

## Colestasis intrahepática recurrente benigna que simula hepatitis tóxica por cetiricina

### Benign recurrent intrahepatic cholestasis simulating cetirizine-induced toxic hepatitis

Sr. Director:

Hemos leído con interés la carta al director de Rodríguez-Gómez et al<sup>1</sup> titulada "Colestasis intrahepática grave asociada a la ingesta de cetiricina", publicada recientemente en su revista. Como bien se señala en la carta, la aparición de una hepatitis aguda colestásica grave por cetiricina es infrecuente, si bien nosotros también venimos siguiendo el caso de un paciente con una historia similar pero con un desenlace diferente.

Se trata de un varón de 22 años con antecedentes de rinoconjuntivitis alérgica perenne que refería la toma de 10 mg de cetiricina de forma ocasional cuando presentaba síntomas alérgicos desde hacía años. Acudió en septiembre de 2003 por cuadro de ictericia, prurito y astenia de varios días de evolución, lo que coincidió con la toma de este fármaco. No refería la toma de otra medicación ni otros antecedentes personales o familiares de enfermedad hepática. La exploración física sólo reveló ictericia. Analíticamente destacaba bilirrubina total de 13,7 mg/dl (bilirrubina directa: 10,3 mg/dl), transaminasa glutámico oxalacética (GOT) de 49 U/l, transaminasa glutámico pirúvica (GPT) de 92 U/l, y gammaglutamil transpeptidasa: de 56 mg/dl. Durante su ingreso no presentó coagulopatía ni datos de encefalopatía hepática, y todo el estudio fue negativo para metabolopatías, enfermedad vírica y autoinmunitaria. La ecografía y la TAC abdominal resultaron normales, por lo que se realizó una biopsia hepática que mostró una estasis biliar pericentral con abundantes trombos biliares intracanaliculares e intracelulares, con mínima proliferación colangiolar y sin clara colangiolitis. No se observaron cambios inflamatorios, granulomas o lesión vascular, y fue compatible en primer lugar con un origen tóxico o farmacológico, pero sin poder excluir un cuadro poco evolucionado de un proceso de naturaleza primaria. La evolución fue favorable con ácido ursodesoxicólico (AUDC), con descenso progresivo de las cifras de bilirrubina hasta su normalización un mes más tarde.

Dos años después, en julio de 2005, acudió de nuevo por un cuadro similar de ictericia y prurito secundario a la toma de una dosis de 10 mg de cetiricina. Los estudios de laboratorio mostraron una bilirrubina total de 6,2 mg/dl. Al igual que en el episodio anterior, el resto del estudio de enfermedad hepática y la colangiografía resonancia magnética fueron normales. Se indicó por esto una nueva biopsia hepática, cuyo resultado fue compatible con un cuadro de colestasis intrahepática intensa que era muy indicativo de origen tóxico o farmacológico. Tras alcanzar cifras de bilirrubina de 29 mg/dl, el undécimo día de hospitalización, se observó disminución progresiva de éstas.

En julio de 2006 el paciente ingresó de nuevo por ictericia con cifras de bilirrubina de 11,9 mg/dl, pero en este caso sin

antecedente de haber tomado ningún fármaco. De nuevo, los estudios de laboratorio y de imagen fueron normales así como se obtuvieron los mismos resultados en la biopsia hepática. Dos meses después las cifras de bilirrubina se normalizaron. Si bien hasta este momento se había asumido el origen tóxico de la hepatitis, máxime con la reaparición del cuadro con la reexposición al fármaco en la segunda ocasión, nos encontrábamos en este tercer ingreso con un cuadro colestásico sin el antecedente de la toma de ningún fármaco. La aparición de los episodios de colestasis con una clara tendencia estacional, la ausencia de inflamación o de fibrosis en las biopsias sucesivas y la resolución favorable de todos los episodios nos hizo pensar en un posible caso de colestasis intrahepática recurrente benigna (CIRB). El paciente se derivó al servicio de genética, pero desgraciadamente los estudios genotípicos necesarios para la compatibilidad del cuadro no se realizan en España y fue imposible realizarlos en el extranjero. La evolución del paciente hasta el día de hoy es favorable, está en tratamiento con AUDC y no ha presentado nuevos episodios de colestasis.

La CIRB es una enfermedad de herencia autosómica recesiva, esporádica o familiar, debida a una mutación localizada en un gen de la región 18q 21-22 del cromosoma 18 llamado *ATP8B1*<sup>2</sup>. Se caracteriza por episodios de colestasis no explicados por otras causas que pueden durar varios meses, con períodos asintomáticos prolongados entre ellos. Se han descrito posibles desencadenantes medioambientales de la enfermedad<sup>3</sup>. No existe ningún tratamiento que se haya evaluado en estudios controlados y tampoco existe ningún fármaco que prevenga los episodios de colestasis. El uso de AUDC en estos pacientes podría ser beneficioso al disminuir las cifras de bilirrubina sérica e incrementar la secreción de ácidos biliares, como observaron Nicolás et al en 2 pacientes con CIRB con dosis de 15 mg/kg/día<sup>4</sup>. El pronóstico es favorable sin evolución a enfermedad hepática crónica, aunque se han descrito casos de aparición de fibrosis hepática<sup>5</sup>.

## Bibliografía

- Rodríguez-Gómez SJ, Zamora-Martínez T, Bailador-Andrés C, Fuentes-Coronel AM, Martín-Arribas MI. Colestasis intrahepática grave asociada a la ingesta de cetiricina. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32:383-4.
- Harris MJ, Le Couteur DG, Arias IM. Progressive familial intrahepatic cholestasis: Genetic disorders of biliary transporters. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20:807-17.
- Bijleveld CM, Vonk RJ, Kuipers F, Havinga R, Fernandes J. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: A long-term follow-up study of two patients. *Hepatology.* 1989;9:532-7.
- Nicolás I, Pons JA, Vargas A, Gallardo F, Albaladejo A, Nicolás JM. El tratamiento con ácido ursodesoxicólico parece acortar el período de colestasis en dos pacientes con colestasis intrahepática recurrente benigna. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:421-3.
- Van Ooteghem NA, Klomp LW, Van Berge-Henegouwen GP, Houwen RH. Benign recurrent intrahepatic cholestasis progressing to progressive familial intrahepatic cholestasis: Low GGT cholestasis is a clinical continuum. *J Hepatol.* 2002;36:439-443.

Antonio Díaz-Sánchez<sup>a,\*</sup>, Ignacio Marín-Jiménez<sup>b</sup> y Mercedes Aldeguer<sup>a</sup>

\*Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: antoniodisan@yahoo.es  
(A. Díaz-Sánchez).

<sup>a</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

<sup>b</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

doi:10.1016/j.gastrohep.2009.06.011

## Hepatitis autoinmunitaria inducida por efalizumab

### Efalizumab-induced autoimmune hepatitis

Sr. Director:

La hepatitis autoinmunitaria es una hepatopatía inflamatoria crónica y progresiva de etiología desconocida, se asocia a autoanticuerpos circulantes e hipergammaglobulinemia, y responde habitualmente al tratamiento inmunosupresor<sup>1</sup>. Puede afectar a ambos sexos y a todas las edades. En individuos predispuestos genéticamente se produce una reacción inmunitaria aberrante contra autoantígenos hepáticos<sup>2</sup>, y en ocasiones intervienen factores externos, como infecciones víricas y tratamientos farmacológicos, que actúan como inductores.

El efalizumab es un anticuerpo monoclonal de origen recombinante que actúa inhibiendo la actividad de los linfocitos T, específicamente a la subunidad CD11a del LFA-1 (antígeno asociado a la función linfocitaria), y que se ha utilizado en el tratamiento de la psoriasis. En su ficha técnica se indica que el 4–6% de los pacientes tratados con efalizumab presenta elevaciones de fosfatasa alcalina (FA) y alanina-aminotransferasa (ALT) de hasta 3 veces el límite superior de la normalidad, que se normalizan al interrumpir el tratamiento<sup>3</sup>, y se ha comunicado un caso de hepatitis idiopática<sup>4</sup>. Además, puede producir trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmunitarias<sup>4</sup>. Su comercialización se ha suspendido recientemente tras la notificación de casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Presentamos aquí un caso de hepatitis autoinmunitaria probablemente inducida por efalizumab.

Se trata de un mujer de 55 años de edad, que en junio de 2007 comenzó tratamiento con efalizumab en dosis de 50 mg/semana subcutánea por psoriasis en placas que presentaba desde los 25 años, con afectación ungueal. No tenía ningún otro antecedente de interés y no bebía alcohol ni tomaba ninguna otra medicación. La bioquímica hepática inmediatamente antes de comenzar el tratamiento y en los 5 años anteriores era normal, y los anticuerpos anti-nucleares (ANA) previos eran positivos a 1/640. Un control analítico realizado tras la administración de 9 dosis de efalizumab mostró aspartato-aminotransferasas (AST) de 255 U/l, ALT de 235 U/l, FA de 428 U/l y gammaglutamil-transpeptidasa (GGT) de 490 U/l. La bilirrubina y el hemograma fueron normales, y la paciente se encontraba

asintomática. Se administraron 3 dosis más de efalizumab, y 2 semanas después de la finalización del tratamiento la analítica mostró AST de 142 U/l, ALT de 120 U/l, FA de 302 U/l y GGT de 345 U/l. El antígeno de superficie del virus B de la hepatitis (HBsAg) y los anticuerpos frente al virus C de la hepatitis (anti-VHC) fueron negativos. En los controles posteriores se observó una mejoría de los parámetros alterados, que llegaron casi a normalizarse a los 5 meses, pero reascendieron de nuevo a los 10 meses: AST de 314 U/l, ALT de 290 U/l, FA de 473 U/l y GGT de 661 U/l. El HBsAg y los anti-VHC seguían siendo negativos y una ecografía abdominal no mostró ninguna alteración. Poco después, la paciente comenzó con poliartralgias y signos flogósicos, especialmente en las manos, que se etiquetaron como artritis psoriásica y se trataron con salazopirina y aceclofenaco, sin que se observara ninguna mejoría. Al persistir las alteraciones analíticas durante los 6 meses siguientes, aunque a menor nivel, se realizó una biopsia hepática que mostró un infiltrado linfoplasmocitario predominantemente portal con necrosis de interfaz moderada y escasos puentes de fibrosis, sin alteración de los ductos biliares ni otras lesiones. Se realizó estudio de autoanticuerpos, y resultaron positivos los ANA a 1/1.280, así como los antimúsculo liso a 1/40 y los antiactina (132,9 U [normal hasta 20]); los antimicrosomales de hígado y riñón y los anticuerpos antimitocondriales (AMA) fueron negativos. Además, se observó un aumento de los niveles de gammaglobulinas (2,5 g/dl) y de IgG (2.033 mg/dl), y los de IgA e IgM fueron normales. El metabolismo férrico, la alfa-1-antitripsina y la ceruloplasmina fueron normales. El estudio de los antígenos leucocitarios humanos (HLA, human leucocyte antigen) mostró homocigosidad para DRB1\*04. Se inició tratamiento con prednisona en dosis inicial de 30 mg/día, con reducción progresiva, y azatioprina en dosis de 50 mg/día. Las artralgias desaparecieron en una semana; a las 12 semanas las aminotransferasas y las FA eran normales y los niveles de GGT disminuyeron hasta 72 U/l.

En este caso, la alteración analítica inicial cumple criterios de lesión colestásica<sup>5</sup>, y su relación temporal con el inicio del tratamiento con efalizumab así como su evolución tras la finalización de éste hacen que la causalidad del fármaco sea sugestiva. La escala diagnóstica CIOMS-RUCAM (Council for International Organizations of Medical Sciences-Roussel Uclaf Causality Assessment Method)<sup>6</sup> permite establecer como probable la relación entre el efalizumab y la inicial lesión hepática observada. Además, con la evolución posterior, el diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria se sustenta en los criterios diagnósticos del International Autoimmune Hepatitis Group<sup>7,8</sup>. Pese a la