

Tiroiditis asociada a inhibidor de tirosin quinasa

Tyrosine kinase inhibitor-related thyroiditis

DIEGO ARMANDO OQUENDO-GAHONA, ALEJANDRO PINZÓN-TOVAR • NEIVA (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2895>

Resumen

Introducción: desde el advenimiento de los fármacos inhibidores de tirosin quinasa e inhibidores del punto de control inmunitario, se han descrito alteraciones funcionales de la glándula tiroides, que pueden ir desde un 10-80%, en su presentación de hipotiroidismo e hipertiroidismo.

Descripción del caso: se presenta el caso de un paciente con antecedente de leucemia mieloide crónica quien recibió tratamiento a base de imatinib y luego dasatinib, presentado hipertiroidismo, descartándose las etiologías más frecuentes se consideró que éste estaba asociado al uso de dichos fármacos, se indicó manejo sintomático con posterior resolución espontánea de su alteración funcional.

Discusión: se debe reconocer el aumento del riesgo de disfunción tiroidea en pacientes que reciben tratamiento antineoplásico a base de inhibidores de tirosin quinasa e inhibidores de punto de control inmunitario, lo que plantea una estrategia de búsqueda sistemática de estas alteraciones en dichos pacientes. (*Acta Med Colomb* 2022; 48 (suplemento). DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2895>).

Palabras clave: *dasatinib, hipotiroidismo, hipertiroidismo.*

Abstract

Introduction: ever since the advent of tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors, functional abnormalities of the thyroid gland have been described, with anywhere from 10-80% developing hypothyroidism or hyperthyroidism.

Case description: we present the case of a patient with a history of chronic myeloid leukemia who was treated with imatinib and then dasatinib, and developed hyperthyroidism. Having ruled out the most common etiologies, it was determined to be associated with the use of these medications. Symptom management was begun, with subsequent spontaneous resolution of the functional disorder.

Discussion: the increased risk of thyroid dysfunction in patients receiving cancer treatment with tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors must be recognized, proposing a strategy of systematically searching for these abnormalities in these patients. (*Acta Med Colomb* 2022; 48 (suplemento). DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2895>).

Keywords: *dasatinib, hypothyroidism, hyperthyroidism.*

Dr. Diego Armando Oquendo-Gahona.; Residente de Medicina Interna, Universidad Surcolombiana; Dr. Alejandro Pinzón-Tovar: Internista, Endocrinólogo, Universidad Surcolombiana, Hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva (Colombia). Correspondencia: Dr. Diego Armando Oquendo-Gahona: Neiva (Colombia). E-Mail: diegoaog_1@hotmail.com
Recibido: 13/XI/2022 Aceptado: 16/XI/2022

Introducción

Los trastornos funcionales de la glándula tiroides pueden ser entendidos como hipotiroidismo o hipertiroidismo, con una prevalencia global de 0.25 - 4.2% y 0.1-1.25% respectivamente (1). El hipertiroidismo puede tener un espectro clínico que va desde la ausencia de síntomas, alteraciones analíticas sin manifestaciones clínicas, hasta la tormenta tiroidea, situación que puede poner en peligro la vida de los pacientes.

Dentro de las causas de hipertiroidismo se reconocen cuatro mecanismos fisiopatológicos (2): la estimulación excesiva por factores tróficos, activación constitutiva de síntesis y secreción de hormona tiroidea, liberación ex-

cesiva de hormona preformada por agresiones químicas, infecciosas, autoinmunes o mecánicas, y exposición extra glandular de hormona tiroidea, ya sea de tipo endógeno o exógena (tirotoxicosis facticia).

De las etiologías del hipertiroidismo se reconocen tres principales, la enfermedad de Graves, el bocio nodular tóxico o el adenoma tóxico. Una menos frecuente que se ha documentado es el hipertiroidismo asociado al uso de fármacos como inhibidores de tirosin quinasa (ITK) o inhibidores de punto de control inmunitarios (IPCI), fármacos frecuentemente utilizados como terapias antineoplásicas (3).

Teniendo en cuenta que las terapias antineoplásicas se han venido masificando, y ante el aumento en el uso de fármacos

ITK e inhibidores de punto de control inmunitario, con un potencial de producir alteraciones tiroideas; se presenta el caso de tiroiditis asociado a uso de dasatinib, con el fin de poner una alerta a los grupos médicos que están en contacto con esta medicación.

Caso clínico

Paciente masculino de 47 años quien tiene antecedente de leucemia mieloide crónica en fase acelerada y en manejo con dasatinib iniciado hace 15 días. Ingresa al servicio de urgencias por presentar dolor lumbar, dolor en reja costal, malestar general, durante su hospitalización se documenta síndrome febril secundario a bacteriemia por *S. aureus* meticilino resistente, recibiendo tratamiento con vancomicina, se descartaron complicaciones infecciosas adicionales. Durante su seguimiento se documentan episodios de palpitaciones y temblor distal, se solicitó perfil tiroideo que mostro TSH de 0.005 (valor normal: 0.51-4.30 uUI/L) y T4 libre de 2.1 ng/dL, (0.93-1.7 ng/dL), se planteó que se trataba de un hipertiroidismo manifiesto, llamando la atención que presentaba función tiroidea de hace 45 días se encontraba normal (Figura 1), se sospechó tiroiditis asociado inhibidor de tirosin quinasa, se solicitó anticuerpo estimulador contra receptor de TSH el cual fue negativo, ecografía tiroidea que evidenció tiroides de tamaño normal, sin anomalías eco estructurales. Se dio manejo sintomático, con propranolol 40 mg vía oral cada 8 horas, y colestiramina 4 g/día. Sin la administración de anti tiroideos, luego de cuatro semanas se realiza nuevo control de función tiroidea, logrando normalizarse.

Discusión

Desde la introducción de los ITK e IPCI a los regímenes de terapia antineoplásica, se han venido haciendo reportes,

incluso meta-análisis, en donde se ha demostrado una clara asociación con disfunción tiroidea, confirmando un riesgo relativo (RR) de 3.59 (95% IC= 2.40–5.38, $p \leq 0.0001$)(4). En 2010 el Dr. Kim, reporta en su cohorte de 73 pacientes, los cuales recibían imatinib, nilotinib y dasatinib; que 33 pacientes (45%) presentaron algún tipo de alteración tiroidea, siendo el hipotiroidismo en 25% e hipertiroidismo en 29%. Por lo anteriormente descrito se recomienda realizar tamizaje de disfunción tiroidea en pacientes que reciben dicha medicación (Figura 2).

En cuanto a la evolución de la enfermedad, se ha notado que la presentación primordial es de hipotiroidismo primario, pero que en 20-40% (5) de los casos atraviesan por una tirotoxicosis transitoria, situación que se documenta en el paciente acá expuesto, que inicia con una función tiroidea normal, y luego en su seguimiento se documenta un perfil consistente en hipertiroidismo que luego nuevamente normaliza dichas pruebas. Debido a las claras asociaciones que se han establecido de éstos fármacos con la disfunción tiroidea, según un consenso de expertos llevado a cabo en 2018, recomiendan que el tamizaje se realice previo al inicio del tratamiento y luego mensualmente los primeros seis meses, luego cada dos a tres meses (6), o antes si presenta algún tipo de síntomas que sugieran la aparición del trastorno tiroideo, como lo fue el caso acá expuesto.

Luego de identificado el trastorno, la siguiente pregunta es ¿de qué forma se debe tratar al paciente?, pero para responder a esta pregunta se debe primero que todo, descartar una posible etiología con un potencial tratamiento, teniendo en cuenta que las principales etiologías del hipertiroidismo son la enfermedad de Graves, el bocio multinodular tóxico y el adenoma tóxico, se recomienda entonces solicitar estudio contra el receptor de TSH estimulante, ecografía tiroidea o gammagrafía y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea en

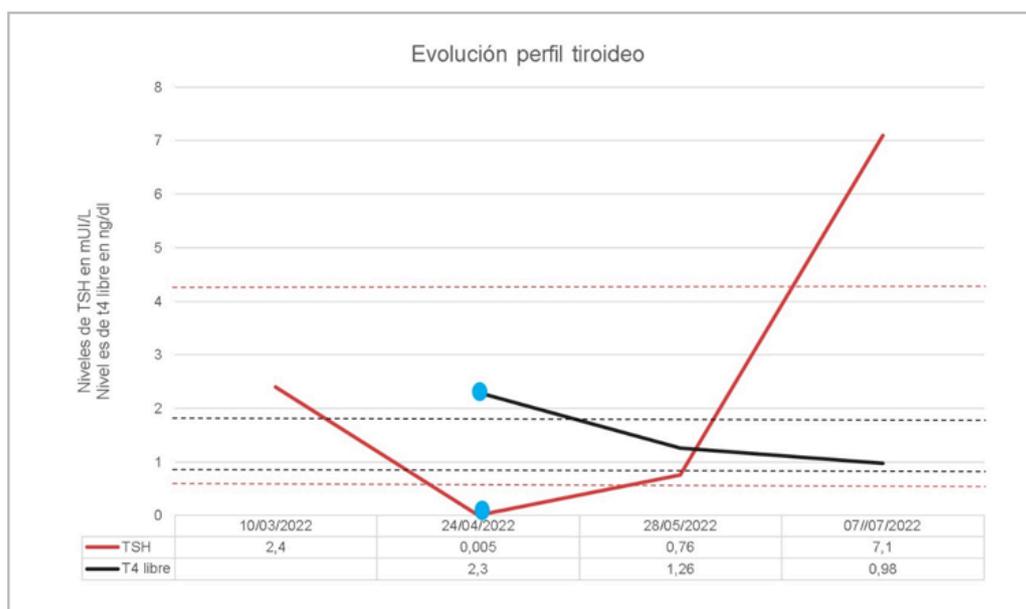


Figura 1. Evolución del perfil tiroideo del paciente. Línea punteada roja: límites normales de TSH. Línea punteada negra: límites normales de T4 libre.

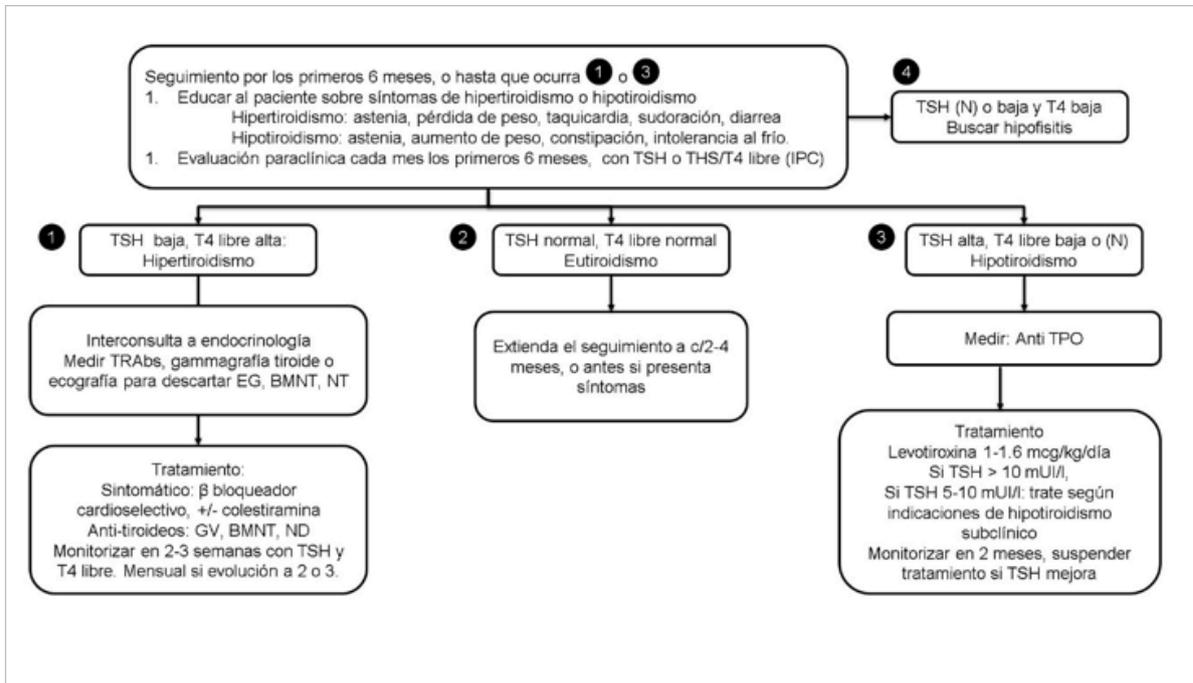


Figura 2. Algoritmo diagnóstico y tratamiento de alteraciones tiroideas en pacientes que reciben fármacos ITK e IPCI. Adaptado de: Jannin, A., Penel, N., Ladsous, M., Vantghem, M. C., & Do Cao, C. (2019). Tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors-induced thyroid disorders. *Critical reviews in oncology/hematology*, 141, 23–35.

caso de hipotiroidismo (7). En el caso de hipertiroidismo la recomendación es dar manejo sintomático, debido a la naturaleza transitoria del evento (Figura 2). En pacientes con hipotiroidismo pre establecido, se ha visto que pueden requerir aumento de la dosis de levotiroxina en 20-60% (6, 8). En el caso del paciente se realizó manejo sintomático con seguimiento clínico observándose una tendencia a la mejoría en pruebas de función tiroidea, planteándose continuar la monitoria ante la posible transición a hipotiroidismo.

Referencias

- Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2018;14(5):301–16. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Manage-

ment of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343–421.

- Petranović O, Včariček P, Deandris D, Giovannella L. Thyroid dysfunctions induced by molecular cancer therapies: a synopsis for nuclear medicine thyroidologists. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2021;48(11):3355–60. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05394-0>
- Abdel-Rahman O, Fouad M. Risk of thyroid dysfunction in patients with solid tumors treated with VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors: a critical literature review and meta analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014 Sep;14(9):1063–73.
- Bhattacharya S, Goyal A, Kaur P, Singh R, Kalra S. Anticancer Drug-induced Thyroid Dysfunction. *Eur Endocrinol*. 2020 Apr;16(1):32–9.
- Drui D, Illouz F, Do Cao C, Caron P. Expert opinion on thyroid complications of new anti-cancer therapies: Tyrosine kinase inhibitors. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Oct;79(5):569–73.
- Jannin A, Penel N, Ladsous M, Vantghem MC, Do Cao C. Tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors-induced thyroid disorders. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Sep;141:23–35.
- de Groot JWB, Zonnenberg BA, Plukker JTM, van Der Graaf WTA, Links TP. Imatinib induces hypothyroidism in patients receiving levothyroxine. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2005 Oct 1;78(4):433–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.06.010>

