



CARTAS CIENTÍFICAS

Fallo hepático fulminante en paciente en tratamiento con sunitinib por tumor del estroma gastrointestinal metastásico



Fulminant liver failure in a patient treated with Sunitinib for metastatic gastrointestinal stromal tumor

Presentamos el caso de un paciente de 77 años de edad, con antecedentes personales de hipertensión arterial controlada con medidas higiénico-dietéticas y un GIST yeyunal (*c-kit* positivo difuso, CD34 positivo focal, S100 negativo), diagnosticado a partir del estudio de una hemorragia digestiva baja en 2012. El paciente fue intervenido quirúrgicamente con éxito ese mismo año y se inició tratamiento con imatinib 400mg/día, pero presentó una recidiva en forma de metástasis hepática única, por lo que se aumentó la dosis a 800 mg/día en 2014. En agosto de 2019 se cambió el tratamiento a sunitinib por mala tolerancia gastrointestinal, presentando en ese momento enfermedad estable de acuerdo a los criterios RECIST.

El paciente acudió siete meses después de iniciar sunitinib a urgencias, derivado por su médico de atención primaria, por presentar un cuadro de astenia, malestar general e ictericia mucocutánea, sin ninguna otra clínica asociada (incluyendo encefalopatía), incluyendo fiebre, tiritona, dolor abdominal o alteración del ritmo gastrointestinal. Los valores analíticos previos a la aparición de la clínica, a su llegada a urgencias y durante el ingreso, pueden verse en la [tabla 1](#). En estos datos analíticos podemos ver la predominancia del daño citolítico sobre el colestásico, con un índice R que está claramente por encima de cinco, umbral de definición de patrón citolítico.

El paciente negó en todo momento consumo alguno de alcohol u otros fármacos, incluyendo AINEs, paracetamol y antibióticos, así como productos de herboristería o cualquier otra sustancia. Las serologías de virus hepatótrofos, incluyendo VHC, VHB, VHA, VHE, CMV, VEB, VES y VVZ resultaron todas negativas. Se realizó también una ecografía con Doppler vascular que descartó patología trombotica portal o suprahepática, así como progresión de la enfermedad neoplásica. El estudio de autoinmunidad realizado durante el ingreso y cuyos resultados se obtuvieron posteriormente fue negativo.

Se inició de manera empírica tratamiento con corticoides y perfusión de N-acetilcisteína ante la posibilidad de una etiología diferente a la toxicidad farmacológica. A pesar de ello, el paciente presentó un empeoramiento clínico y analítico progresivo, apareciendo encefalopatía hepática grado III-IV, fracaso renal AKI-III e insuficiencia respiratoria, falleciendo tres días después de llegar a urgencias. Dado el rápido empeoramiento del paciente, la edad avanzada y la patología oncológica activa, se decidió en sesión, de acuerdo con oncología médica, que el paciente no era candidato a trasplante ni a recambios plasmáticos en contexto de ensayo clínico.

El fallo hepático fulminante es una complicación rara, pero especialmente peligrosa en pacientes con enfermedad oncológica, dado que esto supone una contraindicación para el trasplante hepático, única opción terapéutica en muchos casos. Sunitinib es un inhibidor de tirosina-quinasa, que se usa en el tratamiento del carcinoma de células renales, tumores pancreáticos neuroendocrinos y tumores del estroma gastrointestinal. Un metaanálisis¹ de 2013 reportó un 40% de pacientes con elevación de enzimas hepáticas (con patrón de citólisis predominantemente) durante el tratamiento con sunitinib, siendo de grado III/IV en un 3% de los pacientes.

No obstante, se han descrito ya hasta cinco casos de fallo hepático asociado al tratamiento con sunitinib, tres en pacientes con cáncer de células renales, uno en paciente con tumores estromales² y otro en una paciente con cáncer de ovario³, siendo en estos dos últimos letal. De acuerdo con las escalas de Naranjo⁴ y CIOMS/RUCAM de probabilidad de efectos adversos y de hepatotoxicidad relacionada con fármacos, respectivamente, la reacción adversa se clasifica como «probable» en ambas, teniendo en cuenta que la rapidez y la gravedad de la misma no permitió evaluar la respuesta a la suspensión del fármaco, el uso de placebo ni la reintroducción del fármaco.

El fallo hepático por sunitinib es un efecto adverso raro, poco probable y que podría encuadrarse en las reacciones adversas de tipo B, esto es, idiosincrático, impredecible, dosis independiente y no relacionado con la farmacología del medicamento. Se ha propuesto un mecanismo de daño isquémico como causa del fallo hepático, más que un daño hepático directo como responsable del fallo hepático⁵.

Tabla 1 Valores analíticos antes y durante el ingreso. Puede verse un predominio claro de la citólisis (índice R > 5), congruente en las alteraciones descritas en el tratamiento con sunitinib

| Parámetro | Diez días antes del ingreso | Al ingreso | Un día tras el ingreso | Dos días tras el ingreso |
|---------------------------------|-----------------------------|------------|------------------------|--------------------------|
| Bilirrubina (md/dL) | 0,79 | 7,13 | 7,51 | 11,47 |
| GGT (U/L) | 14 | 110 | 114 | 119 |
| FA | 105 | 230 | 243 | 265 |
| GOT (U/L) | 29 | 563 | NA | 835 |
| GPT (U/L) | 19 | 853 | 945 | 1.082 |
| Índice R | 0,50 | 10,30 | 10,80 | 11,34 |
| Plaquetas (10 ³ /μl) | 377 | 45 | 41 | 19 |
| PT (%) | 107 | 35 | 29 | Incalculable |

Bibliografía

- Ibrahim EM, Kazkaz GA, Abouelkhair KM, Bayer AM, Elmasri OA. Sunitinib adverse events in metastatic renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2013;18:1060–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s10147-012-0497-2>.
- Weise AM, Liu CY, Shields AF. Fatal liver failure in a patient on acetaminophen treated with sunitinib malate and levothyroxine. *Ann Pharmacother*. 2009;43:761–6, <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1L528>.
- Taran A, Ignatov A, Smith B, Costa SD, Bischoff J. Acute hepatic failure following monotherapy with sunitinib for ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;63:971–2, <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-008-0814-7>.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239–45, <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.1981.154>.
- Sunitinib. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]*. Bethesda (MD): National Institute

of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548118/> [Updated 2018 Jun 27].

Diego Casas Deza^{a,*}, Marta Gascón Ruiz^b, Luis Javier Lamuela Calvo^a, Olivia Sierra Gabarda^a, Elena Betoré Glaria^a y Vanesa Bernal Monterde^a

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: diegocasas8@gmail.com (D. Casas Deza).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.08.006>
0210-5705/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Captación adrenal en PET/TC en paciente con neoplasia de páncreas: No siempre metástasis



Adrenal uptake in PET/CT in a patient with pancreatic neoplasm: not always metastasis

Mujer de 62 años, con antecedente de histerectomía y ooforectomía por cáncer de útero, paratiroidectomía izquierda por tumor de Warthin y neoplasia de vejiga tratada con RTU, que refiere dolor de espalda.

Se realizan TC abdominal (fig. 1 A/B) y RM abdominal (fig. 1 c/D/E), que muestran nódulo suprarrenal izquierdo de 29 mm, bien definido, hipointenso y homogéneo en todas las secuencias, compatible con adenoma y lesión ampular de 15 mm, sólida hipointensa en todas las secuencias, compatible con tumor ampular.

Análiticamente presenta perfil hepático normal y un estudio hormonal normal, descartando una lesión suprarrenal hiperfuncionante (cortisol DXM, catecolaminas, aldosterona y actividad basal de la renina).

Ecografía endoscópica (EUS): adenoma ampular con crecimiento intracoledociano (NO). Biopsia: adenocarcinoma de células en anillo de sello en el seno de adenoma vellosa.

Ante una lesión suprarrenal izquierda en un paciente con malignidad ampular confirmada, se realiza PET/TC, que muestra captación suprarrenal izquierda focal (SUVmáx 4,6), sin captación ampular. Se realiza PAAF de lesión adrenal, con resultado de citología insatisfactoria.

Ante captación suprarrenal focal en PET/TC, sin confirmación histológica de metástasis en paciente apta para intervención quirúrgica, se realiza adrenalectomía izquierda con estudio intraoperatorio negativo para malignidad, por lo que se continúa con la cirugía oncológica propuesta y se realiza duodenopancreatectomía céfalica.

Informe histológico: adenoma suprarrenal izquierdo y adenocarcinoma ampular de células en anillo de sello en el adenoma vellosa ampular, con márgenes libres (pT1aN0).

Hasta el 50% de todas las masas suprarrenales incidentales en pacientes con malignidad conocida albergarían metástasis¹. El PET/TC es el estándar en pacientes con lesión suprarrenal solitaria y malignidad conocida debido a que la mayoría de los adenomas suprarrenales tienen una actividad metabólica baja, mientras que las lesiones