

CARTAS AL DIRECTOR

Hepatitis autoinmune inducida por levofloxacin. Descripción de un caso

Levofloxacin-induced autoimmune hepatitis. Description of a case

DILI (*drug-induced liver injury*) es la denominación utilizada actualmente para designar las lesiones inducidas por fármacos. Su expresión clínica es muy diversa, y pueden semejar a cualquiera de las enfermedades hepáticas agudas y crónicas de otra etiología. Dos mecanismos pueden causar esta alteración: una reacción por idiosincrasia metabólica, por fármacos que se metabolizan en más del 50% en el hígado, o una reacción de hipersensibilidad¹. Una forma peculiar de DILI es debida a una respuesta inmunitaria contra proteínas del hígado que puede manifestarse clínicamente como una hepatitis autoinmune (HAI)². Es un evento raro, con una incidencia que oscila entre 1:10.000 a 1:100.000 pacientes tratados³. Puede ir desde una forma asintomática hasta un fallo hepático fulminante⁴.

En caso de hipersensibilidad una reexposición al fármaco induce un cuadro más grave, con un mayor riesgo de mortalidad⁵. En el estudio de Lucena et al., del registro español de DILI, que comprendía una cohorte de 742 pacientes, 9 (1,2%) presentaron un segundo episodio, ninguno grave. El 44% (4 de 9 de estos pacientes) desarrollaron un cuadro de DILI, con los criterios de probable o definitivo para HAI de acuerdo a la puntuación simplificada^{6,7}.

Reportamos aquí un caso de hepatitis autoinmune diagnosticada mediante la puntuación simplificada para HAI (7 puntos) por una reexposición a levofloxacin, con excelente respuesta al tratamiento combinado (prednisona y azatioprina).

Observación clínica

Mujer de 59 años de edad con antecedentes de alergia a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y ácido acetilsalicílico (AAS). Tiene rinitis alérgica y asma, en tratamiento con esteroides y broncodilatadores.

Consultó por una elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) 389 U/l (rango 5-40), aspartato aminotransferasa (AST) 213 U/l (rango 5-40) y leucocitos $7 \times 10^9/l$ (eosinófilos 16,6%), como hallazgo en una valoración de rutina. Clínicamente estaba asintomática. Refirió haber tomado al momento de los análisis levofloxacin 500 mg al día durante

7 días por un cuadro de infección de vías respiratorias. En el momento de consultar a nuestro servicio la paciente tomaba esteroides tópicos (vía nasal). Los análisis anteriores practicados por su médico de cabecera no mostraban alteraciones de la biología hepática.

En la exploración física no hubo hallazgos relevantes, excepto la presencia de pólipos en fosas nasales. Como parte del abordaje de la hipertransaminasemia se le realizó serología para virus de hepatitis (A, B, c y E), citomegalovirus y Epstein-Barr y un perfil de autoinmunidad como anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antiántígenos microsomales de hígado y riñón (anti-LKM-1), anticuerpos antimúsculo liso (ASMA), anticuerpos anti-f-actina, anticuerpos antimitocondriales (AMA) y anticuerpos anticitosol hepático (anti-LC1), que fueron negativos. Una ecografía hepática fue normal.

Se suspendió el levofloxacin, bajo la sospecha de toxicidad hepática por este fármaco y a los 2 meses de seguimiento se encontró sin eosinofilia periférica y las transaminasas hepáticas habían disminuido a AST 68 U/l y ALT 93 U/l. Debido a la persistencia de las transaminasas ligeramente elevadas se repitió el perfil de autoinmunidad que solo mostró unos ANA positivos (453 URF), pero sin criterios para HAI de acuerdo con la puntuación simplificada⁷.

Después de 7 meses de mantener las pruebas de funcionamiento hepático normales y estar asintomática, presentó un nuevo pico de transaminasas, llegando a valores de AST 355 U/l y ALT 414 U/l. En el hemograma destacaba una cifra de leucocitos de $7,8 \times 10^9/l$ con incremento de eosinófilos (12,2%). Esta alteración coincidió nuevamente con la toma de levofloxacin por la misma indicación que en el primer episodio. Los ANA seguían positivos (640 URF, patrón homogéneo) y los niveles de IgG (inmunoglobulina G), ligeramente elevados, 16,2 g/l (rango 6,8-15,3).

Se decidió realizar una biopsia hepática percutánea que mostró espacios porta densamente infiltrados por células redondas que en algunos puntos rebasan la membrana limitante, con muchas plasmáticas, presencia de áreas de necrosis portocentral, formación rosetoide de los hepatocitos y abundantes eosinófilos (figs. 1 y 2)⁷, compatible con una HAI. Los espacios porta presentaban una fibrosis portal incipiente. En la puntuación diagnóstica simplificada presentó 7 puntos, considerada como diagnóstico definitivo.

Tras 8 semanas sin la toma de levofloxacin las transaminasas persistían elevadas (AST 241 U/l y ALT 262 U/l), por lo que se decidió iniciar tratamiento con el esquema combinado de prednisona 30 mg en pauta descendente

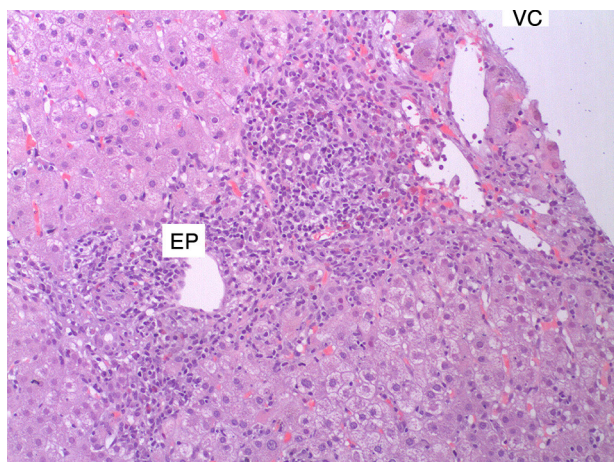


Figura 1 Denso infiltrado inflamatorio portal linfoplasmocitario con algunos eosinófilos. Intensa lesión necroinflamatoria de la interfase periportal con unión entre el espacio porta (EP) y la vena central (VC) por un puente de necrosis.

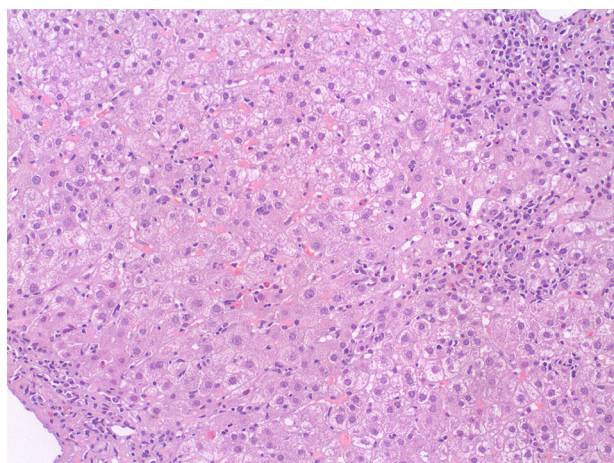


Figura 2 Actividad necroinflamatoria lobulillar moderada con algún eosinófilo. Los espacios porta se sitúan en el extremo superior derecho e inferior izquierdo.

semanalmente y azatioprina 50 mg/día. A las pocas semanas del tratamiento se produjo una normalización de las transaminasas y de los valores de IgG. Al año de iniciado el tratamiento, dada la normalidad analítica (incluida la normalidad de IgG) y el hecho de que la paciente está clínicamente asintomática, se decide una reducción progresiva de la medicación hasta su interrupción. Los análisis

permanecen normales tras 2 meses de la suspensión del tratamiento inmunosupresor.

La relación de causalidad entre la ingesta de levofloxacino y la alteración de la analítica hepática (y los hallazgos anatomopatológicos) resultó muy probable tras la aplicación de la escala de RUCAM (11 puntos) (tabla 1).

Discusión

La elevación de transaminasas en un paciente que toma un medicamento obliga a plantear, en ausencia de otras causas de hipertransaminasemia, el diagnóstico de DILI. No obstante, en pocas ocasiones se manifiesta como una HAI. Su diagnóstico se basa en la presencia de ANA, ASMA y en hallazgos histológicos típicos de HAI, es decir, una reacción inflamatoria con presencia de células plasmáticas⁸.

Cuando se expresa como una HAI no siempre es posible diferenciar entre una HAI idiopática preexistente, pero no reconocida, en un paciente que recibe un tratamiento farmacológico y una HAI producida por el fármaco, ya que no existen signos clínicos o histológicos que puedan caracterizar uno u otro cuadro⁹.

En nuestra paciente el diagnóstico de HAI se basó en la puntuación simplificada (7 puntos),⁷ calculada después de la segunda exposición al levofloxacino. Sin embargo, no podemos afirmar con seguridad que el levofloxacino fuera el responsable de inducir la HAI. Es posible que la reexposición al levofloxacino que experimentó esta paciente desencadenara la aparición de la hepatitis, tal como sucedió en algunos pacientes del estudio de Lucena et al. En los pacientes de este estudio, cuya HAI se atribuyó a quinolonas, hubo una resolución completa al suspender el fármaco, sin necesidad de tratamiento^{6,7}, mientras que en nuestra paciente esto no ocurrió, por lo que se inició tratamiento inmunosupresor.

En la práctica clínica es un reto diferenciar una HAI idiopática de una HAI medicamentosa. En el estudio de Björnsson et al. se consideró que en 24 (9,2%) pacientes con diagnóstico de HAI de una cohorte de 261, la enfermedad hepática fue inducida por fármacos, principalmente antibióticos (nitrofurantoína y minociclina), sin existir diferencias en marcadores serológicos, histológicos e incluso en la respuesta al tratamiento entre los casos idiopáticos y los inducidos por fármacos¹⁰. La tasa de recaídas en el momento de suspender el tratamiento inmunosupresor fue 0% en el grupo de HAI medicamentosa y del 65% en el grupo de HAI idiopática¹⁰. Aunque el seguimiento de nuestra paciente todavía es corto tras la suspensión de la medicación (2 meses), todo hace pensar que no va a producirse una recurrencia, hecho que refuerza la idea de que se trataba de un DILI en forma de HAI.

Tabla 1 Evolución de la analítica hepática durante el curso de la hepatitis

	AST (U/l)	ALT (U/l)	Br (mg/dl)	GGT (U/l)	FA (U/l)
Momento de consulta	213	389	0,3	11	262
2 meses tras interrumpir levofloxacino	68	93	0,5	15	284
Reexposición a levofloxacino	355	414	0,4	19	345
2 meses tras tratamiento con azatioprina y prednisona	28	34	1	19	279
2 meses tras suspensión azatioprina y prednisona	28	23	0,5	7	274

En conclusión, consideramos que todos aquellos pacientes con DILI y, sobre todo, los que presentan un segundo episodio por reexposición al mismo fármaco o a un segundo fármaco con estructura bioquímica similar, siempre debe descartarse una asociación con HAI (de acuerdo con la puntuación simplificada) e iniciar el tratamiento de forma oportuna. De acuerdo a la evidencia son pacientes con un mejor pronóstico, dado que no hay recaídas después de parar el tratamiento.

Bibliografía

1. Lammert C, Bjornsson E, Niklasson A, Chalasani N. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events. *Hepatology*. 2010;51:615–20.
2. Zhang-Xu Liu MD, Neil Kaplowitz MD. Immune-mediated drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis*. 2002;6:467–86.
3. Bjornsson E. Review article: Drug-induced liver injury in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:3–13.
4. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008;135:1924–34, e1921–1924.
5. Hunt CM. Mitochondrial and immunoallergic injury increase risk of positive drug rechallenge after drug-induced liver injury: a systematic review. *Hepatology*. 2010;52:2216–22.
6. Lucena MI, Kaplowitz L, Hallal H, Castiella A, Garcia-Bengochea M, Otazua P, et al. Recurrent drug-induced liver injury (DILI) with different drugs in the Spanish registry. The dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2011;55:70–7.
7. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48:169–76.
8. Czaja AJ. Current concepts in autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol*. 2005;4:6–24.
9. Weiler-Normann C, Schramm C. Drug induced liver injury and its relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatology*. 2011;55:747–9.
10. Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology*. 2010;51:2040–8.

Ignacio García Juárez^a, Rosa Miquel^b, Xavier Forns^{a,*} y Miquel Bruguera^a

^a Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS y CIBEREHD, Barcelona, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, IDIBAPS y CIBEREHD, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xforns@clinic.ub.es (X. Forns).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2013.07.010>

Respuesta a «Espectro de la enteropatía sensible al gluten en pacientes con dispepsia de tipo dismotilidad»

Response to «Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in patients with dysmotility-like dyspepsia»

Sr. Director:

Hemos leído con interés el trabajo de Santolaria et al.¹ recientemente publicado en esta revista, en el que se analiza la prevalencia de enteropatía sensible al gluten en la dispepsia de tipo dismotilidad. Queríamos corroborar los resultados de los autores a partir de los resultados obtenidos en nuestros pacientes desde otra perspectiva.

Para valorar los síntomas gastrointestinales predominantes en pacientes con enfermedad celíaca y su relación con los anticuerpos antitransglutaminasa (AcTG) y la histología se estudiaron pacientes con enfermedad celíaca diagnosticados consecutivamente en 2 años. Se consideraron negativos títulos de AcTG < 3 U/ml, positivos entre 3-30 U/ml y positivos intensos títulos > 30 U/ml, tal como recomiendan los nuevos criterios de la ESPHGAN². Lesiones Marsh IIIb o IIIc se consideraron como histologías avanzadas. A todos los pacientes se les pasó el test GSRS en el momento del diagnóstico. Los resultados del test se analizaron cuantitativamente y cualitativamente considerando para cada ítem la proporción de enfermos que presentaban

puntuación > 2 (prop > 2, 2 = molestias ligeras). Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar (DE) o mediana según el tamaño de la muestra. Se incluyeron 33 pacientes (25 mujeres, 8 hombres) con edad 38,67 años (DE: 11,78). Los AcTG eran negativos en 10 pacientes, positivos en 9 y positivos intensos en 14. Diecinueve pacientes presentaban histologías leves (11 Marsh I, 1 Marsh II y 7 Marsh IIIa) y 14 histologías avanzadas (12 Marsh IIIb, 2 Marsh IIIc). La mediana de edad de los pacientes con AcTG positivos (30 años) era menor que la de los pacientes con AcTG negativos (45,5 años, p=0,009) y AcTG positivos intensos (42,5 años, p=0,012). Pacientes con AcTG positivos intensos presentaban mayor proporción de histologías avanzadas (AcTG negativos 0/10, AcTG positivos 2/9, AcTG positivos intensos 12/14, p<0,001). La puntuación GSRS total fue de 29,85 (DE: 18,05). En la figura 1 se muestra los resultados cualitativos por síntomas. Los predominantes fueron flatulencia (3,18, DE: 1,67, prop > 2=72,73%), sensación de evacuación incompleta (3,09, DE: 2,14, prop > 2=63,64%), distensión (3,09, DE: 2,15, prop > 2=60,61%), sensación de vacío epigástrico (2,24, DE: 1,64, prop > 2=45,45%), epigastralgia (2,21, DE: 1,82, prop > 2=42,42%) y urgencia deposicional (media 2,03, DE: 2,16, prop > 2=33,33%). No hemos encontrado diferencias significativas en la sintomatología según la edad, los niveles de AcTG, ni la histología.

Concluimos que la sintomatología predominante de los pacientes con enfermedad celíaca del adulto es inespecífica y similar a la de enfermedades funcionales, con síntomas como flatulencia, distensión, sensación de vacío