

Welches Hypophysengift war es?

Seltene Ursache eines erniedrigten TSH

Dr. med. univ. (A) Lisa Sabath; Dr. med. Joel Capraro; Neele Delfs, dipl. Ärztin;
Prof. Dr. med. Beat Müller; Dr. med. Tristan Struja

Endokrinologie/Diabetes/klinische Ernährung, Medizinische Universitätsklinik der Universität Basel, Kantonsspital Aarau

Hintergrund

Die Häufigkeit der iatrogenen primären und sekundären Hypothyreose und der primären Hyperthyreose hat durch die zunehmende Anwendung neuer antineoplastischer Substanzen zugenommen. Auf das Monitoring der Schilddrüsenfunktion unter diesen Therapien sollte daher vermehrt Augenmerk gelegt werden. Dieser Fallbericht soll exemplarisch zeigen, dass auch unter älteren Therapien wie dem synthetischen Retinoid Bexaroten iatrogene Hypothyreosen auftreten können.

Fallbericht

Ein 64-jähriger Mann stellte sich Ende Jahr mit einer Sepsis aufgrund von generalisierten kutanen Exkorationen auf unserer Notfallstation vor. In der Blutentnahme zeigten sich als Nebenbefund ein Thyreoidea-

stimulierendes Hormon (TSH) von 0,03 mU/l, ein freies Trijodthyronin (fT3) von <1 pmol/l und ein freies Thyroxin (fT4) von 8 pmol/l. Differentialdiagnostisch wurde zunächst an ein Euthyroid-Sick-Syndrom im Rahmen der Sepsis gedacht. Beim Patienten war jedoch im Frühjahr desselben Jahres ein rasch progredientes Sézary-Syndrom diagnostiziert worden, sodass knapp zwei Wochen vor Vorstellung auf der Notfallstation eine Systemtherapie mit dem synthetischen Retinoid Bexaroten (Targretin®, Import aus Deutschland) eingeleitet worden war. Während schwere Nebenwirkungen von Bexaroten selten sind, tritt eine zentrale Hypothyreose dosisabhängig bei 30–100% der behandelten Patienten auf. Eine Substitutionstherapie mit Levothyroxin wurde begonnen, die peripheren Schilddrüsenhormone normalisierten sich (Abb. 1). Leider verstarb der Patient zwei Wochen später an einer erneuten, kutan bedingten Sepsis.



Lisa Sabath

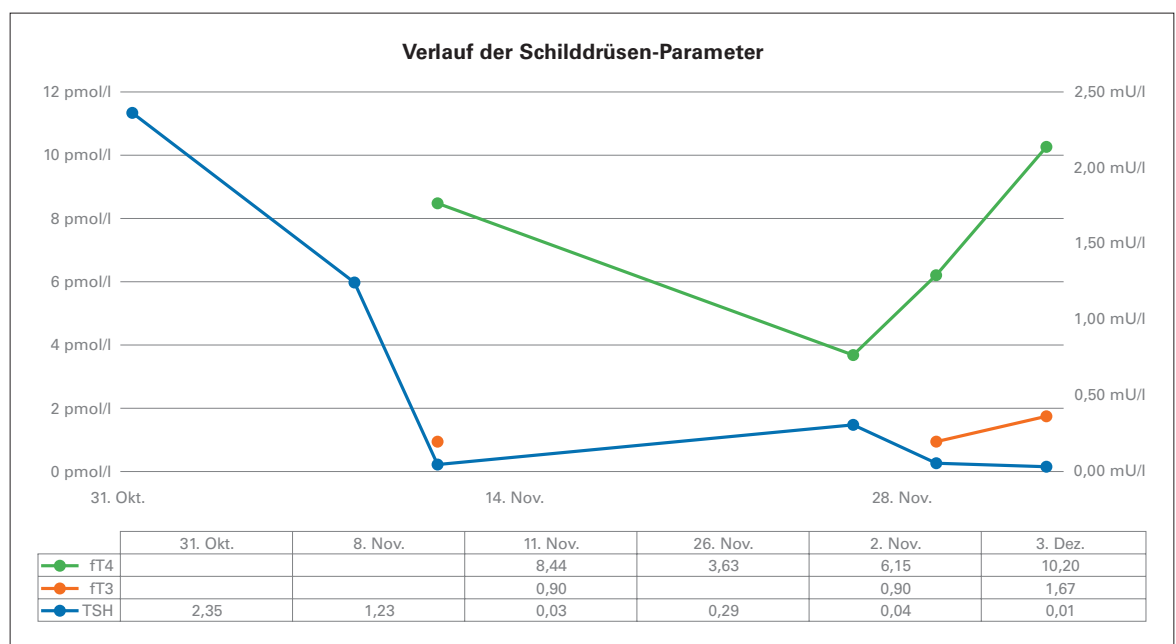


Abbildung 1: Die blaue Kurve zeigt den TSH-Verlauf mit abruptem Abfall kurz nach Beginn der Therapie mit Bexaroten. Nach Beginn der Substitutionstherapie bleibt das TSH tief (und ist daher als Verlaufsparemeter ungeeignet), während sich die peripheren Schilddrüsenhormone wieder normalisieren. (TSH gemessen in mU/l, fT3 und fT4 gemessen in pmol/l).

Diskussion

Die Häufigkeit der iatrogenen Dysthyreose hat durch die Entwicklung und Anwendung neuer antineoplastischer Substanzen deutlich zugenommen. Die Pathomechanismen der verschiedenen Präparate variieren stark. Tyrosinkinase-Inhibitoren führen zum Beispiel meist über eine Thyreoiditis zu einer direkten Schilddrüsenatrophie mit primärer Hypothyreose, können aber auch eine Hyperthyreose verursachen [1]. Immunmodulatoren (z.B. Ipilimumab, Pembrolizumab) induzieren eine autoimmun vermittelte Thyreoiditis oder Hypophysitis mit primärer respektive sekundärer Hypothyreose oder eine primäre Hyperthyreose [2]. Daneben sind nicht mehr so gebräuchliche Medikamente wie zum Beispiel Interferon- α oder Thalidomid bekannt für ihre Effekte auf die Schilddrüse.

Bexaroten induziert bei systemischer Verabreichung eine dosisabhängige sekundäre Hypothyreose. Pathophysiologisch respektive therapeutisch führt das synthetische Retinoid über die selektive Bindung an den RXR-Rezeptor zur Hemmung der Zellproliferation von Tumorzellen und Einleitung der Apoptose. Die aktivierten Rezeptoren interagieren zudem mit anderen Regelkreisen und Stoffwechselfunktionen im Körper. So findet sich zum Beispiel eine Hypertriglyzeridämie bei mehr als 70% der Behandelten. Ausserdem kann es zu einer reversiblen Neutropenie kommen, die meistens nach 10–15 Monaten Therapie und gehäuft bei Komedikation mit Interferonen oder Methotrexat auftritt. Bei unserem Patienten lag stets eine normale Anzahl von Neutrophilen vor. Die Interaktion mit der Schilddrüsenachse geschieht zum einen über eine direkte Hemmung der TSH-Produktion, die bei mehr als 90% der Behandelten innert Stunden bis Tagen nach Therapiebeginn auftritt. Zum anderen kommt es zu einem beschleunigten Abbau der peripheren Schilddrüsenhormone [3, 4]. Während bei Immuntherapien/Immunmodulatoren die engmaschige Kontrolle der Schilddrüsenfunktion ausreicht, ist bei Bexaroten bereits eine präventive Levothyroxin-Gabe indiziert. Hierbei ist zu beachten, dass der Bedarf an Schild-

drüsenhormon aufgrund des beschleunigten Abbaus erhöht ist. Die Therapiekontrolle erfolgt anhand der Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone, da das TSH aufgrund der hypophysären Ätiologie als Verlaufsparemeter ungeeignet ist (sekundäre Hypothyreose, Abb. 1).

Der Effekt von Bexaroten auf die Schilddrüsenachse ist im Unterschied zu Immunmodulatoren komplett reversibel. Nach Absetzen von Bexaroten normalisiert sich die Schilddrüsenfunktion ohne Bedarf einer weiteren Substitutionstherapie [5]. Im Unterschied zur systemischen Gabe von Bexaroten sind bei der topischen Anwendung (1% Gel) nur lokale Hautirritationen als Nebenwirkung beschrieben.

Konklusion

Bei Neubeginn einer antineoplastischen Therapie sollten die Effekte auf andere Organsysteme bedacht werden. Während in einigen Fällen die Überwachung ausreichend ist, muss bei der systemischen Gabe von Bexaroten bereits bei Einleitung der Therapie eine Levothyroxin-Substitution begonnen werden. Das Monitoring bei sekundärer Hypothyreose erfolgt über die Bestimmung des fT4.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Lodish MB, Stratakis CA. Endocrine side effects of broad-acting kinase inhibitors. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(3):R233–244.
- 2 Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MT, Wu Y, Carroll PV. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(3):331–39.
- 3 Scarisbrick JJ, Morris S, Azurdia R, Illidge T, Parry E, Graham-Brown R, et al. U.K. consensus statement on safe clinical prescribing of bexarotene for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2013;168(1):192–200.
- 4 Graeppi-Dulac J, Vlaeminck-Guillem V, Perier-Muzet M, Dalle S, Orgiazzi J. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: the impact of retinoids on the thyroid axis. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(6):R253–262.
- 5 Haanen J, Carbone F, Robert C, Kerr K, Peters S, Larkin J, Jordan K. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl_4):iv119–iv142.

Korrespondenz:
Dr. med. Tristan Struja
Endokrinologie/Diabetes/
klinische Ernährung
Medizinische
Universitätsklinik
Kantonsspital Aarau
Tellstrasse
CH-5001 Aarau
tristan.strujaj[at]gmail.com