

Antonio Díaz-Sánchez^{a,*}, Ignacio Marín-Jiménez^b y Mercedes Aldeguer^a

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

^aUnidad de Aparato Digestivo, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

^bServicio 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 inmunosupresor¹. Puede afectar a ambos sexos y a todas las edades. En individuos predispuestos genéticamente se produce una reacción inmunitaria aberrante contra autoantígenos hepáticos², 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 tratamiento³, y se ha comunicado un caso de hepatitis idiopática⁴. Además, puede producir trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmunitarias⁴. 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 colestásica⁵, 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)⁶ 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^{7,8}. Pese a la

inusual colestasis, la negatividad de los AMA, la normalidad de la IgM y la ausencia de lesión en los ductos biliares permitirían excluir la cirrosis biliar primaria.

El caso que presentamos es muy similar a otros descritos tras la administración de fármacos biológicos, como interferón⁹ y anti-TNF¹⁰. Cuando se utilicen fármacos con acción inmunomoduladora debe tenerse siempre en cuenta la posible inducción de una hepatitis autoinmunitaria.

Bibliografía

1. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 2006;354:54–66.
2. Vergani D, Mieli-Vergani G. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3306–12.
3. Raptiva® (efalizumab). Ficha técnica [citado 10 Sep 2009]. Disponible en: URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/H-542-PI-es.pdf>.
4. Scheinfeld N. Efalizumab: A review of events reported during clinical trials and side effects. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5:197–209.
5. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol*. 1990;11:272–6.
6. Danan G, Bénichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1323–30.
7. Álvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31:929–38.
8. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48:169–76.
9. García-Buey L, García-Monzón C, Rodríguez S, Borque MJ, García-Sánchez A, Iglesias R, et al. Latent autoimmune hepatitis triggered during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 1995;108:1770–7.
10. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22:847–61.

Joaquín Primo^{a,*}, Joaquín Michavila^b e Iratxe Jiménez^b

^aUnidad de Digestivo, Hospital de Sagunto, Valencia, España

^bServicio de Medicina Interna, Hospital de Sagunto, Valencia, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: primo_joa@gva.es (J. Primo).