

# Hipotiroidismo Central Secundario a tratamiento con octreótido

## *Central hypothyroidism secondary to treatment with octreotide*

Inés Seoane Cruz<sup>1</sup>, Manuel Penín Álvarez<sup>1</sup>, Reyes Luna Cano<sup>1</sup>, Martín Lázaro Quintela<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Endocrinology and Nutrition. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. España.

<sup>2</sup> Department of Oncology. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. España.

**Correspondência:** Inés Seoane Cruz › Department of Endocrinology and Nutrition › Hospital Xeral-Cíes de Vigo › Complejo Hospitalario Universitario de Vigo › Calle Pizarro, nº 22 › 36204 VIGO - PONTEVEDRA › ineseoane@yahoo.es

### RESUMEN

El hipotiroidismo central es una patología infrecuente. Suele ser parte de un déficit hormonal hipofisario múltiple de causa congénita o adquirida. El hipotiroidismo central aislado suele ser genético, y es excepcional su diagnóstico en pacientes adultos. La somatostatina disminuye la secreción de TSH, sin embargo el tratamiento prolongado mediante análogos de somatostatina (ASS) no suele causar un hipotiroidismo clínico y su efecto suele ser transitorio. Describimos el caso clínico de un paciente sometido a una lobectomía pulmonar por un tumor carcinoide, al que se le administran ASS ante la presencia de síndrome carcinoide y progresión de enfermedad metastásica (hepática y ósea). Meses más tarde, se determina la función tiroidea con hallazgo de TSH 0.106 (0.3-4.5 mcU/mL) y T4L 0.37 (0.93-1.71 ngr/100mL), sin otras alteraciones en el resto del estudio hormonal hipofisario. En ausencia de lesiones estructurales hipotalámico-hipofisarias y otros déficits hormonales hipofisarios, se diagnostica de hipotiroidismo hipofisario central aislado en probable relación con el tratamiento de ASS, confirmado en varios análisis realizados durante los 18 meses de seguimiento.

El uso de ASS es común en el tratamiento paliativo de tumores neuroendocrinos e hipofisarios. Nuestro caso clínico demuestra que la administración de este medicamento puede causar un hipotiroidismo central de mayor evolución que en lo descrito hasta la fecha en la literatura. Recomendamos la determinación de la concentración de T4L y TSH en aquellos pacientes que estén recibiendo tratamiento con análogos de somatostatina, ya que la determinación única de TSH sin T4L puede retrasar el diagnóstico de hipotiroidismo central.

### PALABRAS CLAVE

Hipotiroidismo central; Análogos de Somatostatina; Déficit aislado de TSH; Tumores Neuroendocrinos.

### ABSTRACT

*Central hypothyroidism is an uncommon pathology, and often part of multiple pituitary hormone deficits of congenital or acquired origin. Isolated central hypothyroidism is usually genetic and of exceptional diagnosis in adults. Somatostatin decreases TSH secretion, but prolonged treatment with somatostatin analogs (SSA) doesn't usually cause clinical hypothyroidism and its effect is usually transient. We describe the case of a patient that previously underwent pulmonary lobec-*

tomy for a carcinoid tumor, who was administered SSA for carcinoid syndrome and progression of metastatic disease (liver and bone). Months later, a blood test showed TSH 0.106 (0.3-4.5 mcU/mL) and FT4 0.37 (0.93-1.71 ngr/100mL), without any other pituitary hormone malfunction. In absence of structural hypothalamic-pituitary lesions and other hormones deficiency, this isolated central hypothyroidism is probably related to treatment with SSA, and confirmed in several analysis made over 18 months follow-up.

The use of SSA is common in palliative treatment of neuroendocrine and pituitary tumors. Our case shows that use of these drugs can cause permanent central hypothyroidism. We recommend evaluation of FT4 and TSH plasma concentration in all patients receiving such treatment, since an initial determination of TSH without FT4 may delay the diagnosis of central hypothyroidism.

#### KEYWORDS

Central Hypothyroidism; Somatostatin Analogues; Isolated TSH deficiency; Neuroendocrine tumors.

## INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo es la hipoactividad del eje hormonal hipotálamo-hipófiso-tiroideo. Una patología muy prevalente cuando su origen es tiroideo, e infrecuente (0.005% de la población general) cuando es central (hipotalámico o hipofisario).

El hipotiroidismo central suele ser parte de un déficit hormonal hipofisario múltiple. El hipotiroidismo central aislado suele ser genético<sup>1,2</sup>, y es excepcional su diagnóstico en pacientes adultos<sup>3</sup>.

## CASO CLÍNICO

Un varón de 72 años lobectomizado por un tumor carcinoide pulmonar recibió tratamiento con un análogo de somatostatina (Octreótido LAR®, 60 mg cada 28 días) ante la evidencia de la progresión de su enfermedad (metástasis hepática y ósea). Unos meses más tarde, un análisis de sangre demostró una concentración de TSH 0.106 (0.3-4.5  $\mu$ U/mL) y T4L 0.37 (0.93-1.71 ng/100 mL), compatible con un hipotiroidismo central. El paciente no tomaba en el momento del diagnóstico ningún otro fármaco que pudiese alterar la función tiroidea (glucocorticoides, interferón, LuDOTA PRRT...)<sup>4</sup>

Un estudio hormonal demostró que la actividad del resto de hormonas hipofisarias era normal. Una resonancia magnética nuclear hipotálamo-hipofisaria descartó la presencia de alteración anatómica alguna que pudiese justificar el déficit descrito. El paciente tenía, por tanto, un hipotiroidismo central aislado, que se interpretó como secundario al tratamiento con octreótido. El tratamiento con tiroxina se inició de forma progresiva hasta dosis de 1.5 mcg/Kg que normalizó la concentración plasmática de T4L, sin embargo 18 meses más tarde presentaba todavía TSH baja, sin recuperación del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo.

## COMENTARIOS

El diagnóstico de un hipotiroidismo central no es fácil. Las guías clínicas sobre tiroidopatías aconsejan que la TSH sea la primera hormona analizada<sup>5</sup> en cualquier estudio de la función tiroidea. Esta recomendación no es, sin embargo, útil en los casos de hipotiroidismo central, en los que la primera hormona que se altera es la T4L, y frecuentemente la concentración plasmática de TSH puede ser normal, excepto en las formas más graves de la enfermedad en las que ya se encuentra disminuída, lo que

puede originar un retraso en el diagnóstico.

Aunque se sabe que la administración de somatostatina produce una disminución de la producción hipofisaria de TSH, los casos publicados hasta la fecha muestran un efecto transitorio y sin repercusión clínica<sup>6,7</sup>, algo bien distinto del caso de nuestro paciente, con una hipofunción de larga evolución y que produjo un descenso notable en la concentración de T4L y de TSH.

En la práctica clínica el hipotiroidismo secundario al tratamiento con octreótido no es tan común, sin embargo, en oncología parece diferente, ya que existen ensayos clínicos publicados en los que se describe hasta en un 39% de los casos<sup>8</sup>. No obstante, recientemente se ha descrito como efecto adverso del octreótido con una frecuencia de menos del 12 %, pero esto sucede con fórmulas no depot. Habitualmente, el tratamiento se inicia con dosis subcutáneas durante al menos dos semanas antes de cambiar a las fórmulas depot y, en ocasiones, es preciso utilizar octreótido subcutáneo de forma temporal para aliviar la exacerbación de los síntomas<sup>9</sup>. En el caso de nuestro paciente el tratamiento se inició con inyección depot de octreótido, con dosis de 30 mg cada 28 días aumentando en función de la sintomatología hasta 60 mg cada 28 días, sin necesidad de utilizar inyecciones subcutáneas de rescate.

El tratamiento del hipotiroidismo central también tiene una particularidad. Dado que lo más habitual es que sea parte de un déficit hipofisario múltiple, es imprescindible descartar la presencia de un hipocortisolismo antes de iniciar el tratamiento con tiroxina, debido a que en el caso de que el déficit de cortisol esté presente es obligatorio que el tratamiento glucocorticoide preceda al tratamiento con tiroxina. No hacerlo así podría desencadenar una crisis Addisoniana.

El seguimiento de un hipotiroidismo central ha de realizarse, a diferencia de lo que ocurre cuando es de origen tiroideo, utilizan-

do la concentración plasmática de T4L. Intentar normalizar la concentración plasmática de TSH es un error frecuente que conduce a una infradosificación de la tiroxina.

Ciertamente, la aparición de un hipotiroidismo central tras el establecimiento de un tratamiento con octreótido no demuestra que éste sea el causante de la hipofunción. Sin embargo que el déficit sea aislado, la ausencia de alteraciones anatómicas en el área hipotálamo-hipofisaria y el efecto inhibitor conocido de la somatostatina sobre la producción de TSH lo convierten en un candidato probable.

El uso de análogos de somatostatina es habitual en el tratamiento paliativo de los tumores de origen neuroendocrino e hipofisarios. El caso descrito muestra que el uso de este tipo de fármacos puede producir un hipotiroidismo central permanente. Recomendamos que se analice la concentración plasmática de T4L y TSH en todos aquellos pacientes que reciban un tratamiento de este tipo. Recordamos a los clínicos que la hormona clave en el diagnóstico y el seguimiento del hipotiroidismo central es la T4L, y no la TSH, y que antes de instaurar tratamiento alguno hay que descartar la presencia de otros déficits hormonales hipofisarios, especialmente el déficit de cortisol, ya que si éste existe el tratamiento con glucocorticoide debe preceder a la administración de tiroxina.

## BIBLIOGRAFIA

1. Dacou-Voutetakis C, Feltquate DM, Drakopoulou M, Kourides IA, Dracopili NC. Familial hypothyroidism caused by a nonsense mutation in the thyroid-stimulating hormone beta-subunit gene. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 988-993.
2. Vuissoz J-M, Deladoëy J, Buyukgebiz A, Cemeroglu P, Gex G, Gallati S, et al. New autosomal recessive mutation of the TSH- $\beta$  subunit gene causing central isolated hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4468-71
3. Paja Fano M, Egaña Zunzunegui N, Lizarraga Zufiaurre A, Elorza Olabegoya R. Deficiencia aislada de tirotropina adquirida. Un hallazgo excepcional de incierta etiología. *Endocrinol Nutr.* 2010;57:395-7
4. Rönnblom LE, Alm GV, Oberg K. Autoimmune phenomena in patients with malignant carcinoma tumors during interferon-alpha treatment. *Acta Oncol.* 1991;30(4):537-40.
5. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P. *Williams Tratado de Endocrinología.* 11ª edición. Editorial Elsevier. Año 2009. Capítulo 12. Página 393, tabla 12-2.
6. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P. *Williams Tratado de Endocrinología.* 11ª edición. Editorial Elsevier. Año 2009. Capítulo 10. Página 319.
7. Bryan R. Haugen, MD. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 December ; 23(6): 793-800
8. Di Leo A, Bajetta E, Ferrari L, Biganzoli L, Mariani L, Carnaghi C, Camerini E, Buzzoni R, Ruiz JM. A dose-finding study of lanreotide (a somatostatin analog) in patients with colorectal carcinoma. *Cancer.* 1996 Jul 1;78(1):35-42.
9. Martin I Surks, MD. Drug interactions with thyroid hormones. [Monografía en Internet]. UpToDate; feb 2012. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>