamic periventricular lesions: thirst deficits and hypernatremia. *Am J Physiol*. 1977;233(1):R44-R52. doi:10.1152/ajpregu.1977.233.1.R44

12.- Thrasher TN, Keil LC, Ramsay DJ. Lesions of the organum vasculosum of the lamina terminalis (OVLT) attenuate osmotically-induced drinking and vasopressin secretion in the dog. *Endocrinology*. 1982;110(5):1837-1839. doi:10.1210/endo-110-5-1837

13.- Matsuda T, Hiyama TY, Niimura F, et al. Distinct neural mechanisms for the control of thirst and salt appetite in the subfornical organ [published correction appears in *Nat Neurosci*. 2017 May 25;20(6):896]. *Nat Neurosci*. 2017;20(2):230-241. doi:10.1038/nn.4463



- 14.- Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Diabetes Insipidus: An Update. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Sep 2020;49(3):517-531. doi:10.1016/j.ecl.2020.05.012
- 15.- McKenna K, Thompson C. Osmoregulation in clinical disorders of thirst appreciation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49(2):139-152.
- 16.- Mercier-Guidez E, Loas G. Polydipsia and water intoxication in 353 psychiatric inpatients: an epidemiological and psychopathological study. *Eur Psychiatry*. 2000;15(5):306-311. doi:10.1016/s0924-9338(00)00399-0
- 17.- Garrahy A, Moran C, Thompson CJ. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. *Clinical Endocrinology*. 2019;90:23 - 30.
- 18.- Refardt J, Christ-Crain M. Copeptin-based diagnosis of diabetes insipidus. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20237. Published 2020 May 6. doi:10.4414/smw.2020.20237
- 19.- Ranieri M, Di Mise A, Tamma G, Valenti G. Vasopressin-aquaporin-2 pathway: recent advances in understanding water balance disorders. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-149. Published 2019 Feb 4. doi:10.12688/f1000research.16654.1
- 20.- Hannon MJ, Orr C, Moran C, et al. Anterior hypopituitarism is rare and autoimmune disease is common in adults with idiopathic central diabetes insipidus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. May 2012;76(5):725-8. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04270.x

- 21.- Miller M, Dalakos T, Moses AM, Fellerman H, Streeten DH. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med.* Nov 1970;73(5):721-9. doi:10.7326/0003-4819-73-5-721
- 22.- Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem.* 2006;52(1):112-119. doi:10.1373/clinchem.2005.060038
- 23.- Mark L, Pech P, Daniels D, et al. The pituitary fossa: a correlative anatomic and MR study. *Radiology.* 1984;153(2):453-457.
- 24.- Kurokawa H, Fujisawa I, Nakano Y, et al. Posterior lobe of the pituitary gland: correlation between signal intensity on T1-weighted MR images and vasopressin concentration. *Radiology.* 1998;207(1):79-83. doi:10.1148/radiology.207.1.9530302
- 25.- Moses AM, Clayton B, Hochhauser L. Use of T1-weighted MR imaging to differentiate between primary polydipsia and central diabetes insipidus. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1992;13(5):1273-1277.
- 26.- Côté M, Salzman KL, Sorour M, Couldwell WT. Normal dimensions of the posterior pituitary bright spot on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg.* 2014;120(2):357-362. doi:10.3171/2013.11.JNS131320

- 27.- Fenske W, Refardt J, Chifu I, et al. A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. *N Engl J Med*. 2018;379(5):428-439. doi:10.1056/NEJMoa1803760
- 28.- Bonneville JF. Imagerie des hypophysites [MRI of hypophysitis]. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(2):76-77. doi:10.1016/j.ando.2012.03.029
- 29.- Leger, J., Velasquez, A., Garel, C., Hassan, M. & Czernichow, P. Thickened pituitary stalk on magnetic resonance imaging in children with central diabetes insipidus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 1954–1960 (1999).
- 30.- Verbalis, J. G. in *Brenner and Rector's The Kidney* 9th edn (eds Maarten, T. et al.) 552–569 (Saunders, Philadelphia, 2011).
- 31.- Oiso Y, Robertson GL, Nørgaard JP, Juul KV. Clinical review: Treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):3958-3967. doi:10.1210/jc.2013-2326
- 32.- Chiang MF, Brock M, Patt S. Pituitary metastases. *Neurochirurgia (Stuttg)*. 1990;33(4):127-131. doi:10.1055/s-2008-1053571
- 33.- Javanbakht A, D'Apuzzo M, Badie B, Salehian B. Pituitary metastasis: a rare condition [published online ahead of print, 2018 Aug 23]. *Endocr Connect*. 2018;7(10):1049-1057. doi:10.1530/EC-18-0338

34.- Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1633-1641. doi:10.1210/jc.2011-0168

35.- Komninou J, Vlassopoulou V, Protopapa D, 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

36 Zoli M, Mazzatenta D, Faustini-Fustini M, Pasquini E, Frank G. Pituitary metastases: role of surgery. *World Neurosurg.* 2013;79(2):327-330. doi:10.1016/j.wneu.2012.03.018

37.- Tears RJ, Silverman EM. Clinicopathologic review of 88 cases of carcinoma metastatic to the pituitary gland. *Cancer.* 1975;36(1):216-220. doi:10.1002/1097-0142(197507)36:1<216::aid-cnrcr2820360123>3.0.co;2-e

38.- Max MB, Deck MD, Rottenberg DA. Pituitary metastasis: incidence in cancer patients and clinical differentiation from pituitary adenoma. *Neurology.* 1981;31(8):998-1002. doi:10.1212/wnl.31.8.998

39.- McCormick PC, Post KD, Kandji AD, Hays AP. Metastatic carcinoma to the pituitary gland. *Br J Neurosurg.* 1989;3(1):71-79. doi:10.3109/02688698909001028

40.- Lau G, Tan SY, Chiang G, Poh WT. Bronchioloalveolar carcinoma with metastasis to the pituitary gland: a case report. *J Clin Pathol.* 1998;51(12):931-934. doi:10.1136/jcp.51.12.931

41.- 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(1):159-168. doi:10.1007/s11102-014-0552-2

42.- Habu M, Tokimura H, Hirano H, et al. Pituitary metastases: current practice in Japan. *J Neurosurg.* 2015;123(4):998-1007. doi:10.3171/2014.12.JNS14870

43.- 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(8):3379-3388. doi:10.1210/jc.2019-00012

44.- Shimon I. Metastatic Spread to the Pituitary. *Neuroendocrinology.* 2020;110(9-10):805-808. doi:10.1159/000506810

45.- Lithgow K, Siqueira I, Senthil L, et al. Pituitary metastases: presentation and outcomes from a pituitary center over the last decade. *Pituitary.* 2020;23(3):258-265. doi:10.1007/s11102-020-01034-2

46.- Branch CL Jr, Laws ER Jr. Metastatic tumors of the sella turcica masquerading as primary pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65(3):469-474.

doi:10.1210/jcem-65-3-469

47.- Magnoli F, Finzi G, Riva C, Capella C. Renal cell carcinoma metastatic to a pituitary FSH/ LH adenoma: case report and review of the literature. *Ultrastruct Pathol.* 2014 Dec;38(6): 430–7.

48.- Abe T, Matsumoto K, Iida M, Hayashi M, Sanno N, Osamura RY. Malignant carcinoid tumor of the anterior mediastinum metastasis to a prolactin-secreting pituitary adenoma: a case report. *Surg Neurol.* 1997 Oct;48(4):389– 94.

49.- Goulart CR, Upadhyay S, Ditzel Filho LFS, et al. Newly Diagnosed Sellar Tumors in Patients with Cancer: A Diagnostic Challenge and Management Dilemma. *World Neurosurg.* 2017;106:254-265. doi:10.1016/j.wneu.2017.06.139

50.- Kano H, Niranjana A, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for pituitary metastases. *Surg Neurol.* 2009;72(3):248-256. doi:10.1016/j.surneu.2008.06.003

51.- McCutcheon IE, Waguespack SG, Fuller GN, Couldwell WT. Metastatic melanoma to the pituitary gland. *Can J Neurol Sci.* 2007;34(3):322-327. doi:10.1017/s0317167100006752

52.- Kenchaiah M, Hyer SL. Diffuse large B-cell non Hodgkin's lymphoma in a 65-year-old woman presenting with hypopituitarism and recovering after chemotherapy: a case report. *J Med Case Rep.* 2011;5:498. Published 2011 Oct 4. doi:10.1186/1752-1947-5-498

53.- Morita A, Meyer FB, Laws ER Jr. Symptomatic pituitary metastases. *J Neurosurg.* 1998;89(1):69–73.

54.- Tan MJ, Aguinaldo TF. Metastatic Burkitt's lymphoma presenting as diabetes insipidus. *Endocr Pract.* 2013;19(4):e102-e104. doi:10.4158/EP12438.CR

55.- 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(5):1643-1648. doi:10.3892/ol.2013.1266

56.- Bunick EM, Hirsh LF, Rose LI. Panhypopituitarism resulting from Hodgkin's disease of the nasopharynx. *Cancer.* 1978;41(3):1134-1136. doi:10.1002/1097-0142(197803)41:3<1134::aid-cncr2820410349>3.0.co;2-#

57.- Leedman PJ, Matz LR, Pullan P. Endocrine dysfunction in lymphomatoid granulomatosis. *Aust N Z J Med.* 1989;19(2):97-102. doi:10.1111/j.1445-5994.1989.tb00212.x

58.- Jonkhoff AR, Huijgens PC, Schreuder WO, Teule GJ, Heimans JJ. Hypophyseal non-Hodgkin's lymphoma presenting with clinical panhypopituitarism successfully treated with chemotherapy. *J Neurooncol.* 1993;17(2):155-158. doi:10.1007/BF01050217

- 59.- Ramsahoye BH, Griffiths DF, Whittaker JA. Angiocentric T-cell lymphoma associated with diabetes insipidus. *Eur J Haematol.* 1996;56(1-2):100-103. doi:10.1111/j.1600-0609.1996.tb00308.x
- 60.- Bushunow PW, Casas V, Duggan DB. Lymphomatoid granulomatosis causing central diabetes insipidus: case report and review of the literature. *Cancer Invest.* 1996;14(2):112-119. doi:10.3109/07357909609018886
- 61.- Ashigbi MY, Venkatraj U, Agarwal V, Bello J, Wiernik PH. Intracranial Hodgkin's disease in two patients with familial Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol.* 1997;28(4):255-258. doi:10.1002/(sici)1096-911x(199704)28:4<255::aid mpo3>3.0.co;2-h
- 62.- Li JK, Chow CC, Yeung VT, Ko GT, Cockram CS. Adrenal and hypophyseal non-Hodgkin's lymphoma presenting with panhypopituitarism. *Int J Clin Pract.* 1998;52(7):513-514.
- 63.- Merlo EM, Maiolo A, Brocchieri A, Tua A, Grignani G. Hypophyseal non-Hodgkin's lymphoma presenting with diabetes insipidus: a case report. *J Neurooncol.* 1999;42(1):69-72. doi:10.1023/a:1006180909837
- 64.- Breidert M, Schimmelpfennig C, Kittner T, Helwig A, Ehninger G. Diabetes insipidus in a patient with a highly malignant B-cell lymphoma and stomatitis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000;108(1):54-58. doi:10.1055/s-0032-1329216



- 65.- Mathiasen RA, Jarrahy R, Cha ST, et al. Pituitary lymphoma: a case report and literature review. *Pituitary*. 2000;2(4):283-287. doi:10.1023/a:1009969417380
- 66.- Büchler T, Ferra C, Virgili N, Montanya E, Grañena A. A relapsed non-Hodgkin lymphoma presenting as panhypopituitarism successfully treated by chemotherapy. *J Neurooncol*. 2002;59(1):35-38. doi:10.1023/a:1016366913110
- 67.- Megan Ogilvie C, Payne S, Evanson J, Lister TA, Grossman AB. Lymphoma metastasizing to the pituitary: an unusual presentation of a treatable disease. *Pituitary*. 2005;8(2):139-146. doi:10.1007/s11102-005-4535-1
- 68.- Jain D, Sharma MC, Sarkar C, et al. Pituitary gland involvement by a gamma delta hepatosplenic lymphoma, a mimicker of pituitary adenoma: report of a rare case. *J Neurooncol*. 2008;88(2):237-241. doi:10.1007/s11060-008-9561-1
- 69.- Tamer G, Kartal I, Aral F. Pituitary infiltration by non-Hodgkin's lymphoma: a case report. *J Med Case Rep*. 2009;3:9293. Published 2009 Nov 24. doi:10.1186/1752-1947-3-9293
- 70.- Foo SH, Sobah SA. Burkitt's lymphoma presenting with hypopituitarism: a case report and review of literature. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2014;2014:140029. doi:10.1530/EDM-14-0029

- 71.- Valeros KA, Khoo E. Anterior panhypopituitarism in diffuse large B-cell stage IV lymphoma. *J Clin Neurosci*. 2014;21(8):1464-1466. doi:10.1016/j.jocn.2013.10.042
- 72.- Koiso T, Akutsu H, Takano S, et al. Malignant lymphoma in the parasellar region. *Case Rep Med*. 2014;2014:747280. doi:10.1155/2014/747280
- 73.- Kumabe A, Kenzaka T, Nishimura Y, Aikawa M, Mori M, Matsumura M. A rare case of anasarca caused by infiltration of the pituitary gland by diffuse large B-cell lymphoma. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:10. Published 2015 Mar 25. doi:10.1186/s12902-015-0007-4
- 74.- Wang A, Carberry N, Solli E, Kleinman G, Tandon A. Metastatic Mantle Cell Lymphoma to the Pituitary Gland: Case Report and Literature Review. *Case Rep Oncol*. 2016;9(1):25-32. Published 2016 Jan 13. doi:10.1159/000443682
- 75.- Ravnik J, Smigoc T, Bunc G, et al. Hypophyseal metastases: A report of three cases and literature review. *Neurol Neurochir Pol*. 2016;50(6):511-516. doi:10.1016/j.pjnns.2016.08.007
- 76.- Stegink JA, Sehgal V, Konig M. A unique case of central hypopituitarism and central diabetes insipidus caused by diffuse large B-cell lymphoma. *AACE Clin Case Rep*. 2019;5(1):e22-e26. Published 2019 Jan 30. doi:10.4158/ACCR-2018-0142

77.- Jaiswal PA, Nair P, Jacob PM, Abraham M, Gohil J. Metastatic pituitary lymphoma: Report and literature review. *Neurol India*. 2019;67(3):911-915. doi:10.4103/0028-3886.263197

78.- Zahedi M, Hizomi Arani R, Tohidi M, Haghighi S, Mehrpour M, Hadaegh F. Nasopharyngeal B-cell lymphoma with pan-hypopituitarism and oculomotor nerve palsy: a case report and review of the literature. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):163. Published 2020 Nov 3. doi:10.1186/s12902-020-00644-y

79.- Vega-Cano S, Cordero-Vázquez E, Mestre-Torres J. Hypoglycemia as an onset form of hypophysial infiltration by lymphoma. Hipoglucemia como forma de presentación de infiltración hipofisaria por un linfoma. *Med Clin (Barc)*. 2021;156(7):362-363. doi:10.1016/j.medcli.2020.01.040

80.- Pineda-Galindo LF, Carreño-Pérez P, Leal-Alegre G, Vásquez-Jiménez CE, García-Aguilar BS. Panhypopituitarism and cranial mononeuropathy, manifestation of NK/T lymphoma that imitates meningeal tuberculosis. Panhipopituitarismo y mononeuropatía craneal, manifestación de linfoma NK/T que imita tuberculosis meníngea. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58(4):522-527. doi:10.24875/RMIMSS.M20000079

81.- Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(2):146-171. doi:10.1016/j.critrevonc.2012.12.009

82.- León-Suárez A, Roldán-Sarmiento P, Gómez-Sámano MA, et al. Infundibulo-hypophysitis-like radiological image in a patient with pituitary infiltration of a diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016;2016:16-0103. doi:10.1530/EDM-16-0103

---