

tro caso se trataría de una forma intermedia entre ambos grupos.

Bibliografía

1. Wilson DI, Cross IE, Wren C, Scambler PJ, Goodship J. Minimum prevalence of 22q11 deletions. *Am J Hum Genet.* 1994;55:A169.
2. Tézenas Du Montcel S, Mendizabai H, Aymé S, Lévy A, Philip N. Prevalence of 22q11 microdeletion. *J Med Genet.* 1996;33:719.
3. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet.* 1997;34:798–804.
4. Di George AM. Congenital absence of the thymus and its immunological consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism. *Birth Defects.* 1968;4:116–21.
5. Moreno Izco F, Zuazo Zamalloa E, González Alvarado S, Bereciartu Irastorza P. Síndrome de delección 22q11: un fenotipo en expansión. *Neurología.* 2009;24:69–71.
6. Gothelf D, Frisch A, Michaelovsky E, Weizman A, Shprintzen RJ. Velo-Cardio-Facial Síndrome. *J Ment Health Res Intellect Disabil.* 2009;2:149–67.
7. Robin NH, Shprintzen RJ. Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2. *J Pediatr.* 2005;147:90–6.

Amaya Sainz de los Terreros^{a,*} y Álvaro Cecilio^b

^a Servicio de Endocrinología, Hospital García Orcoyen, Estella, Navarra, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital García Orcoyen, Estella, Navarra, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amaya_st@hotmail.com

(A. Sainz de los Terreros).

doi:10.1016/j.endonu.2010.09.011

Manejo del hipotiroidismo secundario a inhibidores de la tirosina quinasa: descripción del tratamiento en tres escenarios clínicos distintos

Management of hypothyroidism secondary to tyrosine kinase inhibitors: description of treatment in three distinct clinical settings

El desarrollo farmacológico de los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) es relativamente reciente, y actualmente constituyen el tratamiento de primera o segunda línea de algunos tumores sólidos y hematológicos¹. Varios estudios han demostrado que los ITK son capaces de inducir alteraciones tiroideas entre el 30 y el 80% de los pacientes tratados, variando esta proporción según las series^{2–5}.

Los mecanismos propuestos para el desarrollo de hipotiroidismo durante el tratamiento con ITK son: atrofia tiroidea inducida por el fármaco de forma directa (tiroiditis-citotoxicidad frente a autoinmunidad) o inhibiendo su vascularización, depleción progresiva de las reservas tiroideas e inhibición de la captación de yodo.

Existen recomendaciones para el manejo del hipotiroidismo inducido por ITK⁶ pero ninguno está basado en evidencia científica sino en observaciones de la práctica clínica habitual y en estudios retrospectivos. Presentamos 3 distintos escenarios clínicos de hipotiroidismo inducido por ITK valorado en nuestras consultas externas.

Caso 1

Mujer de 62 años con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal (GIST) metastásico. Inicialmente en tratamiento con imatinib (sin presentar alteración de la función tiroidea), que se cambió por fracaso terapéutico a sunitinib 50 mg vo c/día durante 4 semanas y descanso de 2 semanas (régimen 4-2). En la analítica extraída durante la tercera

semana del cuarto ciclo presentaba hipotiroidismo subclínico asintomático (TSH 7,90 uUI/mL FT₄ 1,2 ng/dL FT₃ 32 pg/mL) con anticuerpos antitiroideos (AcAT) negativos, por lo que se remitió a consultas externas de endocrinología para valoración. Como la analítica era de la tercera semana del ciclo, se programó analítica para el inicio y el final del siguiente ciclo. La analítica del día 1 del ciclo tras las 2 semanas de descanso fue normal (TSH 4,00 μUI/mL FT₄ 1,4 ng/dL FT₃ 3,9 pg/mL AcAT negativos) y la analítica del último día del ciclo fue compatible con hipotiroidismo subclínico asintomático sin criterios de tratamiento (TSH 6,80 μUI/mL FT₄ 1,4 ng/dL FT₃ 3,6 pg/mL AcAT negativos), repitiéndose este patrón en los 2 ciclos siguientes, por lo que se decidió observación clínica sin tratamiento sustitutivo.

Caso 2

Mujer de 44 años con diagnóstico de timoma pleural ectópico estadio IV. Inicialmente en tratamiento con sunitinib 50 mg vo c/día (uso compasivo) en régimen 4-2, que se redujo al finalizar el tercer ciclo por crisis hipertensiva (previo al tratamiento era normotensa). No tenía analítica de la función tiroidea previa al final del tercer ciclo. En su primera visita a la consulta de endocrinología presentaba analítica del final del tercer ciclo compatible con hipotiroidismo subclínico (TSH 12,80 μUI/mL FT₄ 1,0 ng/dL FT₃ 2,6 pg/mL) y AcAT negativos. La paciente estaba en tratamiento con sunitinib 25 mg vo a días alternos (sin descanso), y enalapril 20 mg vo. Refería astenia moderada a intensa, además de ganancia ponderal no cuantificada e intolerancia al frío. Se inició tratamiento con levotiroxina (LT4) 125 mcg vo c/día porque estaba en tratamiento continuo sin descanso, y por tanto no se podía valorar la función tiroidea al inicio ni al final del ciclo. En la décimo segunda semana de tratamiento con LT4 presentaba normofunción tiroidea (TSH 4,50 μUI/mL FT₄ 1,4 ng/dL FT₃ 3,0 pg/mL AcAT negativos) e importante mejoría de la clínica asténica. Por tanto, se continuó con el mismo tratamiento sustitutivo.

Caso 3

Mujer de 52 años con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con valsartán-320 mg/hidroclorotiazida-12,5 mg vo c/día. Con diagnóstico de carcinoma de células renales (CCR) avanzado con fracaso terapéutico a interferón alfa (IFN- α). En tratamiento de segunda línea con sorafenib 200 mg vo c/12 horas. Previo al tratamiento con interferón alfa se encontraba eutiroides y con AcAT negativos. Al finalizar tratamiento con IFN- α presentaba hipotiroidismo subclínico (TSH 6,50 μ UI/mL FT₄ 1,1 ng/dL FT₃ 2,4 pg/mL) con positividad de AcAT (anti-TPO 210 UI/ml y anti-Tg448 UI/ml). Después de 8 semanas de tratamiento con sorafenib presentaba hipotiroidismo primario clínico y bioquímico (TSH 13,60 μ UI/mL FT₄ 0,5 ng/dL FT₃ 1,6 pg/mL), asociado a mayor positividad de los AcAT (anti-TPO 670 UI/ml y anti-Tg860 UI/ml) por lo que se solicitó valoración endocrinológica. En nuestras consultas se inició tratamiento con LT4 100 mcg vo c/día (excepto las 2 semanas de descanso para evitar hipertiroidismo durante esta fase) que se aumentó progresivamente hasta alcanzar en la semana 18 de tratamiento la dosis de 175 mcg vo c/día (excepto las 2 semanas de descanso). En este momento estaba eutiroides (TSH 4 μ UI/mL FT₄ 0,8 ng/dL FT₃ 2,0 pg/mL), asintomática y con persistencia de la positividad de AcAT (anti-TPO 320 UI/ml y anti-Tg510 UI/ml). Continuamos con el mismo tratamiento.

En estos tres casos se describen distintos escenarios que nos podemos encontrar en nuestra práctica clínica habitual.

En el primer caso describimos la presentación clínica típica del paciente que está en tratamiento con sunitinib, que habitualmente se basa en el régimen 4-2. Aunque no hay estudios clínicos que contrasten las diferentes recomendaciones que aparecen en la literatura^{7,8}, de forma general se recomienda que la valoración de la función tiroidea se realice el primer día de cada ciclo, aunque en nuestra experiencia también valoramos la función tiroidea al final de cada ciclo.

Dado que la analítica valorada por su oncólogo se realizó casi al final del ciclo, los resultados no eran valorables y se repitió la determinación analítica de la función tiroidea al inicio y al final de 3 ciclos consecutivos, presentando al inicio de cada ciclo eutiroidismo y al final de cada ciclo hipotiroidismo subclínico asintomático sin criterios de tratamiento, por lo que se decidió observación clínica con vigilancia de la función tiroidea.

Se desconoce el efecto del hipotiroidismo subclínico cíclico en el riesgo cardiovascular y en el metabolismo óseo, por lo que sería un área de investigación de especial interés. Wolter et al⁷ en una revisión del manejo del hipotiroidismo inducido por ITK propusieron medir TSH en el día 1 (primer día) y día 28 (último día) en los primeros 4 ciclos de sunitinib, y si se mantenía la TSH normal, entonces se recomendaba repetir TSH cada 3 ciclos.

Una controversia en el manejo del hipotiroidismo por ITK se relaciona con la decisión de cuando tratar y hasta qué niveles se deben llevar las hormonas tiroideas tras el tratamiento sustitutivo con LT4, ya que hay estudios *in vitro* que lo han relacionado con permisividad del crecimiento

tumoral⁹, aunque en este sentido también existen estudios con resultados contradictorios¹⁰.

En nuestro segundo caso clínico la paciente aparentemente no presentó disfunción tiroidea (no hay analíticas previas) hasta finalizar el tercer ciclo, donde tras presentar una crisis hipertensiva se redujo la dosis a la mitad, a días alternos y sin descanso. En ficha técnica de sunitinib indican la posibilidad de aplicar modificaciones de la dosis en base a la seguridad y tolerabilidad individual. Como en la valoración inicial, la paciente presentaba claro hipotiroidismo primario clínico y bioquímico, y que el tratamiento con sunitinib era continuo (cada 48 horas) y sin el descanso habitual de 2 semanas, se decidió iniciar tratamiento sustitutivo, con mejoría clínica y bioquímica tras 12 semanas de tratamiento con LT4.

La *American Thyroid Association* sugiere que el tratamiento sustitutivo con LT4 debe llevarse siguiendo las mismas guías utilizadas en los pacientes con hipotiroidismo primario e hipotiroidismo subclínico. Sin embargo, no está del todo claro si sus recomendaciones de la ATA y las de otras sociedades científicas son válidas para pacientes con cáncer en tratamiento con ITK. En este sentido se ha recomendado la realización de ensayos clínicos con dosis bajas de LT4⁸.

En el tercer caso se describe una paciente que se encuentra en tratamiento de segunda línea con sorafenib, después de fracaso terapéutico con IFN- α . El hecho de que sorafenib tenga la indicación de tratamiento de segunda línea para el CCR avanzado tras fracasar con IFN- α , ha abierto un debate sobre la patogenia del hipotiroidismo en estos pacientes, ya que las citocinas (entre ellas interferón- α e IL-2) pueden causar hipotiroidismo primario. El interferón- α y la interleucina-2 pueden inducir alteración en la función tiroidea en pacientes tratados por melanoma y CCR, causando tiroiditis. El aumento de la concentración de AcAT o hipotiroidismo sin anticuerpos en pacientes tratados con interferón- α ha sido asociado con un mejor pronóstico en pacientes con CCR o melanoma metastásico⁶.

Nuestra paciente, al final del tratamiento con interferón- α (y al inicio del tratamiento con sorafenib) presentó eutiroidismo con positividad de AcAT. Tras la octava semana de tratamiento con sorafenib presentó un hipotiroidismo primario evidente (tiroiditis-autoinmunitaria frente a citotóxica), por lo que se inició tratamiento sustitutivo, consiguiendo el eutiroidismo con persistencia de AcAT elevados.

La valoración clínica de la disfunción tiroidea secundaria a tratamiento con ITK será más frecuente a medida que aumentan sus indicaciones en el tratamiento de primera o segunda línea de patología oncológica.

La relevancia clínica del hipotiroidismo, la dosis de LT4 a utilizar en los individuos con disfunción tiroidea tras tratamiento con ITK, así como cuándo se debe iniciar tratamiento, son cuestiones que necesitan ser definidas con más certeza y deben ser valoradas prospectivamente con ensayos clínicos diseñados apropiadamente. Para este objetivo, una colaboración cercana entre oncólogos y endocrinólogos ayudará a aclarar estas dudas, mejorando los tratamientos utilizados y la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

Bibliografía

- Illous F, Laboureaux-Soares S, Duvois S, Rohmer V, Rodien P. Tyrosine kinase inhibitors and modifications of thyroid function tests: a review. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:331–6.
- Fuertes Zamorano N, De Miguel Novoa M, Molino González A, Díaz Pérez J, Martín Rojas-Marcos P, Montañez Zorrilla M. Disfunción tiroidea en los pacientes con carcinoma de células renales avanzado en tratamiento con sunitinib: un problema multifactorial. *Endocrinol Nutr*. 2010; doi:10.1016/j.endonu.2010.06.002.
- Wong E, Rosen LS, Mulay M, Vanvugt A, Dinolfo M, Tomoda C, et al. Sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity. *Thyroid*. 2007;17:351–5.
- Mannavola D, Coco P, Vannucchi G, Bertuelli R, Carletto M, Casali PG, et al. A novel tyrosine kinase inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3531–4.
- Tamaskar I, Bukowski R, Elson P, Ioachimescu AG, Wood L, Dreicer R, et al. Thyroid function test abnormalities in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol*. 2008;19:265–8.
- Torino F, Corsello SM, Longo R, Barnabei A, Gasparini G. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6:219–28.
- Wolter P, Stefan C, Decallonne B, Dumez H, Bex M, Carmeliet P, et al. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. *Br J Cancer*. 2008;99:448–54.
- Garfield D, Hercbergs A, Davis P. Unanswered questions regarding the management of sunitinib-induced hypothyroidism. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007;12:674–5.
- Garfield DH, Hercbergs A, Davis PJ. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:975–6.
- Porlan E, Vidaurre OG, Rodríguez-Peña A. Thyroid hormone receptor β (TR β) impairs cell proliferation by the transcriptional inhibition of cyclins D1, E and A2. *Oncogene*. 2008;27:2795–8.

Gilberto Pérez López^{a,*}, Marta Carrasco De La Fuente^b, Miriam Menacho Román^c, Olga González Albarrán^a y Marta Cano Megías^a

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital La Moraleja, Madrid, España

^c Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beto_med@hotmail.com

(G. Pérez López).

doi:10.1016/j.endonu.2010.09.012

Insuficiencia suprarrenal primaria por linfoma adrenal bilateral

Primary adrenal insufficiency due to bilateral adrenal lymphoma

Sr. Editor:

Se presenta el caso de un paciente con un cuadro de insuficiencia suprarrenal secundario a un linfoma suprarrenal primario (LSP) con afectación bilateral. A propósito del mismo, se realiza una breve revisión de la literatura sobre sus características clínico-patológicas más relevantes.

Mujer de 80 años, con antecedentes personales de hipertensión arterial. Consultó por cuadro constitucional, náuseas y vómitos de cuatro meses de evolución. En las pruebas complementarias realizadas se obtuvo: niveles séricos de LDH persistentemente elevados (2.000 UI/l), ionograma normal y en TC toraco-abdominal (fig. 1) se halló imagen de masas en ambas suprarrenales. El estudio del eje adrenal mostró una ACTH de entre 300 y 500 pg/ml (valores normales 10-50 pg/ml) y cortisol basal de entre 10 y 14 μ g/dl (valores normales de 3-18 μ g/dl). Tras soporte sustitutivo glucocorticoideo se indicó laparotomía en la que no pudo realizarse más que una biopsia por irsecabilidad quirúrgica de ambas lesiones. El resultado anatomopatológico final fue de linfoma no Hodgkin B difuso variante de células grandes con CD 20 positivo, Ki 67 positivo aproximadamente en el 90% y P53

positivo en aproximadamente el 80%. No se identificó infiltración en médula ósea, tras lo cual se inició tratamiento con quimioterapia bien tolerada y cuya respuesta está pendiente de objetivar.

El linfoma primario de la glándula suprarrenal representa alrededor del 1% de los linfomas extraganglionares y se han publicado menos de 100 casos en la literatura¹. Es más frecuente en hombres que en mujeres (2/1) y la media de edad se sitúa en torno a los 68 años². En el 65% de los casos, la afectación suprarrenal es bilateral³. El 90% de los LSP son linfomas no-Hodgkin B de células grandes⁴.

Los síntomas más frecuentes de presentación son, dolor abdominal, dolor lumbar, fiebre y pérdida de peso. En los



Figura 1 TC toraco-abdominal.