

## Hemorragia grave intraabdominal tras el uso de lenvatinib en un paciente con carcinoma folicular de células de Hürthle



### Severe intra-abdominal bleeding after lenvatinib use in patient with follicular Hürthle cell carcinoma

Presentamos el caso de un varón de 46 años sin antecedentes de interés que fue remitido a la consulta de endocrinología por abultamiento anterocervical izquierdo de reciente aparición. A la exploración se constató un bocio a expensas del lóbulo tiroideo izquierdo. En la ecografía cervical se visualizó una masa en tercio superior y medio del lóbulo tiroideo izquierdo, de 46 × 33 × 50 mm (L × AP × CC), hipocogénica, de contornos lobulados y marcadamente vascularizada, así como adenopatías en los niveles II, III, V y VI izquierdos. En el mismo acto se realizó una PAAF, que mostró gran atipia celular, y se catalogó como Bethesda V, por lo que se derivó a cirugía endocrinológica.

Dos meses después se operó mediante tiroidectomía total y vaciamiento de los compartimentos central y laterocervical izquierdo. El análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica informó de carcinoma folicular de células de Hürthle con áreas de carcinoma pobremente diferenciado en el lóbulo tiroideo izquierdo y varias adenopatías metastásicas. La neoplasia infiltraba la cápsula tiroidea y el tejido muscular adyacente. También existían signos de invasión vascular extensa y los bordes quirúrgicos estaban afectos.

Un mes después de la cirugía se realizó una analítica que muestra tiroglobulina (Tg) 244,9 ng/ml y anticuerpos anti-tiroglobulina (AcTg) 37 UI/ml (el valor de referencia de nuestro hospital es menor de 80 UI/ml). Se realizó un rastreo corporal total que puso de manifiesto una retención del isótopo a nivel paratraqueal izquierdo, mediastínico superior y pulmonar bilateral, compatibles con diseminación tumoral (pT3bN1M1). Por tanto, se decidió completar tratamiento con dosis ablativa de 150 mCi de I-131. Posteriormente se constató refractariedad a I-131, con ascenso marcado de Tg (592,4 ng/ml a los 3 meses y 1.071 ng/ml a los 6 meses).

El paciente fue remitido a oncología médica, pero antes de la primera consulta ingresó por síndrome de cava superior en relación con progresión de la enfermedad, decidiéndose iniciar lenvatinib. Dos semanas después se constató elevación de transaminasas *de novo* (AST 44 U/l [VN: 13-40] y ALT 172 U/L [VN: 7-40], siendo la cifra previa al inicio de lenvatinib de 36 U/l), por lo que se suspendió el tratamiento.

Dos semanas después el paciente reingresó por dolor epigástrico que describió como «puñalada», con irradiación en cinturón, de 24 horas de evolución, con amilasa 96 U/l y lipasa 472 U/l. Se sospechó pancreatitis aguda en relación con lenvatinib. En la TC realizada ese día se visualizó un hematoma agudo en la cola pancreática, que se catalogó como pancreatitis aguda secundaria a hemorragia pancreática. Se descartó que existieran antecedentes de traumatismo abdominal.

Al día siguiente presentó inestabilidad hemodinámica y se realizó una nueva TC, que mostró estallido esplénico atraumático con hemoperitoneo (fig. 1A,B). Ante la situa-

ción de shock hipovolémico se decidió esplenectomía y resección de la cola pancreática, descartándose infiltración tumoral en estos órganos tras su análisis histopatológico. Posteriormente presentó shock hipovolémico de nuevo, en este caso por sangrado de arterias gástricas cortas, que precisó embolización urgente (fig. 1C-G). También presentó un tromboembolismo pulmonar, pero dado el contexto clínico de sangrados recientes, no se anticoaguló. Más adelante comenzó con deposiciones melénicas y anemia progresiva, con necesidad de varias transfusiones y de gastrectomía vertical urgente por episodio de inestabilidad hemodinámica asociada al cuadro. Finalmente se consiguió controlar el estado prohemorrágico del paciente y pudo recibir el alta hospitalaria tras 6 semanas de ingreso.

Lenvatinib es un inhibidor oral de tirosina quinasa que inhibe los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) 1-3, los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) 1-4, el receptor  $\alpha$  del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR $\alpha$ ), RET y KIT<sup>1-3</sup>. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma diferenciado de tiroides en progresión, localmente avanzado o metastásico, refractario al tratamiento con yodo radioactivo<sup>1</sup>.

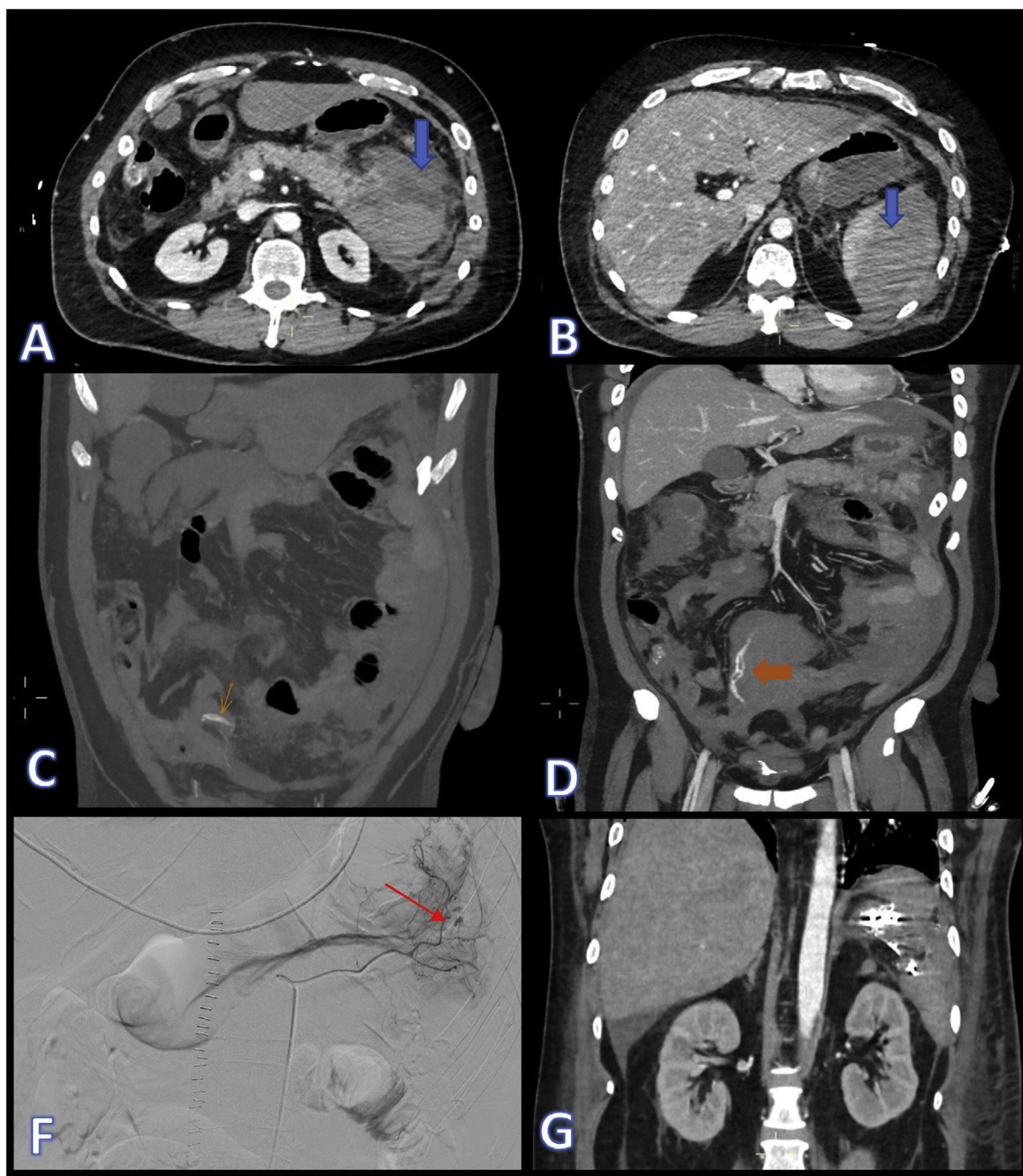
Lenvatinib ha demostrado su eficacia clínica en el estudio SELECT, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que se llevó a cabo en 392 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides refractario a yodo radiactivo. Este estudio ha observado un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia libre de progresión (SLP) en los pacientes tratados con lenvatinib frente a aquellos tratados con placebo (mediana de SLP de 18,3 meses con lenvatinib frente a 3,6 meses con placebo). Se ha demostrado un aumento estadísticamente significativo de la tasa de respuesta (64,8% en el grupo de lenvatinib frente al 1,5% en el grupo de placebo)<sup>1,2</sup>.

Lenvatinib no está exento de efectos adversos. Entre las reacciones adversas atribuibles a este tratamiento se encuentra la insuficiencia hepática, catalogada como poco frecuente (entre 1/100 y 1/1.000 casos)<sup>1</sup>. Dada la elevación de ALT en el control analítico de nuestro paciente a las dos semanas de iniciarse el tratamiento, de hasta cuatro veces por encima del límite superior de la normalidad, parecía prudente la suspensión del mismo.

La hemorragia como efecto adverso de lenvatinib está catalogada como muy frecuente, incluyendo epistaxis, sangrado gingival, hemoptisis, petequias, hematuria, hemorragia rectal y hemorragia vaginal<sup>1</sup>. No hemos encontrado en la literatura casos de hemorragia pancreática no tumoral asociada a lenvatinib.

Entre las causas de rotura atraumática de bazo encontramos principalmente enfermedades infecciosas (como mononucleosis o malaria) y neoplasias hematológicas hasta en la mitad de los casos, siendo poco frecuente por tumores del bazo<sup>4</sup>. Tampoco hemos encontrado en la literatura casos de rotura espontánea de bazo no tumoral asociada a este fármaco.

Algunos autores proponen individualizar la dosis de lenvatinib en casos de hemorragia grave, con el fin de evitar la suspensión del tratamiento, llegando incluso a informarse una importante respuesta clínica y radiológica con una dosis de lenvatinib de 14 mg cada 3 días<sup>5</sup>. Pese a las graves reacciones adversas que ha presentado



**Figura 1** En las imágenes A y B se muestran cortes de TC en plano axial donde se observan colecciones líquidas densas en relación con el parénquima pancreático y esplénico compatibles con hematomas agudos parenquimatosos (flechas azules). En las imágenes C y D, señalado con flechas naranjas se observan signos de sangrado activo consistentes en imágenes densas lineales extravasculares compatibles con extravasado de contraste. En las imágenes F y G se muestran, respectivamente, la arteriografía terapéutica del sangrado activo (la flecha roja señala puntos de sangrado activo) y el resultado por TC en plano coronal con material metálico de embolización en hipocondrio izquierdo.

nuestro paciente, se está valorando reintroducir lenvatinib para intentar conseguir una dosis efectiva sin efectos adversos.

### Financiación

No existen subvenciones del trabajo.

## Bibliografía

1. Lenvima®. Ficha técnica del medicamento. The European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR).
2. De la Fouchardiere C, Alghuzlan A, Bardet S, Borget I, Borson Chazot F, Do Cao C, et al. The medical treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancers in 2019. A TUTHYREF® network review. *Bull Cancer (Paris)*. 2019;106:812–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.04.012>.
3. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:621–30, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1406470>.
4. Abbadi SE, Rhouni FZ, Jroundi L. Rupture spontanée de la rate: à propos d'un cas et revue de la littérature. *Pan Afr Med J*. 2017;27:62, <http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2017.27.62.12451>.
5. Resteghini C, Locati LD, Bossi P, Bergamini C, Guzzo M, Licitra L. Do not throw the baby out with the bathwater: SELECT a personalized, de-escalated lenvatinib schedule

allows response in locally advanced DTC while controlling major drug-related bleeding. *Ann Oncol*. 2017;28:2321–2, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx251>.

M.L. Bermá Gascón<sup>a,\*</sup>, V. Soria Utrilla<sup>b</sup>  
y A. Adarve Castro<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>b</sup> Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [luciabg88md@gmail.com](mailto:luciabg88md@gmail.com)  
(M.L. Bermá Gascón).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2022.12.008>  
2530-0164/

© 2023 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Elevación de TSH en el cribado neonatal como primera manifestación de otras enfermedades asociadas



### TSH elevation in neonatal screening as the first manifestation of other associated diseases

El programa de detección precoz de enfermedades congénitas endocrino-metabólicas y otras enfermedades realiza un cribado en todos los neonatos. Permite diagnosticar y tratar de forma precoz diferentes enfermedades como el hipotiroidismo congénito, lo cual es de gran trascendencia por la implicación de las hormonas tiroideas en el desarrollo cerebral convirtiéndose en una causa evitable de deterioro cognitivo<sup>1,2</sup>. Aunque, la elevación de la TSH suele ser marcador de hipotiroidismo congénito primario<sup>2,3</sup>, es importante realizar un amplio diagnóstico diferencial, ya que puede ir ligado a otras entidades como en los 2 casos clínicos que se presentan a continuación.

#### Caso 1

Mujer de 18 días de vida ingresada por ictericia, hipoglucemias hiperinsulinémicas transitorias y deshidratación, que presenta elevación de la TSH en el cribado neonatal. Hija de padres jóvenes y no consanguíneos, interrupción de la gestación previa por mielomeningocele. Antecedentes personales: embarazo sin incidencias, cesárea urgente a las 41+3 semanas de gestación por alteración del registro cardiotocográfico (pH de calota: 7,18). Somatometría al nacimiento: peso 3.710g (DE 0,78), longitud 50cm (DE -0,2), perímetro cefálico 35,5cm (DE 0,43). Explora-

ción física normal salvo discreta macroglosia. Durante el ingreso presenta hipoglucemias por hiperinsulinismo transitorio (insulina 8,14mUI/l en hipoglucemia, resto de las exploraciones normales) que precisan alimentación enteral y sueroterapia con ritmo minutado máximo de glucosa de 9 mg/kg/min resolviéndose a los 12 días de vida. En cribado neonatal, presenta TSH en sangre seca de 9 μU/ml (punto de corte 7 μU/ml); analítica sanguínea: TSH 48,7 mUI/l (vn: 0,72-11), T4 libre 0,82 ng/dl (vn: 0,93-1,71), T3 libre 2,82 pg/ml (vn: 2,04-4,4), anticuerpos anti-TGB y anticuerpos anti-TPO negativos, tiroglobulina 49,85 ng/ml (vn: 1,4-78). Gammagrafía tiroidea: ausencia de captación, y ecografía tiroidea normal. Ante hipotiroidismo congénito se inicia tratamiento con levotiroxina a 13 μg/kg/día. A los 3 meses de vida aparece lesión axilar izquierda irregular de 3 × 1 cm adherida a piel suprayacente diagnosticada inicialmente como pilomatrixoma. A partir de los 6 meses presenta excesiva ganancia ponderal con un peso de 11,3 kg (DE +3,2), talla 68,5 cm (DE +0,28), que se resuelve con medidas dietéticas. A los 10 meses, nueva lesión subcutánea en rodilla izquierda y discreta pérdida de carril de crecimiento, por lo que ante la sospecha de pseudohipoparatiroidismo se solicita analítica: calcio 9,1 mg/dl (vn: 9-11), fósforo 5,9 mg/dl (vn: 3,1-6), PTH 614 pg/ml (vn: 15-65), fosfatasa alcalina 201 U/l (vn: 0-300), magnesio 2,1 mg/dl (vn: 1,7-2,3), 25 (OH) vitamina D 24,8 ng/ml; analítica de orina: normal, cociente calcio/creatinina 0,02, reabsorción tubular de fosfato del 87,5%. El estudio genético del gen *GNAS* reveló la presencia en heterocigosis de la variante patogénica c.293delA que conlleva la aparición de una proteína truncada (p.Asn93Thrfs\*3), confirmándose el diagnóstico clínico de pseudohipoparatiroidismo tipo 1A. El estudio genético de ambos progenitores fue normal, siendo, por tanto, una variante *de novo*. Los estudios mediante RT-PCR específica de alelo confirmaron que la variante se encontraba en el alelo materno.