Localizador web
Artículo 141.914

Notas clínicas

Hipotiroidismo central y dislipemia mixta secundarios a tratamiento con bexaroteno

NURIA SUCUNZA ALFONSO[a], M. PILAR GARCÍA MURET[b], JOSÉ RODRÍGUEZ-ESPINOSA[c] Y ROSA CORCOY PLÀ[a]

[a]*Servicio de Endocrinología. Hospital de Sant Pau. Barcelona. España.*
[b]*Servicio de Dermatología. Hospital de Sant Pau. Barcelona. España.*
[c]*Bioquímica Clínica. Hospital de Sant Pau. Barcelona. España.*

BEXAROTENE-INDUCED CENTRAL HYPOTHYROIDISM AND MIXED DYSLIPIDEMIA

Bexarotene is a synthetic retinoid analogue that joints selectively to retinoid X receptor and has been designed for treatment of advanced stages of cutaneous T- cell lymphoma. Up to a 40% of patients treated with bexarotene develop central hypothyroidism while severe mixed dyslipidemia may be present in up to 70%. We report 3 patients that developed central hypothyroidism and dyslipidemia after bexarotene treatment was initiated. In one of them, we observed normalization of the thyroid function when bexarotene treatment was stopped.

Key words: Retinoid X receptor-selective ligands. Central hypothyroidism. Bexarotene.

El bexaroteno es un análogo de retinoide sintético caracterizado por unirse selectivamente a un tipo de receptores retinoides (receptores X) que fue diseñado para el tratamiento, entre otros, de estadios avanzados de linfoma cutáneo de células T resistentes a tratamientos convencionales. Se ha descrito que hasta el 40% de los pacientes que reciben bexaroteno pueden desarrollar hipotiroidismo secundario y hasta el 70%, hiperlipemia mixta grave, efecto común a otros retinoides. Presentamos a 3 pacientes que desarrollaron hipotiroidismo central y dislipemia tras el inicio de tratamiento con bexaroteno; en uno de ellos pudimos observar que estas alteraciones remitían tras la supresión del tratamiento.

Palabras clave: Ligando selectivo del receptor X retinoico. Hipotiroidismo central. Bexaroteno.

INTRODUCCIÓN

El bexaroteno es un ligando selectivo del receptor retinoide X sintetizado y diseñado para el tratamiento de diversos carcinomas humanos, entre ellos los estadios avanzados del linfoma cutáneo de células T. Junto con la dislipemia mixta, el hipotiroidismo es uno de los efectos secundarios frecuentes del tratamiento. El déficit de hormonas tiroideas se presenta precozmente y puede ser grave. Su mecanismo fisiopatológico es mixto e incluye una disminución de la secreción de TSH hipofisaria (hipotiroidismo central) y un aumento del aclaramiento de las hormonas tiroideas circulantes[1,2]. El efecto inhibitorio depende de la dosis y es reversible[1-3]. Dadas estas particularidades, consideramos de interés presentar a 3 pacientes que hemos atendido recientemente en nuestro centro, afectados de linfoma cutáneo resistente a tratamiento convencional, en los que se evidenció un hipotiroidismo central y una dislipemia mixta tras el inicio de tratamiento con bexaroteno. En

Rosa Corcoy Plà está vinculada a la red de centros del Instituto de Salud Carlos III, RCMN C03/08.

Correspondencia: Dra. N. Sucunza Alfonso.
Servicio de Endocrinología. Hospital de Sant Pau.
Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: nsucunza@santpau.es

Manuscrito recibido 27-10-2005 y aceptado para su publicación el 22-5-2006.

TABLA 1. Evolución de la función tiroidea y lipídica tras el inicio de tratamiento con bexaroteno, caso 1

	Basal	1 semana	10 días	1 mes	2 meses	6 meses	A las 2 semanas de suspender el tratamiento
TSH (mU/l) VR 0,3-5	0,83	0,03	0,07	< 0,03	0,03	0,03	3,31
T_3-L (pmol/l) VR 3,5-6				3,33	3,28		
T_4-L (pmol/l) VR 11-19,5		9,9	7,8	16	16,8	15,2	13,7
CT (mmol/l) VC < 6,2	4,68	8,81	7,84	5,19	6,43	5,84	6,54
cLDL (mmol/l) VC < 4,3				2,98	3,31		
cHDL (mmol/l) VC > 1,2				0,32	0,34		
TG (mmol/l) VC < 2,23	1,81	6,88	6,2	3,99	4,73	5,03	2,46
Bexaroteno (mg/día)	No	600	600	300	300	300	No
Levotiroxina (mg/día)	No	No	No	150	150	150	No
Fenofibrato (mg/día)	No	No	250	250	250	250	No
Atorvastatina (mg/día)	No	No	40	40	40	40	No

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; T_3-L: triyodotironina no unida a proteína; T_4-L: tiroxina no unida a proteína; TG: triglicéridos; TSH: tirotropina; VC: valores de consenso; VR: valores de referencia.

uno de ellos, pudimos observar que al suspender el tratamiento con bexaroteno dichas alteraciones hormonales y metabólicas remitían.

CASO CLÍNICO

Caso 1

Esta paciente ha sido descrita previamente en otra publicación[4]. Se trata de una paciente de 57 años sin antecedentes patológicos de interés que en 1997 fue diagnosticada de un síndrome de Sézary. En mayo de 2003 inició tratamiento con 600 mg/día de bexaroteno, y 8 días después del inicio del tratamiento se constató hipotiroidismo secundario: TSH < 0,03 U/l (normal, 0,3-5) y T_4 libre 9,9 pmol/l (normal, 11-19,5), que había empeorado cuando se repitió la analítica 3 días después. A su vez, se constató dislipemia mixta (colesterol total, 8,81 mmol/l; triglicéridos, 6,88 mmol/l). Los resultados analíticos en relación con el tratamiento con bexaroteno se resumen en la tabla 1. No se observó ninguna otra anomalía metabólica ni hormonal. Se instauró tratamiento sustitutivo con levotiroxina y tratamiento hipolipemiante (atorvastatina y fenofibrato). Una semana después de suspenderse el tratamiento con bexaroteno se retiraron la levotiroxina, la atorvastatina y el fenofibrato, y se obtuvo una normalización de la función tiroidea y reducción de concentraciones lipídicas.

Caso 2

Se trata de una mujer de 47 años diagnosticada 5 años antes de un linfoma cutáneo de células T. Como único antecedente patológico de interés, destacaba obesidad tipo 1 (índice de masa corporal [IMC] = 32). No presentaba afección ganglionar ni de otros órganos y se encontraba en estadio de micosis fungoide ($T_2N_0M_0$). Inicialmente recibió tratamiento con Psoralen® por vía oral acompañado de sesiones de luz ultravioleta A (PUVA) durante 2 años, con buena respuesta, y tras su supresión presentó dos recidivas, que fueron tratadas con radioterapia, también con buena respuesta inicial. Cuando la paciente presentó la tercera recidiva, se inició tratamiento con bexaroteno (hasta 400 mg/ día por vía oral) y levotiroxina (100 μg/día) y fenofibrato (250 mg/día) de forma concomitante. Los resultados analíticos en relación con el tratamiento con bexaroteno se resumen en la tabla 2 (no disponemos de función tiroidea basal). La glucemia y la función renal y hepática permanecieron dentro de la normalidad durante el seguimiento.

TABLA 2. Evolución de la función tiroidea y lipídica tras el inicio de tratamiento con bexaroteno, caso 2

	Basal	1 mes	3 meses	6 meses
TSH (mU/l) VR 0,3-5	No disponible	0,02	0,01	0,02
T_4-L (pmol/l) VR 11-19,5		17,3	13,09	14,04
CT (mmol/l) VC < 6,2	6,32	7,29	5,26	3,77
cLDL (mmol/l) VC < 4,3			5,61	2,55
cHDL (mmol/l) VC > 1,2			0,1	0,2
TG (mmol/l) VC < 2,23	1,03	5,25	6,2	2,33
Bexaroteno (mg/día)	No	400	400	225
Levotiroxina (mg/día)	No	100	100	100
Fenofibrato (mg/día)	No	250	250	250
Atorvastatina (mg/día)	No	No	80	80

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; T_4-L: tiroxina no unida a proteína; TG: triglicéridos; TSH: tirotropina; VC: valores de consenso; VR: valores de referencia.

Caso 3

Paciente varón de 69 años con sobrepeso (IMC = 28). En 1983 fue diagnosticado de un linfoma cutáneo de células T. Durante estos años el paciente ha recibido múltiples tratamientos (PUVA, radioterapia superficial, interferón alfa sistémico e intralesional y mostazas nitrogenadas) sin conseguir la remisión clínica. En junio de 2004 inició tratamiento con bexaroteno hasta 475 mg/día. Previamente al inicio de dicho tratamiento, la función tiroidea estaba preservada y no presentaba alteraciones lipídicas (tabla 3). Concomitantemente al inicio del bexaroteno, se inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina 50 μg/día. Dos semanas más tarde, se constató un incremento de colesterol total y de triglicéridos, por lo que se inició tratamiento con lovastatina y poste-

riormente se añadió fenofibrato. Cabe destacar que el seguimiento de este paciente ha sido irregular por problemas secundarios a su enfermedad de base (presenta una úlcera sangrante infectada en el tarso del pie derecho que impide la deambulación). Actualmente el paciente mantiene el tratamiento con bexaroteno y sus requerimientos de levotiroxina son de 175 μg/día.

DISCUSIÓN

El bexaroteno es un análogo de retinoide sintético caracterizado por unirse selectivamente a un tipo de receptores retinoides (receptores X). Está indicado para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de pacientes en estadios avanzados de linfoma cutáneo de células T resistentes a tratamientos convencionales. Actualmente su uso está en estudio para otros tumores, como los de mama, pulmón y próstata, así como para las metástasis de tumores sólidos, por su potencial efecto inhibidor de la angiogénesis[5]. Los pacientes que reciben bexaroteno desarrollan hasta en un 40% hipotiroidismo secundario (disminución de TSH, T_4 y T_3 libres en plasma) con clínica franca, efecto inhibitorio que depende de la dosis y es reversible[1-3]. El grado de supresión del eje hipofisotiroideo es mayor en pacientes que reciben dosis altas del análogo retinoide[6]. Cabe destacar que no se han descrito alteraciones de la función tiroidea en pacientes tratados con bexaroteno por otros tumores[7]. El mecanismo fisiopatológico, sin estar del todo esclarecido, parece ser mixto. Por un lado las células tirotropas hipofisarias expresan el receptor retinoide X y su activación disminuye la transcripción de la subunidad β de la TSH, lo que origina una disminución de la síntesis de hormonas tiroideas[8]. Análogamente a la rapidez de instauración del hipotiroidismo en los pacientes, tras la administración del fármaco en ratas, se ha demostrado una disminución de la secreción hipofisaria de TSH que causa una reducción de las concentraciones de TSH en los primeros 30 a 60 min tras la administración del fármaco por vía oral. Las hormonas T_4 y T_3 totales presentan una disminución de concentraciones más gradual (en 24 h)[1]. Por otro lado, dado que además los pacientes con hipotiroidismo por bexaroteno característicamente requieren tratamiento sustitutivo a dosis altas, se propone que este fármaco, además del efecto central, aumenta el aclaramiento metabólico de la hormona[2]. El objetivo del tratamiento en el hipotiroidismo central es mantener la T_4 libre en la mitad superior de rango de normalidad. En estos pacientes, cuando se encontraban fuera del rango, se modificó la dosis de T_4 libre a menos que se considerara innecesario por una modificación en sentido contrario de la de bexaroteno. El tratamiento con bexaroteno no se ha asociado a otros déficit hormonales hipotálamo-hipofisarios.

Otro efecto secundario asociado al tratamiento con bexaroteno es la hiperlipemia mixta grave (aumento de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL] y triglicéridos), efecto común a otros retinoides[9]. La hiperlipemia puede producirse durante las primeras semanas de tratamiento en más del 70% de los pacientes[8,10] e incluso se ha asociado a pancreatitis aguda en algunos casos[10,11]. Por ello, antes de iniciar tratamiento con bexaroteno, se recomienda descartar hiperlipemia e iniciar previamente tratamiento hipolipemiante, si fuera necesario[10]. El tratamiento con gemfibrozilo puede inhibir el metabolismo oxidativo del bexaroteno y aumentar la concentración de triglicéridos y la probabilidad de pancreatitis. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de gemfibrozilo y bexaroteno y hay que utilizar el fenofibrato como primer fibrato[10]. Tras la suspensión del bexaroteno, las concentraciones lipídicas vuelven a su estado basal en 1-2 semanas[8,11]. La gravedad de la dislipemia asociada hace necesario el tratamiento con fármacos potentes y a dosis elevadas.

En estos 3 pacientes hemos podido observar ambos efectos secundarios y un inicio precoz. En esta corta experiencia, el porcentaje de hipotiroidismo central es del 100%. Asimismo, los elevados requerimientos de LT4 y el aumento observado en los pacientes 2 y 3 tras la titulación inicial indican un aumento del aclaramiento periférico de la hormona. Finalmente, en la primera paciente pudimos constatar la reversibilidad de los efectos secundarios al suspender el fármaco.

Concluimos que, dadas la frecuencia y la gravedad del hipotiroidismo y la dislipemia asociados al tratamiento con bexaroteno, es importante realizar un cribado precoz y tratamiento si es el caso.

TABLA 3. Evolución de la función tiroidea y lipídica tras el inicio de tratamiento con bexaroteno, caso 3

	Basal	1 mes	5 meses	13 meses	14 meses
TSH (mU/l)					
VR 0,3-5	1	< 0,03	1,52	0,02	< 0,01
T_4-L (pmol/l)					
VR 11-19,5		11,4	8,3	11,1	16
CT (mmol/l)					
VC < 6,2	4,97	6,4	5,86	6,43	5,43
cLDL(mmol/l)					
VC < 4,3		4,28		4	
cHDL (mmol/l)					
VC > 1,2		0,94		1,06	
TG (mmol/l)					
VC < 2,23	1,92	2,56	2,07	2,98	1,75
Bexaroteno (mg/día)	No	375	375	450	450
Levotiroxina (μg/día)	No	50	100	150	175
Fenofibrato (mg/día)	No	No	No	250	250
Lovastatina (mg/día)	No	40	80	80	80

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; T_4-L: tiroxina no unida a proteína; TG: triglicéridos; TSH: tirotropina; VC: valores de consenso; VR: valores de referencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Liu S, Ogilvie KM, Klausing K, Lawson MA, Jolley D, Li D, et al. Mechanism of selective retinoid X receptor agonist induced hypothyroidism in the rat. Endocrinology. 2002;143:2880-5.
2. 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.
3. 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.
4. Sucunza N, García Muret MP, Rodríguez J, Corcoy R. Hipotiroidismo secundario a tratamiento con bexatoteno. Med Clin (Barc). 2005;125:559.
5. Yen WC, Prudente RY, Corpuz MR, Negro-Vilar A, Lamph WW. A selective retinoid X receptor agonist bexarotene (LGD-1069, targretin) inhibits angiogenesis and metastasis in solid tumours. Br J Cancer. 2006;94:654-60.
6. Asteria C. Treatment with retinoid X receptor gamma-selective ligand (bexarotene) may cause iatrogenic central hypothyroidism. Eur J Endocrinol. 2000;142:324-5.
7. Miller VA, Benedetti FM, Rigas JR, Verret AL, Pfister DG, Straus D, et al. Initial clinical trial of a selective retinoid X receptor ligand LGD 1069. J Clin Oncology. 1997;15:790-5.
8. Cheng SX, Kupper T. A new rexinoid for cutaneous T cell lymphoma. Arch Dermatolol. 2001;137:649-52.
9. Staels B. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by retinoids. J Am Acad Dermatol. 2001;45:S158-67.
10. Duvic M, Martin A, Kim Y, Olsen E, Wood G, Crowley CA, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Tagretin Capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol. 2001;137: 581-93.
11. Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P. et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. J Clin Oncology. 2001;19:2456-71.