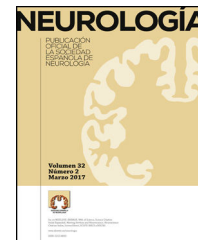




SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE NEUROLOGÍA

# NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



## CARTAS AL EDITOR

### Hepatitis tóxica tras tratamiento concomitante con interferón beta y aloe vera en un paciente con esclerosis múltiple: a propósito de un caso



### Toxic hepatitis after concomitant interferon beta and aloe vera treatment in a patient with multiple sclerosis: A case report

*Sr. Editor:*

El interferón beta (IFN $\beta$ ) se utiliza para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) y se considera un fármaco seguro. No obstante, la toxicidad hepática debida a IFN $\beta$  no es rara<sup>1,2</sup>.

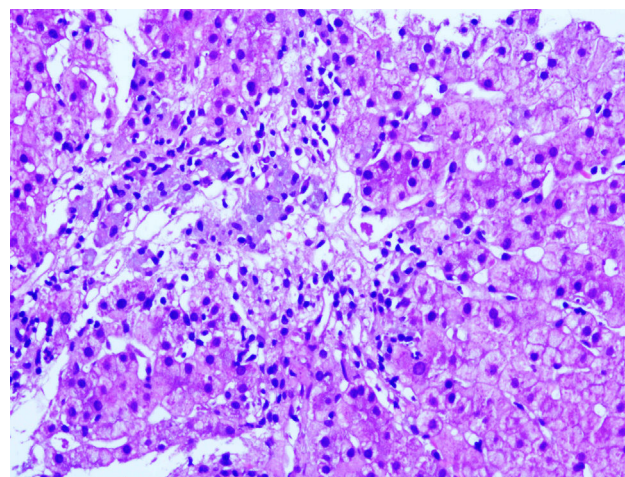
El aloe vera (AV) también se ha asociado a daño hepático<sup>3,4</sup>. Algunos pacientes con EMRR usan el AV para el alivio del estreñimiento.

Hepatitis en pacientes que toman IFN $\beta$  y AV no ha sido descrita previamente en la literatura. Presentamos el caso de una paciente con EMRR, que desarrolla una hepatitis tóxica tras el tratamiento a largo plazo con ambos fármacos.

Mujer de 61 años con EMRR en tratamiento con IFN $\beta$ -1a intramuscular (IFN $\beta$ -IM) 30  $\mu$ g/semanal durante 10 años (Avonex<sup>®</sup>) y LX.Trem<sup>®</sup> (182 mg de AV) durante 3 años para el tratamiento del estreñimiento. Acude a urgencias por cuadro de astenia y dolor abdominal. La exploración mostró ictericia cutáneo-mucosa y dolor a la palpación en hipocondrio derecho. La analítica reveló AST 1.236 U/l, ALT 824 U/l, GGT 169 U/l, FA 121 U/l, actividad de protrombina 73%. Serologías víricas (hepatitis A, B y C) y estudio de autoinmunidad (ANA, AMA, LKM y ASMA) negativos. La ecografía hepática y el TC toraco-abdominal detectaron esteatosis hepática sin hepatomegalia ni lesiones ocupantes de espacio, y la biopsia hepática (fig. 1) fue compatible con hepatitis tóxica. Debido a la sospecha clínica, tanto el IFN $\beta$ -IM como el AV fueron retirados. Tres semanas después, la analítica mostró una mejoría de la función hepática, que se normalizó a los 6 meses.

La escala Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) para este paciente se calificó como probable (7 puntos)<sup>5</sup>. La reacción farmacológica se comunicó al Centro de Farmacovigilancia de Cataluña.

La alteración hepática más frecuente debida a IFN $\beta$  es la elevación asintomática de las transaminasas; normalmente es leve y transitoria, y suele ser innecesaria la retirada o el ajuste de dosis del fármaco<sup>1</sup>. Francis et al. comunicaron



**Figura 1** Biopsia hepática. Necrosis confluyente centrolobulillar con infiltrado inflamatorio de histiocitos. No existen áreas de fibrosis ni signos de enfermedad hepatocelular crónica. Estos hallazgos son compatibles con hepatitis tóxica (Hematoxilina-eosina  $\times 20$ ).

que solo un 0,4% de los pacientes que tomaban IFN $\beta$  lo suspendieron por toxicidad, siendo la tasa de hepatotoxicidad grave de un caso por cada 2.300 pacientes<sup>1</sup>. La hepatotoxicidad grave y tardía por IFN $\beta$ , como en nuestro caso es excepcional<sup>6,7</sup>, y suele ocurrir durante el primer año, siendo infrecuente tras los 6 primeros meses de tratamiento<sup>1</sup>. Con respecto al tipo de IFN $\beta$ , la toxicidad es mayor con dosis altas y con mayor frecuencia de administración, siendo rara con la administración semanal<sup>2</sup>.

La toxicidad hepática por AV es común durante los primeros meses. Solo hemos encontrado un caso de aparición tardía, tras más de 5 años desde el inicio del tratamiento<sup>3</sup>.

La fisiopatología del daño hepático por IFN $\beta$  y AV no es conocida. Se cree que el IFN $\beta$  podría producir hepatotoxicidad por daño directo a los hepatocitos, o por inducción de autoinmunidad frente al hígado<sup>1,8</sup>; debido a sus propiedades inmunomoduladoras podría desencadenar alteraciones inmunológicas como la hepatitis autoinmune. La toxicidad hepática por AV puede ser debida por toxicidad directa o por hipersensibilidad.

Con relación al sexo, la hepatotoxicidad es más frecuente en varones, pero suele ser más grave en las mujeres. La razón de esta diferencia no es bien conocida, pero se piensa que un menor índice de masa corporal y un mayor grado de adherencia al tratamiento, pueden ser factores predisponentes<sup>6</sup>.

En nuestro caso, la paciente presentó una hepatitis tóxica tras varios años de tratamiento concomitante con IFN $\beta$  y AV, la cual se resolvió tras la retirada de ambos fármacos. Debido a que, de forma individual, los 2 pueden provocar toxicidad hepática tardía, y a que el cuadro mejoró tras la retirada de ambos, ninguno puede descartarse como causa. Respecto a la fisiopatología, el estudio de autoinmunidad fue negativo, lo que descarta la hepatitis autoinmune, siendo la etiología tóxica la más probable.

En conclusión, el riesgo de toxicidad hepática por IFN $\beta$  es mayor cuando se combina con otros fármacos o productos herbales<sup>9</sup>. Los facultativos que tratan con IFN $\beta$  a pacientes con EMRR deberían vigilar el uso de terapias concomitantes. Aunque el riesgo es mayor al inicio del tratamiento, la toxicidad hepática también puede aparecer de forma tardía.

## Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Francis GS, Grumser Y, Alteri E, Micaleff A, O'Brien F, Alsop J, et al. Hepatic reactions during treatment of multiple sclerosis with interferon-1 $\alpha$ , incidence and clinical significance. *Drug Saf.* 2003;26:815–27.
- Tremlett H, Oger J. Hepatic injury, liver monitoring and the beta-interferons for multiple sclerosis. *J Neurol.* 2004;251:1297–303.
- Lee J, Lee MS, Nam KW. Acute toxic hepatitis caused by an aloe vera preparation in a young patient: A case report with a literature review. *Korean J Gastroenterol.* 2014;64:54–8.
- Bottenberg MM, Wall GC, Harvey RL, Habib S. Oral aloe vera-induced hepatitis. *Ann Pharmacother.* 2007;41:1740–3.
- Danan G, Benichou 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.
- Fontana RJ, Hayashi P, Bonkovsky HL, Kleiner DE, Kochhar S, Gu J, et al. Presentation and outcomes with clinically apparent interferon beta hepatotoxicity. *Dig Dis Sci.* 2013;58:1766–75.
- Liao MF, Yen SC, Chun-Yen L, Rong-Kuo L. Delayed liver function impairment secondary to interferon-1a use in multiple sclerosis. *Case Rep Neurol.* 2013;5:130–4.
- Pulicken M, Koteish A, DeBusk K, Calabresi PA. Unmasking of autoimmune hepatitis in a patient with MS following interferon beta therapy. *Neurology.* 2006;66:1954–5.
- Tremlett H, Fu P, Yoshida E, Hashimoto S. Symptomatic liver injury (hepatotoxicity) associated with administration of complementary and alternative products (Ayurveda-AP-Mag Capsules<sup>®</sup>) in a beta-interferon-treated multiple sclerosis patient. *Eur J Neurol.* 2011;18:e78–9.

J.V. Hervás-García<sup>a,\*</sup>, E. Montané<sup>b,c</sup>, A. Serrado-Iglesias<sup>d</sup> y C. Ramo-Tello<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Departamento de Neurociencias, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Departamento de Farmacología Clínica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Municipal de Badalona, Badalona, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josevicente.hervas@hotmail.com (J.V. Hervás-García).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.12.002>  
0213-4853/

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>).

## Descripción de un caso de *Combined central and peripheral demyelination*<sup>☆</sup>



### Combined central and peripheral demyelination: A case description

Sr. Editor:

En la literatura médica existen descripciones de casos, y algunas series en las que se presenta la asociación de

una polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), con desmielinización del sistema nervioso central, y casos de esclerosis múltiple (EM) asociados a neuropatías desmielinizantes<sup>1–3</sup>. En la población pediátrica destaca el frecuente comienzo agudo de la sintomatología en ambas localizaciones<sup>4</sup>. En los últimos años se intentan aunar estos procesos como CCPD, acrónimo de *Combined central and peripheral demyelination*<sup>5</sup>, entidad de la que no existe una definición formal, ni hay establecido una etiopatogenia clara.

Dentro de los distintos fenotipos de la CIDP, el síndrome de Lewis-Sumner o *Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy* (MADSAN) se caracteriza por la asimetría, afectando predominantemente a miembros superiores. No hemos encontrado la asociación de esta variante con desmielinización central. Se describe un caso de una paciente que fue diagnosticada de una variante de CIDP

<sup>☆</sup> Este trabajo ha sido presentado como póster en la LXVI Reunión anual de Neurología 2015.