

Fallo hepático agudo inducido por Regorafenib en paciente con síndrome de Gilbert

Doello González K 1, Amezcua Hernández V 1, Valdivia J 1.

1 Medical Oncology Service, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain.

*Corresponding author: Kevin Doello González, Medical Oncology Service, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain. email: kevindoello@gmail.com

El síndrome de Gilbert (SG) es el trastorno hereditario más común de la glucuronidación de la bilirrubina. Es una patología que se ha descrito tanto como autosómica dominante como recesiva, asociada a alteraciones en el promotor (caja TATA) del gen uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT). Es una afección benigna que se caracteriza por episodios recurrentes de ictericia que pueden desencadenarse por ayuno, patologías intercurrentes o menstruación. Los pacientes son típicamente asintomáticos. La hiperbilirrubinemia en pacientes con SG es a expensas de indirecta. El diagnóstico se realiza excluyendo otras causas de hiperbilirrubinemia no conjugada, aunque existen pruebas genéticas disponibles. No es necesario tratamiento, aunque puede ser un factor de riesgo para la toxicidad de medicamentos como el Irinotecán (1).

Se presenta el caso de un paciente de 49 años con antecedentes personales de hipertensión y meniscectomía. No Fumador. Sin alergias medicamentosas conocidas. Fue diagnosticado en el año 2016 de cáncer de colon estadio III que fue resecado y recibió posteriormente tratamiento adyuvante. Al cabo de 9 meses, el paciente recayó a nivel metastásico, recibiendo desde entonces diversas líneas de tratamiento, como FOLFIRI y FOLFOX - Bevacizumab. Unos meses después el paciente progresó a nivel

ganglionar y comenzó tratamiento con Regorafenib 160 mg/día. Tras haber recibido el primer ciclo, el paciente acudió al servicio de Urgencias con una clínica de malestar general con dolor abdominal asociado. Sin fiebre termometrada. Refirió incremento del perímetro abdominal, edemas en miembros inferiores y cierto tinte icterico en piel y mucosas. A la exploración física destacaba un abdomen muy distendido con matidez y dolor a la palpación generalizada con sensación de ascitis a tensión, sin signos de irritación peritoneal. Analíticamente destacaba: albúmina 3,7, ferritina 336, bilirrubina total 3,4, bilirrubina indirecta 2,1. Además se realizó una radiografía de abdomen sin signos de obstrucción intestinal, así como ecografía abdominal que descartó signos obstructivos a nivel biliar.

Una vez ingresó en planta de Oncología Médica se realizaron serologías de virus hepatotropos y autoinmunidad hepática, con resultados negativos. Se realizó una paracentesis evacuadora, obteniéndose un total de 12 litros de aspecto amarillento. El cultivo del líquido ascítico resultó negativo, así como los hemocultivos. Se pautó tratamiento con sueroterapia con F080 (Aminosteril), Albúmina y Ursobilane. Dada la negatividad de las pruebas anteriores, se solicitó un estudio genético tanto para

hemocromatosis como para SG. Los resultados obtenidos revelaron la presencia del genotipo TA7/TA7, asociado a SG y heterocigosis para la mutación H63D, asociada a hemocromatosis. Tras evolución favorable y normalización de los parámetros analíticos con resolución de la ascitis y de la edematización de miembros inferiores, el paciente es dado de alta del servicio de Oncología Médica. Tras ello se suspendió de forma permanente la utilización de Regorafenib en este paciente, dado que tras la suspensión temporal del mismo la función hepática y los parámetros analíticos se normalizaron.

El regorafenib es un fármaco antitumoral oral que bloquea de forma potente varias proteín-kinasas, incluidas las implicadas en la angiogénesis tumoral. Se metaboliza por la enzima uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT). Es utilizado en terceras y sucesivas líneas de tratamiento en pacientes con cáncer de colon metastásico. No se encuentra descrito que se asocie a fallo hepático en pacientes con SG (2). Sin embargo, dados los datos clínicos y analíticos parece que ésta pudo ser la causa de la descompensación hepática del paciente que nos ocupa. El Regorafenib se metaboliza por la misma enzima que se encuentra alterada en el SG, lo que podría explicar el fallo hepático del paciente descrito en este caso. Existen algunos fármacos en los que sí se encuentra descrito que exista un mayor riesgo de fallo hepático en los pacientes con SG, como por ejemplo el Irinotecán y el Atazanavir (3).

La heterocigosis de gen H63D se asocia a niveles elevados de ferritina sérica, aunque no a hemocromatosis clínica, por lo que no parece tener relación con el fallo hepático sufrido por el paciente aunque sí podría explicar los niveles elevados de ferritinemia detectados en sus análisis (4).

De cara a la práctica clínica podría ser importante tener en cuenta el caso descrito

de cara a evitar pautar Regorafenib en pacientes que padezcan SG, ya que podría descompensar su hepatopatía de base e inducirles un fracaso hepático agudo.

Referencias

1. Fretzayas A, Moustaki M, Liapi O, Karpathios T. Gilbert syndrome. *Eur J Pediatr* 2011;171(1):11-5.
2. Ficha técnica de Stivarga (Regorafenib). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_es.pdf; 2019 [consultada el 15 de abril de 2020].
3. Lankisch T, Moebius U, Wehmeier M, Behrens G, Manns M, Schmidt R et al. Gilbert's disease and atazanavir: From phenotype to UDP-glucuronosyltransferase haplotype. *Hepatology* 2006;44(5):1324-32.
4. Fitzsimons E, Cullis J, Thomas D, Tsochatzis E, Griffiths W. Diagnosis and therapy of genetic haemochromatosis (review and 2017 update). *Br J Haematol* 2018;181(3):293-303.