

Originales

BEXAROTENE-INDUCED ENDOCRINE-METABOLIC ALTERATIONS IN THE TREATMENT OF CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMA

Introduction: Bexarotene, a synthetic retinoid receptor X (RXR)-selective ligand recently approved for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), often produces two complications: central hypothyroidism and hypertriglyceridemia. The aim of this study was to analyze the effects of bexarotene on thyroid hormones and plasma lipids in a small group of patients with CTCL treated with this drug.

Patients and method: We assessed a cohort of 6 patients (2 women and 4 men) who were in different stages of the disease and resistant to at least one previous systemic treatment. The patients received bexarotene at a dose of 300 mg/m². Levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (LT4), cholesterol, and triglycerides were evaluated at baseline and at weeks 4 and 8. In patients who suspended treatment, these levels were evaluated 4 weeks after treatment was stopped.

Results: Pretreatment thyroid function was normal in four out of the 6 patients and was unknown in one; subclinical autoimmune hypothyroidism had previously been diagnosed in the remaining patient. After 4 weeks of treatment, TSH and LT4 were reduced in all patients, and thyroid hormone replacement therapy was required in 4. Plasma cholesterol and/or triglyceride levels were increased in all patients, and additional treatment with statins or fenofibrate was required. In patients who discontinued bexarotene treatment, thyroid hormone and lipid levels returned to baseline values.

Conclusions: Bexarotene treatment in patients with CTCL produces endocrine-metabolic alterations such as central hypothyroidism and mixed dyslipidemia, which usually require treatment with additional doses of levothyroxine and lipid-lowering agents. These changes are reversible after discontinuing the drug.

Key words: Bexarotene. Cutaneous T-cell lymphoma. Central hypothyroidism. Hypertriglyceridemia.

Alteraciones endocrino-metabólicas inducidas por bexaroteno en el tratamiento del linfoma cutáneo de células T

AMPARO MARCO, CRISTINA FAMILIAR, JULIA SASTRE, BÁRBARA CÁNOVAS, ALMUDENA VICENTE Y JOSÉ LÓPEZ

Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Toledo. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

Introducción: La utilización de bexaroteno, agonista selectivo del receptor de retinoide X (RXR), en pacientes con linfoma cutáneo de células T (CTLC), ha puesto de manifiesto la aparición de dos complicaciones frecuentes, como son el hipotiroidismo central y la hipertrigliceridemia. Nos proponemos comprobar las repercusiones en las hormonas tiroideas y los lípidos plasmáticos en un pequeño grupo de pacientes con CTLC tratados con bexaroteno.

Pacientes y método: Presentamos a 6 pacientes (2 mujeres, 4 varones) con CTLC, en distintos estadios de la enfermedad y resistentes por lo menos a un tratamiento sistémico previo, que recibieron tratamiento con bexaroteno a dosis de 300 mg/m². Se evaluó la TSH basal y la T4 libre y los lípidos plasmáticos (colesterol y triglicéridos) al inicio del tratamiento, a las 4 y las 8 semanas y, en los pacientes en que se suspendió el tratamiento, 4 semanas después de finalizado.

Resultados: En 4 de 6 pacientes, la función tiroidea antes del tratamiento con bexaroteno era normal, en un paciente se desconocía y otro había sido diagnosticado previamente de hipotiroidismo primario autoinmunitario subclínico. A las 4 semanas de iniciado el tratamiento, todos mostraron una disminución de las concentraciones de tiroxina (TSH) y tiroxina (LT4), y 4 precisaron tratamiento con dosis sustitutivas de levotiroxina. Todos los pacientes presentaron elevaciones en las concentraciones plasmáticas de colesterol y/o triglicéridos que requirieron tratamiento con estatinas o fenofibrato. En aquellos en que se suspendió el bexaroteno, las hormonas tiroideas y los lípidos retornaron a cifras similares a las basales.

Conclusiones: El tratamiento con bexaroteno en pacientes con CTLC induce la aparición de alteraciones endocrino-metabólicas, como hipotiroidismo central y dislipemia mixta, que requieren tratamiento con dosis sustitutivas de levotiroxina y fármacos hipolipemiantes en la mayoría de las ocasiones. Dichas alteraciones son reversibles tras la suspensión del fármaco.

Palabras clave: Bexaroteno. Linfoma cutáneo de células T. Hipotiroidismo central. Hipertrigliceridemia.

Correspondencia: Dr. A. Marco Martínez.
Ctra. del Plantío, 110, 1.º B. 28220 Majadahonda. Madrid. España.
Correo electrónico: amparo.marco@terra.es

Manuscrito recibido el 15-7-2005 y aceptado para su publicación el 16-1-2006.

INTRODUCCIÓN

El bexaroteno es una nueva clase de ácido retinoico, denominado rexinoide porque es el primer agonista selectivo para el receptor de retinoide X (RXR) que se estudia en el ser humano¹. Los ácidos retinoicos desempeñan un papel importante en la fisiología celular y son esenciales para el desarrollo embrionario porque regulan la organogénesis, la homeostasis orgánica y el crecimiento celular. Estos compuestos se unen a uno o varios receptores retinoides nucleares y los activan para modular la expresión génica. Hay 2 clases conocidas de receptores de retinoides, los receptores del ácido retinoico (RAR) y los receptores de retinoide X (RXR). Dentro de cada clase se distinguen 3 subtipos: α , β , y γ ¹. Los RXR tienen unas características únicas entre los receptores hormonales nucleares (RAR, receptor de vitamina D, receptor de hormona tiroidea y receptor activado de proliferador de peroxisomas), por cuanto puede formar dímeros con cualquiera de los otros receptores hormonales nucleares. Cuando esto ocurre, el heterodímero se une al ADN y afecta a la función de los genes posteriores a los elementos de respuesta del ácido retinoico¹.

Los rexinoides afectan a las células tumorales al inhibir la proliferación, inducir una diferenciación terminal y fomentar la apoptosis, y el bexaroteno ha sido autorizado para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T (CTLC) en pacientes rebeldes a, por lo menos, un tratamiento sistémico previo^{2,3}. Se ha evaluado también el posible uso del fármaco en los tumores sólidos (cáncer de mama y el carcinoma pulmonar no microcítico)^{1,4}. Los ensayos clínicos demuestran que con frecuencia el bexaroteno induce dos alteraciones endocrino-metabólicas reversibles tras la suspensión del fármaco: hipotiroidismo central (caracterizado por concentraciones bajas de tirotropina [TSH] y levotiroxina [LT4]), que en la mayoría de las ocasiones obliga a añadir tratamiento sustitutivo con levotiroxina por los síntomas y signos de deficiencia hormonal, e hipotrigliceridemia, que suele requerir tratamiento con estatinas o fibratos¹.

Presentamos a 6 pacientes, diagnosticados de CTLC en distintos estadios de la enfermedad, que recibieron tratamiento con bexaroteno a dosis de 300 mg/m² y

sufrieron un hipotiroidismo central reversible. En todos los pacientes se objetivó además una elevación de los lípidos, especialmente de los triglicéridos plasmáticos, que precisaron tratamiento con fármacos hipolipemiantes.

En este trabajo se realiza una revisión de lo publicado sobre las complicaciones endocrino-metabólicas asociadas a la utilización de bexaroteno y sus posibles mecanismos de aparición y se aportan recomendaciones para su abordaje con el fin de optimizar la utilización del bexaroteno en el CTLC y quizá como futuro tratamiento del cáncer de pulmón y de mama.

PACIENTES Y MÉTODO

Presentamos a 6 pacientes diagnosticados de CTLC en diferentes estadios de la enfermedad, 4 varones y 2 mujeres, de $59,5 \pm 16,7$ años de edad (media $\pm$ desviación estándar [DE]) y un índice de masa corporal (IMC) de $26,81 \pm 3,1$ (tabla 1).

Todos los pacientes habían recibido diferentes tratamientos como interferón (IFN), psoralenos con ultravioleta (PUVA), baño de electrones y mostaza nitrogenada (BCNU), y ante la ausencia de respuesta terapéutica, se decidió iniciar tratamiento con bexaroteno a dosis de 300 mg/m²/día. Se evaluó la función tiroidea (TSH y LT4), la bioquímica hepática y los lípidos plasmáticos (colesterol y triglicéridos) en situación basal, a las 4 y las 8 semanas de iniciado el tratamiento, y en aquellos pacientes a quienes se suspendió el tratamiento, 4 semanas después de finalizado. Se solicitó la determinación de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPO) al inicio del tratamiento con bexaroteno.

Se determinaron los valores de TSH y LT4 por quimioluminiscencia y los valores de colesterol y triglicéridos por método enzimático colorimétrico de química líquida. Las variables se expresan como media $\pm$ DE.

RESULTADOS

En 4 de los 6 pacientes, la función tiroidea antes del tratamiento era normal, en uno de ellos se desconocía y otro había sido diagnosticado de hipotiroidismo subclínico de origen autoinmunitario. Las medias de TSH y LT4 antes de iniciar el tratamiento fueron $2,23 \pm 2,4$ μ U/ml (valores normales [VN], 0,5-4) y $1,06 \pm 0,2$ ng/100 ml (VN, 0,8-2), respectivamente. A las 4 se-

TABLA 1. Características de los pacientes con linfoma cutáneo de células T (CTLC) que recibieron tratamiento con bexaroteno

Paciente	Sexo	Edad	IMC	Estadio	Tratamiento previo	TPO
1	Varón	65	27,34	IA	PUVA, IFN, BCNU	Negativos
2	Varón	68	29,41	IIA	PUVA, IFN, corticoides	Negativos
3	Varón	76	27,23	IIB	PUVA, IFN, baño de electrones	Negativos
4	Varón	70	30,05	IA	PUVA, IFN, BCNU	Negativos
5	Mujer	45	25,45	IIA	PUVA, IFN, BCNU	Positivos
6	Mujer	33	21,36	IVA	PUVA, IFN, corticoides	Negativos

BCNU: mostaza nitrogenada tóxica; IFN: interferón alfa; IMC: índice de masa corporal; PUVA: psoralenos + ultravioleta A; TPO: anticuerpos antiperoxidasa tiroidea.

manas de iniciado el tratamiento con bexaroteno, todos los pacientes mostraron una disminución de TSH y LT4, con medias de $0,44 \pm 1,0$ μ U/ml y $0,73 \pm 0,3$ ng/100 ml, respectivamente; 5 pacientes presentaron cifras de TSH por debajo del rango de normalidad para nuestro laboratorio y 4, valores de LT4 por debajo de la normalidad a las 4 semanas; otro (paciente 2) lo hizo a las 8 semanas. En la paciente con hipotiroidismo subclínico, aunque la TSH se redujo, no llegó a estar por debajo de los valores de referencia para nuestro laboratorio; sin embargo, sí se demostró una hipotiroxinemia franca. En 4 casos se decidió iniciar tratamiento con LT4 a dosis iniciales de 50-100 μ g/día según la presencia de síntomas de hipotiroidismo (los síntomas que referían principalmente los pacientes eran astenia, somnolencia y sequedad de la piel) y en los valores de LT4 (tabla 2). Las dosis de LT4 se ajustaron en función de las cifras alcanzadas durante la evolución, y la dosis máxima utilizada fue 125 μ g/día.

En todos los casos se observó una elevación de los lípidos plasmáticos, especialmente los triglicéridos, que requirieron tratamiento con fármacos hipolipemiantes (el paciente 1 estaba previamente diagnosticado de dislipemia y recibía tratamiento con 10 mg de atorvastatina). Las medias basales de colesterol y triglicéridos fueron $184,8 \pm 24,3$ mg/dl (valores de consenso [VC], < 200 mg/dl) y $137,2 \pm 57,8$ mg/dl (VC,

< 150), y a las 4 semanas de iniciado el tratamiento, $288,40 \pm 117,2$ mg/dl y $403,67 \pm 279$ mg/dl, respectivamente (tabla 3). A pesar de la utilización de estatinas y/o fibratos, sólo en 1 paciente se consiguieron los objetivos de control con las dosis utilizadas.

Los pacientes 1 y 4 suspendieron el tratamiento por falta de respuesta terapéutica al bexaroteno y el paciente 2, por la persistencia de hipertrigliceridemia a pesar de encontrarse en tratamiento combinado con estatinas y fibratos; en estos casos los valores de las hormonas tiroideas se normalizaron a las 4 semanas y los triglicéridos retornaron a cifras similares a las basales. Las lesiones cutáneas de la paciente con enfermedad tiroidea autoinmunitaria empeoraron a los 8 meses, por lo que se añadió interferón, 4 semanas después la TSH volvió a elevarse hasta cifras de hipotiroidismo primario subclínico y se decidió aumentar la dosis de levotiroxina a 125 μ g/día. En ninguno de los casos se produjo una elevación patológica de las transaminasas hepáticas. En el momento actual, 3 pacientes mantienen tratamiento con bexaroteno.

DISCUSIÓN

La reciente introducción del bexaroteno para el tratamiento del CTLCL y el número relativamente peque-

TABLA 2. Modificación de las hormonas tiroideas durante el tratamiento con bexaroteno

Paciente	Pretratamiento TSH μ U/ml T4 libre ng/100 ml	4 semanas TSH μ U/ml T4 libre ng/100 ml	8 semanas TSH μ U/ml T4 libre ng/100 ml	Postratamiento TSH μ U/ml T4 libre ng/100 ml	Síntomas	Tratamiento sustitutivo Levotiroxina μ g/día*
1	1,45 1,3	0,05 0,4	0,07 0,5	0,85 1,2	No	No
2	1,84 1,1	0,02 1	0,49 0,7	1,93 0,9	Intolerancia frío Piel seca	50
3	0,73 1	0,01 0,8	0,01 0,9	Sigue	No	50
4	Desconocido	0,08 0,7	0,03 0,7	1,88 0,8	Astenia Intolerancia frío	No
5	6,46 0,9	2,47 0,3	1,14 0,6	Sigue	Astenia	50-75
6	0,68 1	0,01 0,6	0,01 1	Sigue	No	100

*Iniciado durante el tratamiento con bexaroteno.

TABLA 3. Modificación de los parámetros lipídicos durante el tratamiento con bexaroteno

Paciente	Pretratamiento Colesterol, mg/dl Triglicéridos, mg/dl	4 semanas Colesterol, mg/dl Triglicéridos, mg/dl	8 semanas Colesterol, mg/dl Triglicéridos, mg/dl	Postratamiento Colesterol, mg/dl triglicéridos mg/dl	Tratamiento hipolipemiente iniciado durante el tratamiento con bexaroteno
1	200 215	460 967	308 305	208 84	Atorvastatina 20 mg
2	206 177	284 293	267 721	145 198	Simvastatina 20 mg Fenofibrato 200 mg
3	193 88	188 286	186 133	Sigue	Fenofibrato 200 mg
4	—	—	—	—	No
5	180 81	312 220	341 128	145 Sigue	Atorvastatina 20 mg
6	145 125	174 344	134 172	Sigue	Simvastatina 20 mg

ño de pacientes tratados son causa del escaso conocimiento de los trastornos asociados a la utilización de este fármaco. Al revisar los ensayos clínicos y los trabajos publicados que utilizan bexaroteno, observamos que con frecuencia puede producir hipotiroidismo central y alteración de la concentración plasmática de lípidos. Los 6 pacientes de nuestra serie, tras recibir tratamiento con bexaroteno para el CTLC, presentaron una reducción de la TSH (5 de ellos con cifras de LT4 por debajo de la normalidad para nuestro laboratorio), y 4 de ellos precisaron tratamiento sustitutivo con levotiroxina por la presencia de síntomas o signos de hipotiroidismo. Estos hallazgos coinciden con los resultados publicados por Sherman et al⁵, en los que el 70% de los pacientes tratados con bexaroteno a dosis > 300 mg/m² de superficie corporal tuvieron síntomas y signos de hipotiroidismo, particularmente astenia e intolerancia al frío, pero contrastan con los resultados obtenidos en los trabajos con animales y los resultados de los ensayos clínicos en fase 1 y 2 que indicaban que el bexaroteno no afectaba al eje hipofisotiroideo^{4,5}. Esta diferencia en los resultados probablemente se deba a que las dosis utilizadas en el tratamiento de los pacientes era mayor que las dosis utilizadas en los ensayos clínicos e induce a pensar que el efecto depende de la dosis. El hipotiroidismo aparece ya a las 2 semanas de iniciado el tratamiento con bexaroteno, por ello actualmente se recomienda introducir dosis sustitutivas de levotiroxina (50-100 µg) desde el principio del tratamiento y ajustar según los valores plasmáticos de LT4 intentando mantenerlos en cifras similares a las basales, y en ocasiones son necesarias dosis de hasta 200 µg de levotiroxina^{2,6}.

El mecanismo por el que el bexaroteno causa hipotiroidismo no está totalmente aclarado, aunque algunos autores proponen que la unión del bexaroteno al RXR γ puede mediar la supresión de la actividad del gen promotor de la subunidad β de la TSH y producir hipotiroidismo independiente de T3^{4,6}. Además Sherman señala que puede haber un aclaramiento periférico, acelerado por la acción del bexaroteno sobre las concentraciones hepáticas del citocromo P450⁶. La intervención de estos dos mecanismos podría explicar las altas dosis de levotiroxina que se puede llegar a precisar.

En uno de los pacientes descritos la función tiroidea previa al tratamiento con bexaroteno era compatible con un hipotiroidismo primario subclínico y, aunque los valores de TSH no se redujeron por debajo de la normalidad, sí se produjo una disminución de las cifras basales de LT4 bajas; esta paciente tenía una enfermedad tiroidea autoinmunitaria, con TPO positivos, y había recibido previamente tratamiento con IFN. Está descrita la elevada frecuencia de disfunción tiroidea autoinmunitaria leve en pacientes con CTLC, y es típica en pacientes tratados con IFN α ; concretamente, en el trabajo publicado por Sherman et al, 21 de los 27 casos habían recibido tratamiento con IFN, 5 tenían TPO positivos y 4 de ellos tenían elevaciones leves de

TSH⁵; sin embargo, aunque todos nuestros pacientes habían recibido tratamiento con IFN, sólo uno de ellos presentaba TPO positivos. En los pacientes a quienes se suspendió el tratamiento con bexaroteno, la función tiroidea se normalizó a las 2 semanas³, lo que confirma la evidencia previa de que el hipotiroidismo que presentan estos pacientes es reversible.

Se precisa de estudios futuros para determinar si el hipotiroidismo se desarrolla durante el tratamiento con ligandos selectivos del RXR en pacientes con otros cánceres, dislipemia o diabetes mellitus⁵.

Además de los potenciales efectos del bexaroteno en el eje hipofisotiroideo, es destacable su acción en el metabolismo lipídico, que fundamentalmente produce una elevación de los triglicéridos (en el 79% de los casos) que en la mayoría de las ocasiones, sobre todo en pacientes tratados a largo plazo, obliga a utilizar fármacos hipolipemiantes (estatinas o fibratos) o incluso suspender el tratamiento por el riesgo de pancreatitis. Este efecto se produce de manera temprana, 2-4 semanas después de iniciado el tratamiento^{2,3}. Es importante también evaluar periódicamente la hepatotoxicidad. Se sabe que el hipotiroidismo conduce a una elevación de los valores de colesterol total circulante, lipoproteínas de baja densidad (LDL) altamente aterogénicas y apolipoproteína B al disminuir la vida media del colesterol de las LDL por disminución del catabolismo⁷, lo que podría estar influyendo, al menos parcialmente, en las alteraciones lipídicas que presentan nuestros pacientes, en especial la hipercolesterolemia. Sin embargo, se cree que el mecanismo por el que el bexaroteno induce hipertrigliceridemia consiste en una alteración de la regulación del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) y en un aumento de la transcripción de la apolipoproteína C-III. Cuando está elevada, esta proteína inhibe la descarga de lípidos de las proteínas de muy baja densidad hacia el interior de las células, con lo que causa una acumulación de triglicéridos en el plasma¹. Esta alteración lipídica también se revierte con la suspensión del tratamiento con bexaroteno. En nuestro caso, todos los pacientes sufrieron una elevación de los valores plasmáticos de colesterol, triglicéridos o ambos, que mejoraron con la adición de estatinas o fenofibrato. A pesar de ello, sólo en un paciente se consiguieron los objetivos de control terapéutico, lo que induce a pensar que probablemente las dosis de hipolipemiantes utilizadas fueron insuficientes. Algunos autores recomiendan introducir preventivamente estatinas o fenofibrato en el momento de iniciar el tratamiento con bexaroteno para poder mantener dosis elevadas durante períodos prolongados y conseguir de esta manera mejores tasas de respuesta de las lesiones cutáneas². Sin embargo, el uso de gemfibrocilo está contraindicado porque inhibe el metabolismo oxidativo del bexaroteno, con lo que aumentan su concentración plasmática y los triglicéridos^{1,3}.

En los ensayos clínicos en fase II-III se destaca el hecho de que algunos pacientes con diabetes mellitus en tratamiento con insulina precisan una reducción de

la dosis o incluso suprimirla porque el bexaroteno mejora la sensibilidad a la insulina por interacciones entre RXR y PPAR³. En nuestra serie no hemos podido comprobar este efecto, pues ninguno de los pacientes tenía diabetes mellitus.

En conclusión, nuestros resultados y las escasas series publicadas indican que el bexaroteno y otros ligandos selectivos del RXR utilizados en el tratamiento de CTLC pueden suprimir la secreción de TSH y producir un hipotiroidismo central reversible, que parece depender de la dosis y produce un efecto clínicamente importante que requiere tratamiento con dosis sustitutivas de tiroxina. Además, induce una alteración en el metabolismo lipídico, fundamentalmente hipertrigliceridemia que obliga a añadir tratamiento con fármacos hipolipemiantes. Son necesarios otros trabajos que confirmen estas alteraciones endocrino-metabólicas en el tratamiento de tumores sólidos, como el cáncer de mama o el de pulmón, con bexaroteno o en la utilización de terapias combinadas con agentes inmunomoduladores en las que se precisen dosis menores de bexaroteno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farol LT, Hymes KB. Bexarotene: a clinical review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2004;4:180-8.
2. Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N, Breuer-Mcham J, Duvic M. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:672-84.
3. Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol.* 2001;19:2456-71.
4. Asteria C. Treatment with retinoid X receptor gamma-selective ligand (bexarotene) may cause iatrogenic central hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2000;142:324-5.
5. Sherman SI, Gopal J, Haugen BR, Chiu AC, Whaley K, Nowlakha P, et al. Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands. *N Engl J Med.* 1999;340:1075-9.
6. Sherman SI. Etiology, diagnosis, and treatment recommendations for central hypothyroidism associated with bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma.* 2003;3:249-52.
7. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2438-44.