

# Παρουσίαση περιστατικού

## Φαρμακευτική ηπατίτιδα



Ρέκλου Ανδρομάχη  
Ειδικευόμενη Παθολογίας  
Β' Προπ. Παθολογική κλινική  
Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο



## 1<sup>η</sup> Νοσηλεία:

### Παρούσα νόσος

Ασθενής 65 ετών προσέρχεται για διερεύνηση τρανσαμινασαιμίας που διαπιστώθηκε στα πλαίσια τακτικού εργαστηριακού ελέγχου

### Κλινική εξέταση:

ΑΠ:150/70mmHg, σφύξεις:85/min, S<sub>po</sub>2:98%, Θ:36°C

Ακρόαση πνευμόνων: κφ

S1-S2: ευκρινείς- ρυθμικοί, ΗΚΓ:SR

Κοιλιά: μαλακή, ευπίεστη, ανώδυνη

Ήπαρ: ψηλαφητό, σπλήνας: (-)

Εντερικοί ήχοι: παρόντες

Απουσία οιδημάτων

Περιφερικές σφύξεις: ψηλαφητές



## Ατομικό αναμνηστικό:

- Κατάθλιψη
- Υπόθυρεοειδισμός
- Αρτηριακή υπέρταση
- Υπερλιπιδαιμία

## Φαρμακευτική αγωγή:

- Βενλαφαξίνη υδροχλωρική 150mg 1 (Efexor XR)
- Δοξεπίνη υδροχλωρική 25mg 3 **από 20ημέρου** (Sinequan)
- Λεβοθυροξίνη νατριούχος 100mcg 1 (T4)
- Φουροσεμίδη 40mg, ½ 1 (Lasix)
- Τριμεταζιδίνη 20mg 3 (Vastarel)
- Σιμβαστατίνη & Εζετιμίδη 10/20mg 1 (Inegy)

Οικογενειακό αναμνηστικό: ελεύθερο



## Εργαστηριακές εξετάσεις:

### Γενική αίματος

WBC:7890/μL

NE:64%

LY:20%

HCT: 37.2 %

HGb:12.6 g/dL

MCV: 85.4 fL

MCH: 29 pg

MCHC:33.5 g/dL

PLT: 226000/μL

### Εξετάσεις πήξης

PT:11.8 sec

PTT:38.6 sec

INR:0.98 sec

### Βιοχημικές εξετάσεις

Urea: 26mg/dL

CPK: 75U/L

Cr:0.8mg/dL

Bil total:2.4mg/dL

SGOT: 943U/L

Bil direct: 1.1mg/dL

SGPT: 1012U/L

K:4.4mmol/L

ALP: 297U/L

Na:137mmol/L

γGT : 225U/L

Ca: 9.3mg/dL

LDH:480U/L

Protein total:7.9g/dL

Amyl: 70U/L

Albumin:3.8g/dL

Glu:112mg/dL

Uric acid:3.2mg/dL

TKE:24mm/hr

## Ιολογικός έλεγχος:

Anti-HCV: (-)

HBsAg: (-)

Anti-HBs : >1000mIU/ml

HBeAg: (-)

Anti-Hbe: (+)

Anti-HBc-T: (+)

HIV Ag-Ab: (-)

CMV-G: 11.6 (+)

CMV-M < 8 (-)

EBV IgG > 750 (+)

EBV IgM < 10 (-)

HSV 1/2 IgG: 22.1 (+)

HSV 1/2 IgM: 0.61 (-)

HSV 2 IgG <0.5 (-)



## Καρκινικοί δείκτες:

AFP: 9.9 ng/ml (0-15)

CA 15.3: 18.1 U/ml (0-32.4)

CA 125: 13.4 U/ml (0-35)

CEA : 1.82 ng/ml (<10)

CA 19.9: **89.46 U/ml** (0-37)

## Ανοσολογικές εξετάσεις:

ASMA (IFA): 1/80 (-)

AMA (IFA): 1/80 (-)

AMA (ELISA): 1/80 (-)

Ανοσοσφαιρίνη IgA: 225mg/dL (85-453)

Ανοσοσφαιρίνη IgG: 1250mg/dL (751-1560)

Ανοσοσφαιρίνη IgM: 220 mg/dL (46-304)

Σερουλοπλασμίνη: 35 mg/lit (22-58)

**Cu ούρων: 140μg/24ωρο (>40)**

## Απεικονιστικές εξετάσεις:

**Α/α θώρακος:** - οριακός ΚΘΔ  
- ύβωση δεξιού ημιδιαφράγματος

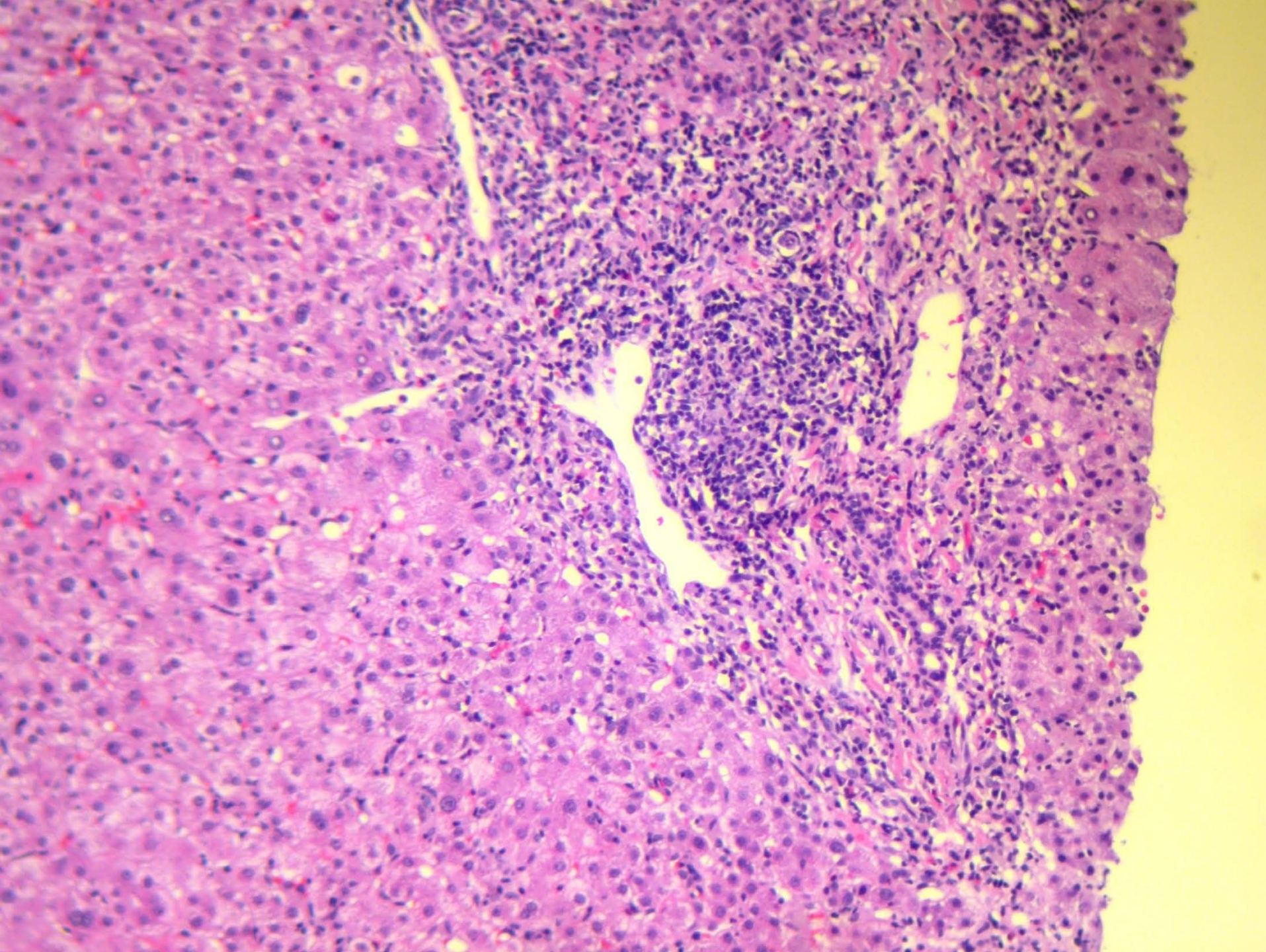
**Α/α κοιλίας:** φυσιολογική

**Αξονική τομογραφία κοιλίας:**

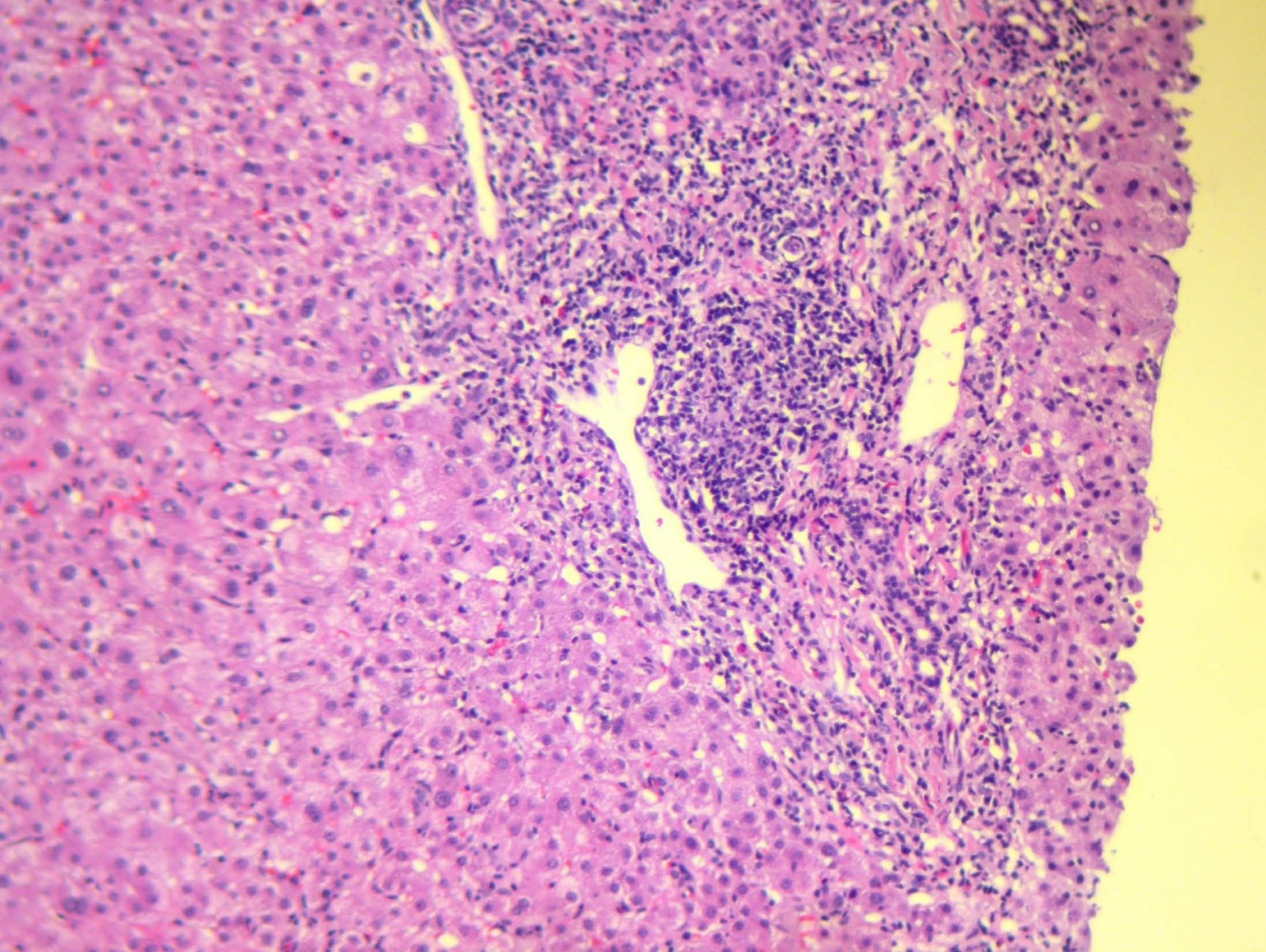
(χωρίς iv χορήγηση σκιαστικού λόγω ιστορικού αλλεργιών)

- ρικνή χοληδόχος κύστη
- ήπαρ, πάγκρεας, επινεφρίδια, σπλήνας:κ.φ
- απουσία παθολογικής λεμφαδενίτιδας γύρω από τα μεγάλα αγγεία της κοιλιάς
- δουγλάσειος χώρος ελεύθερος από υγρό

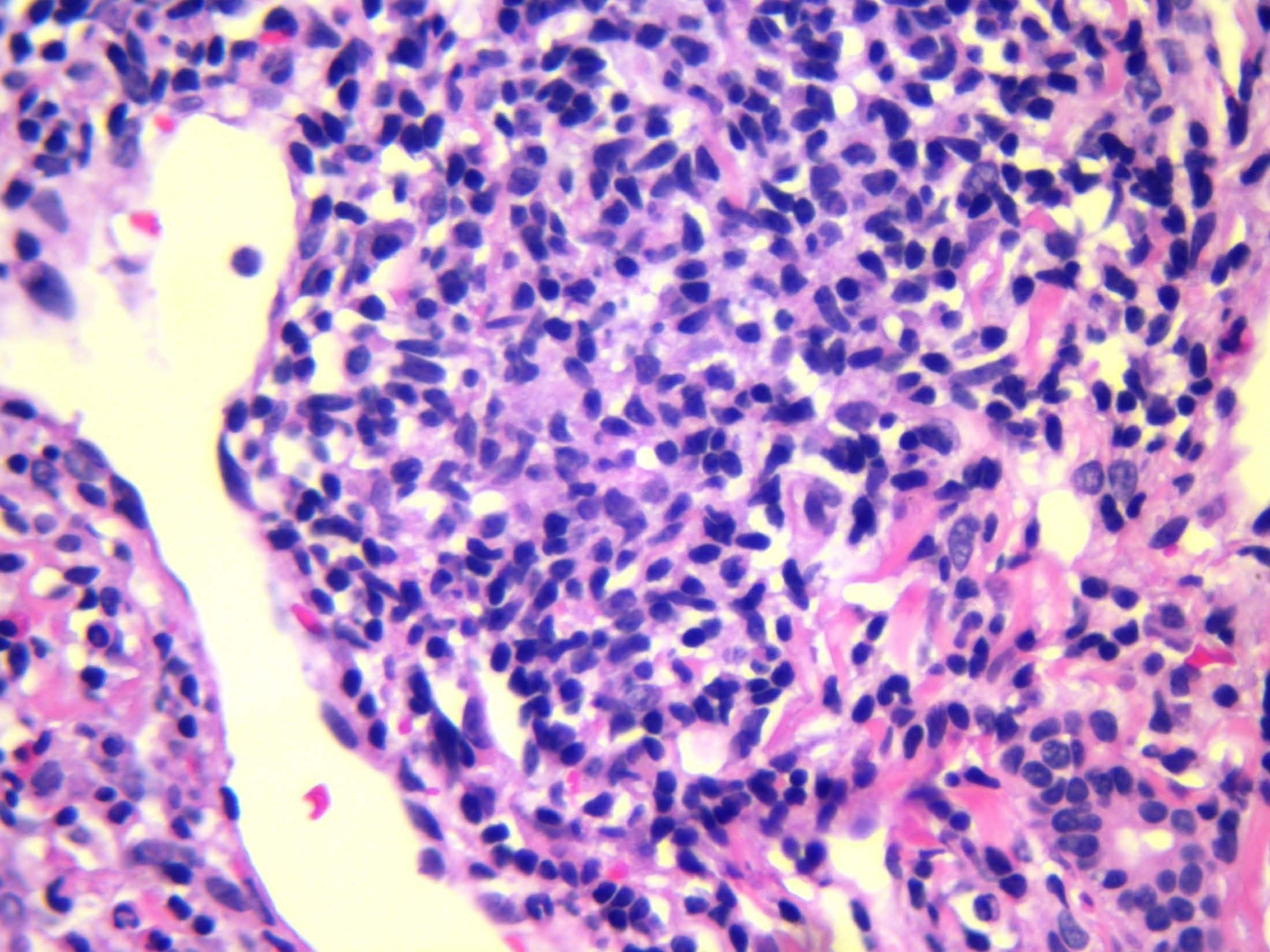




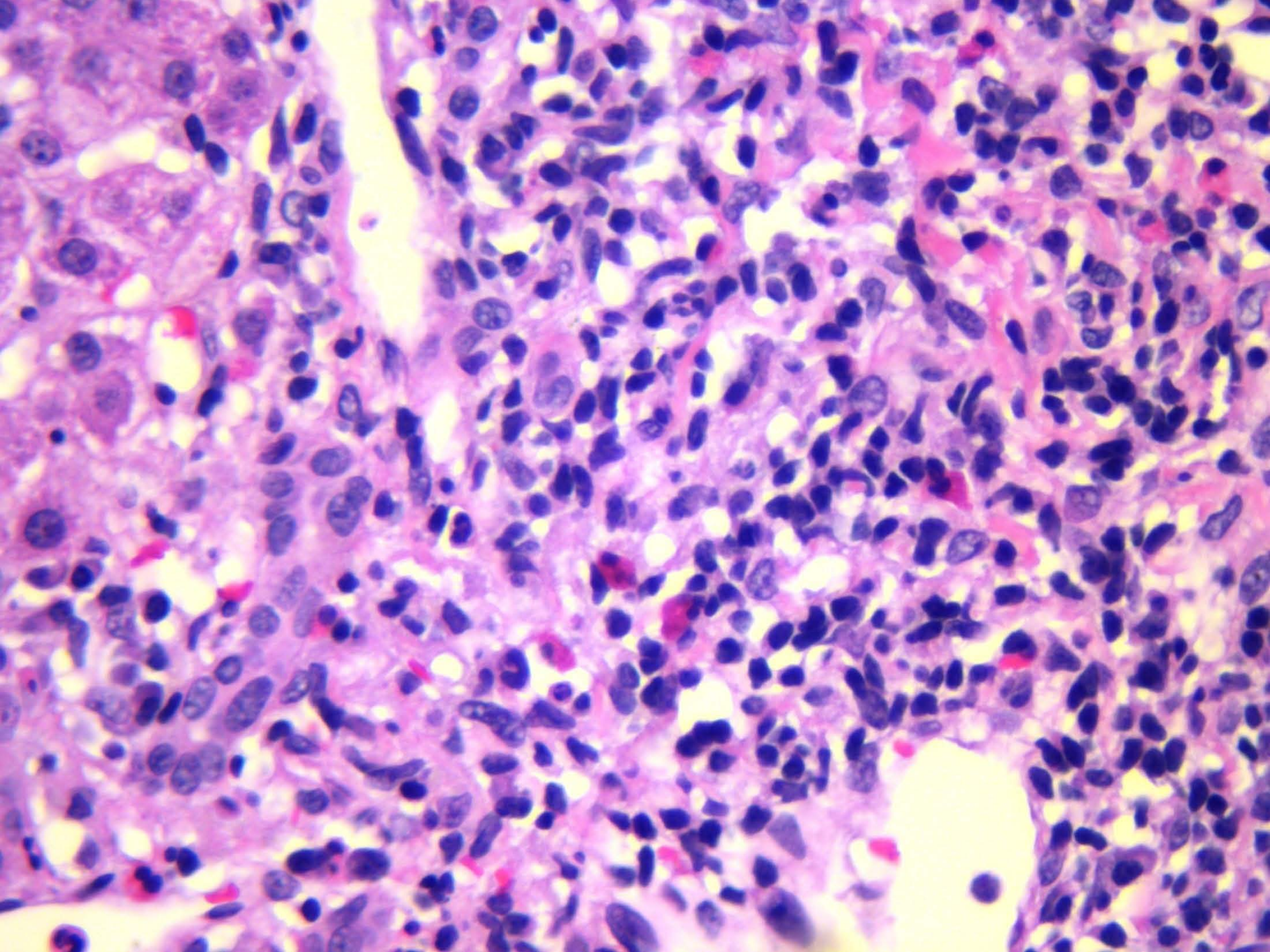




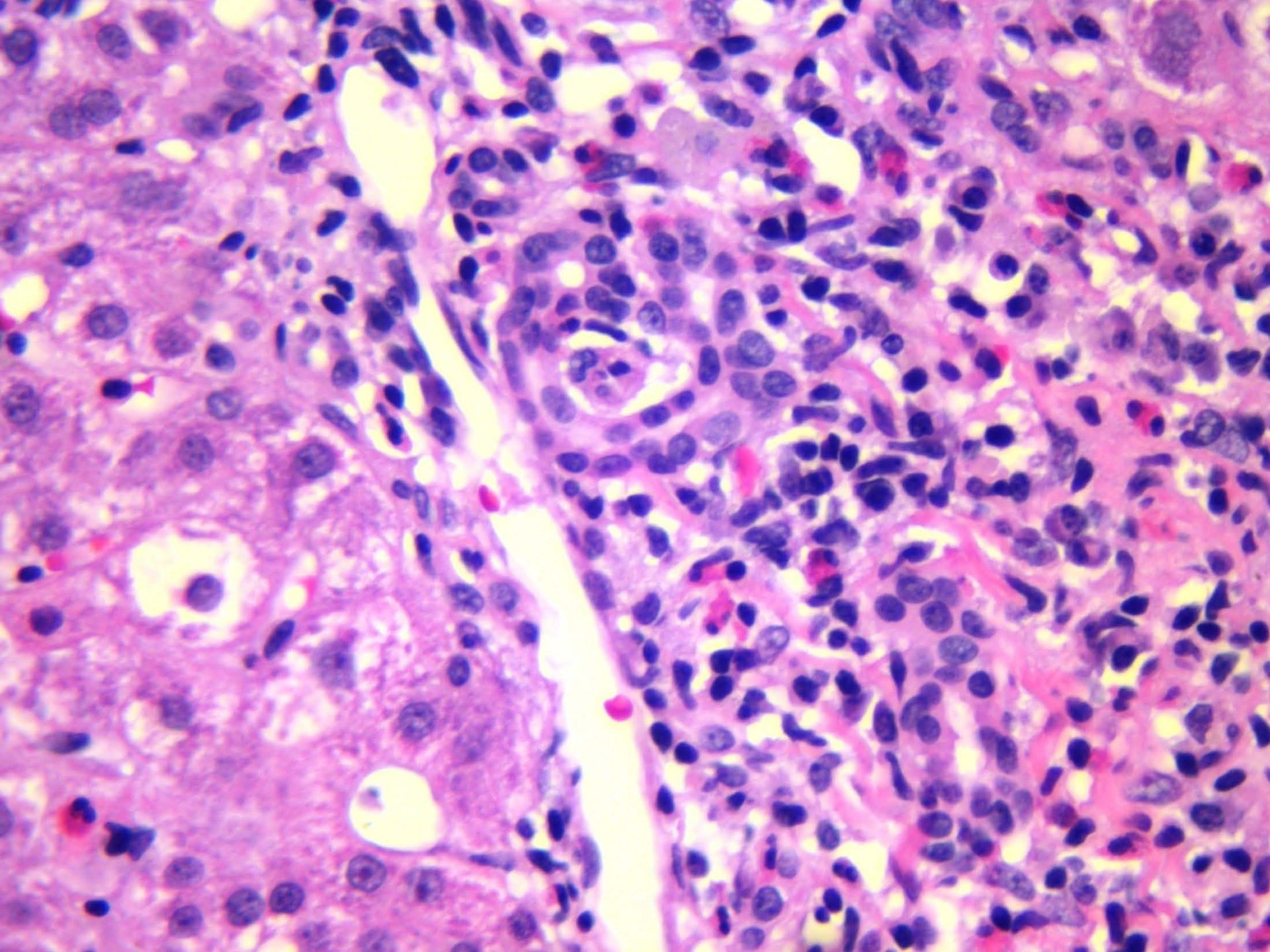




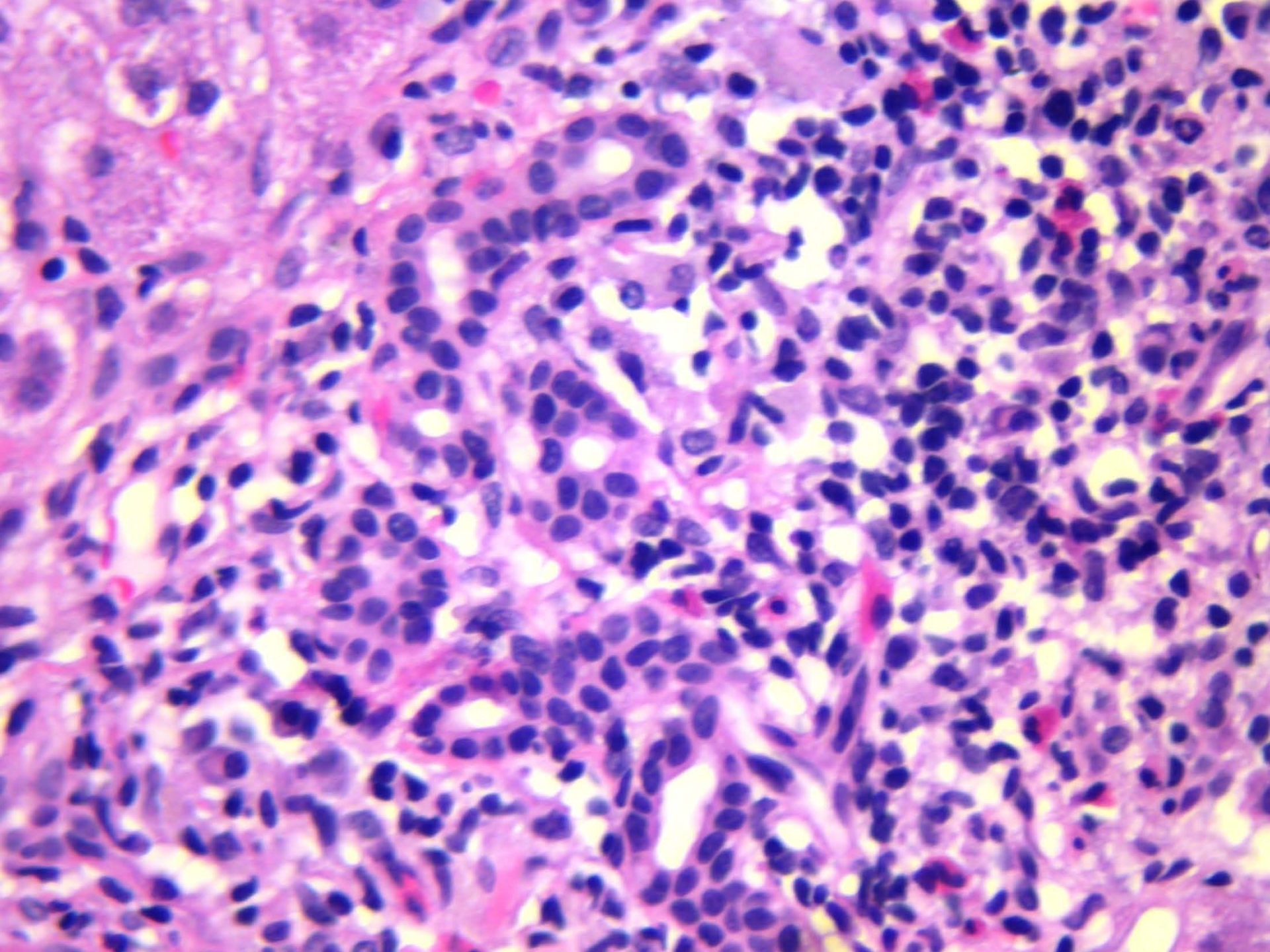




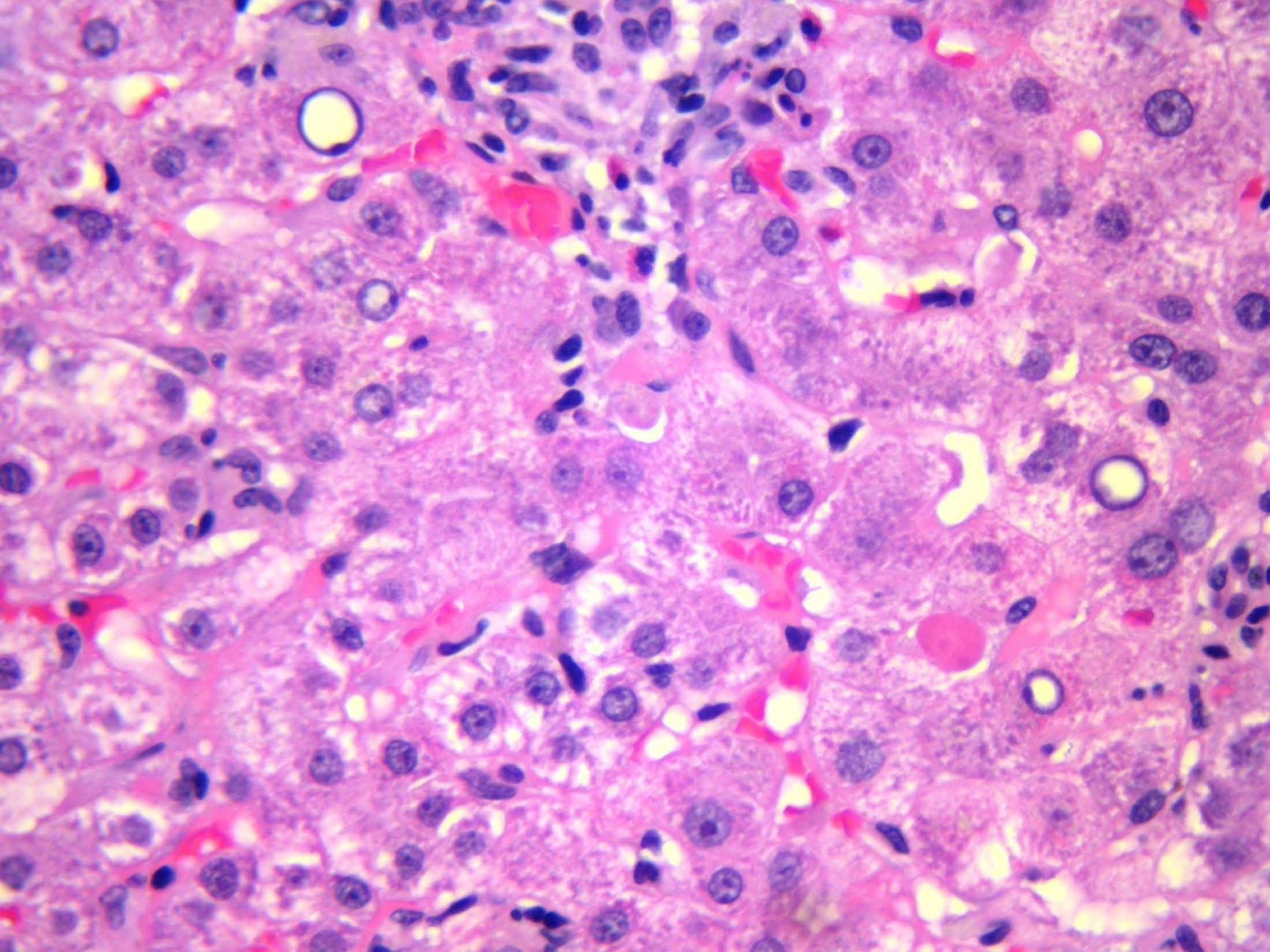




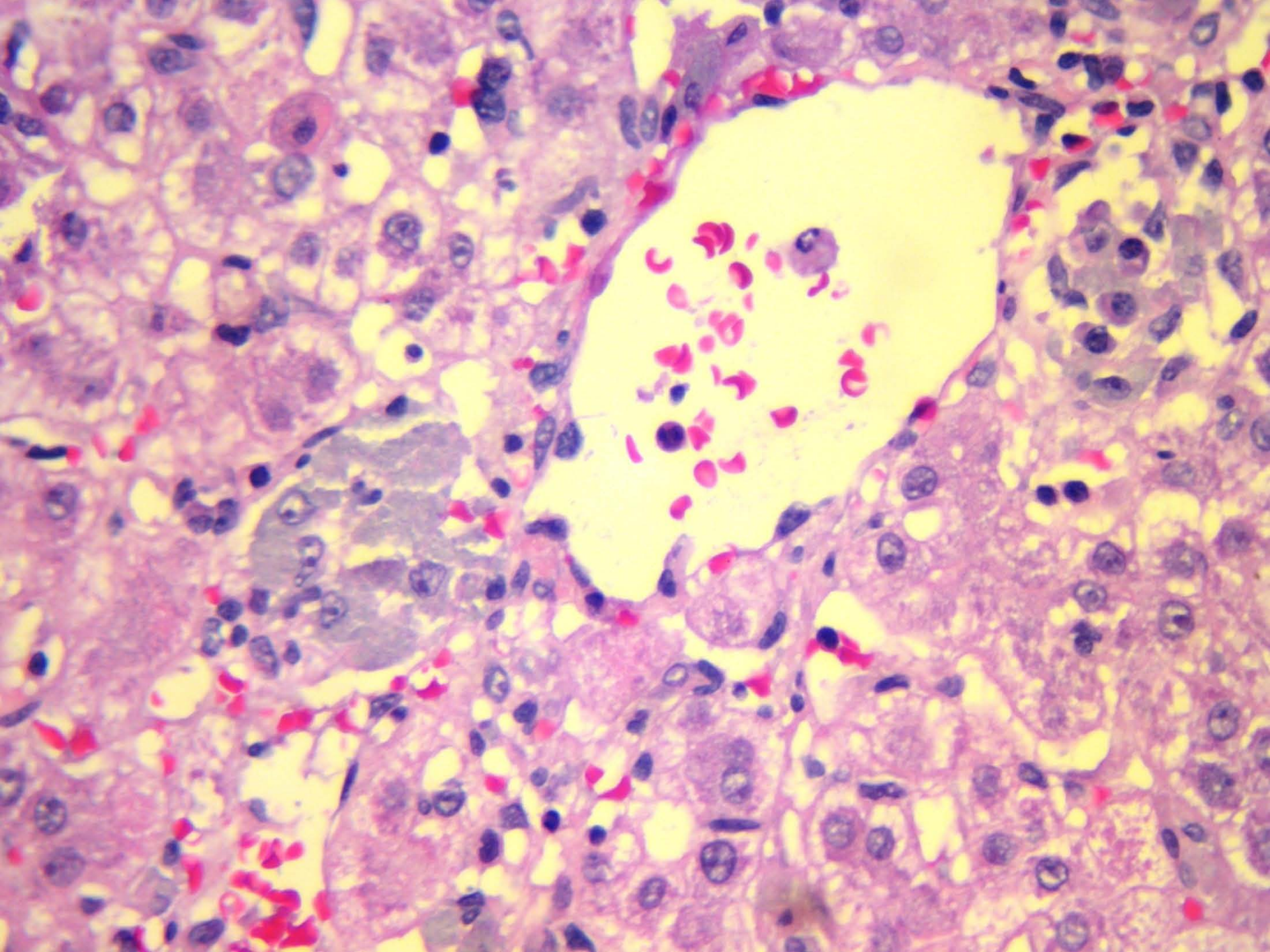




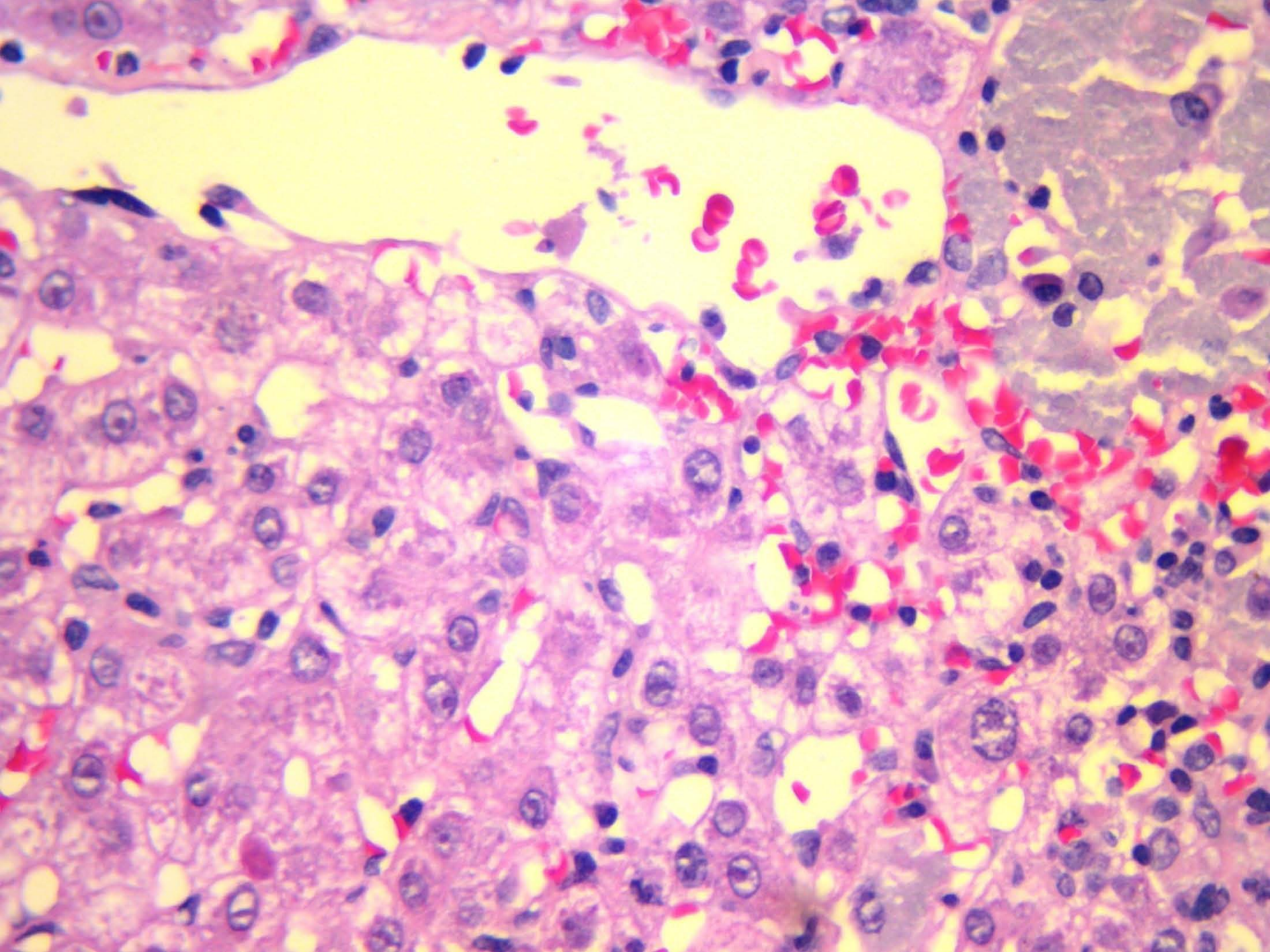




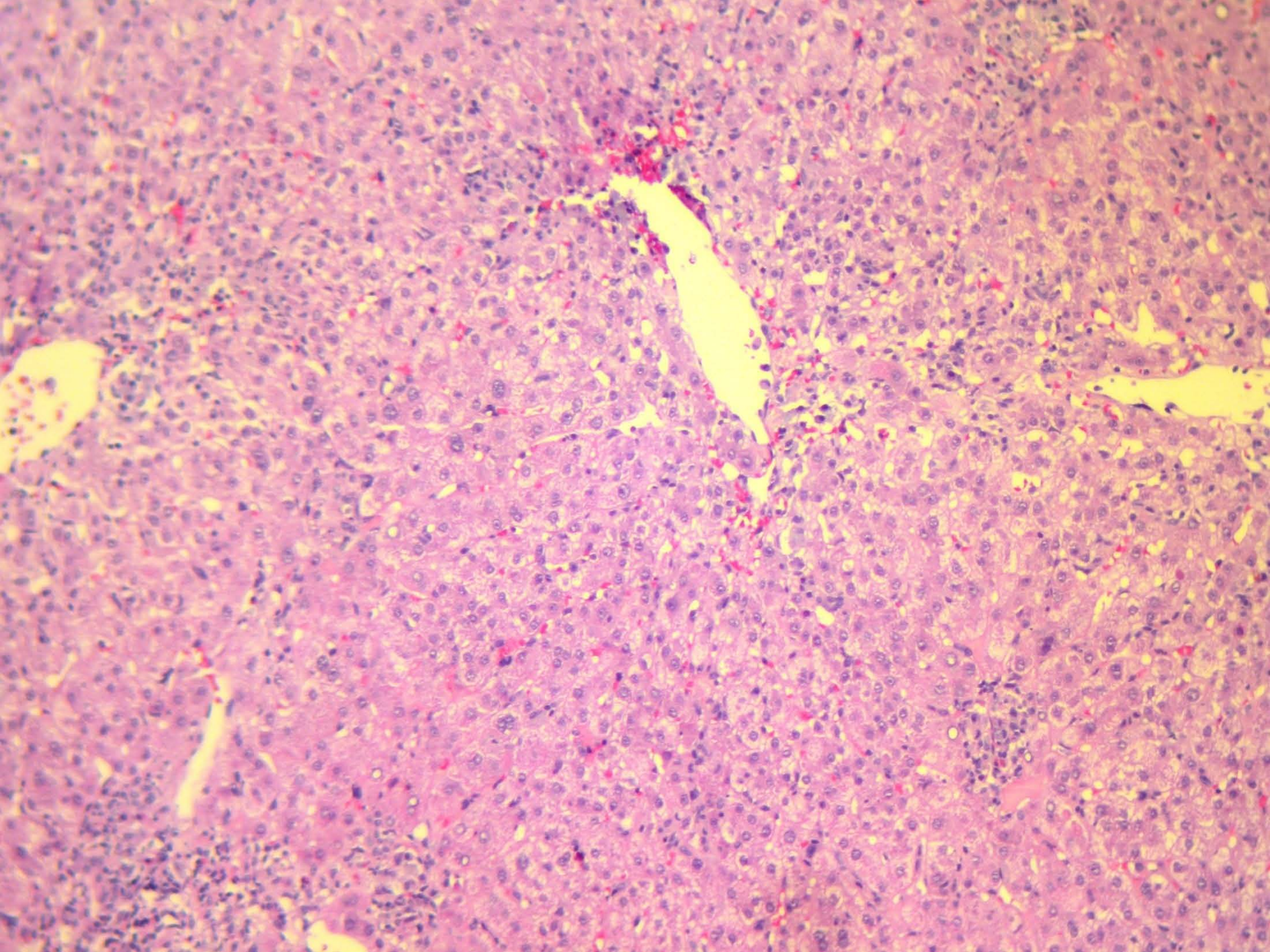




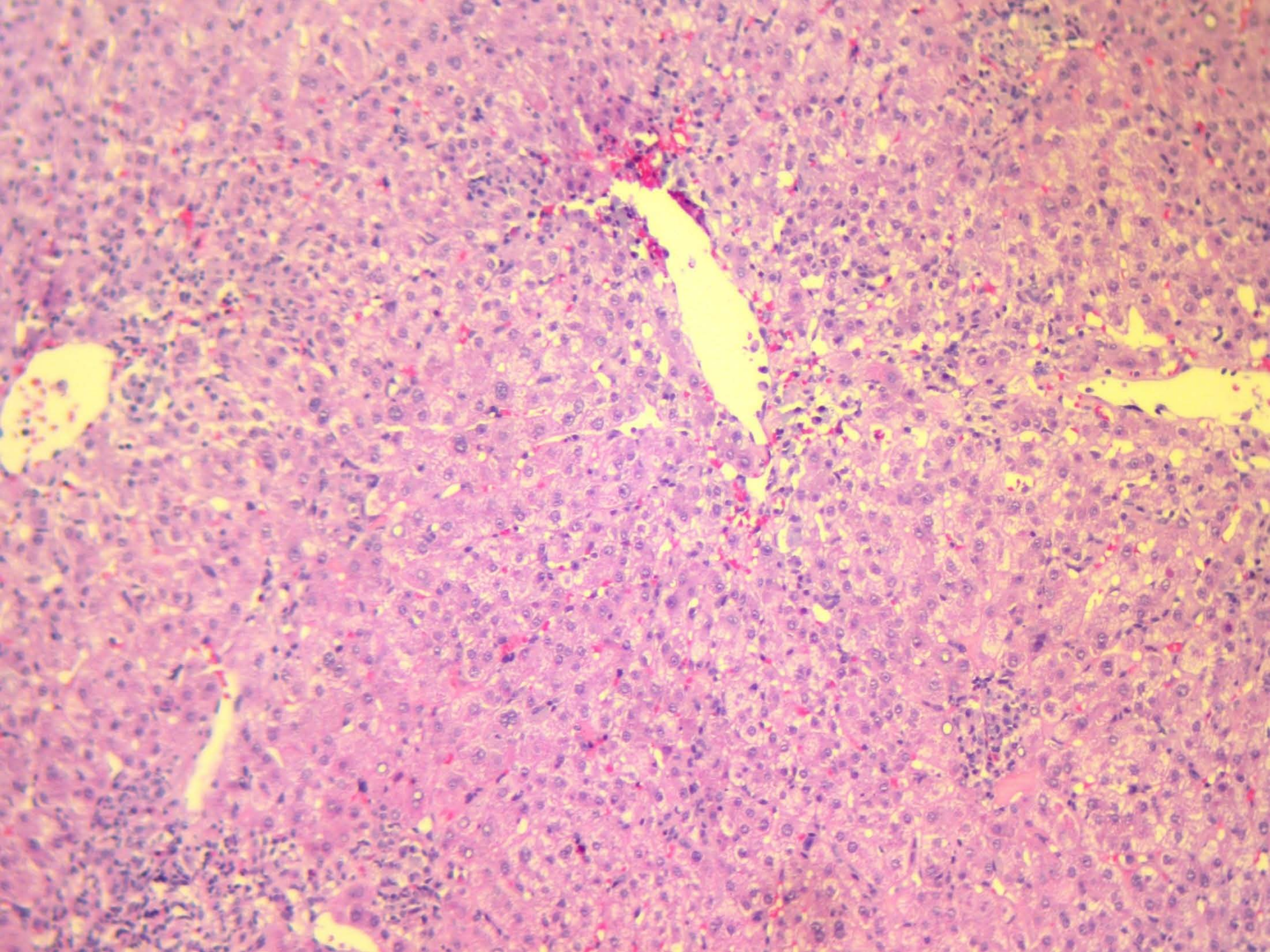




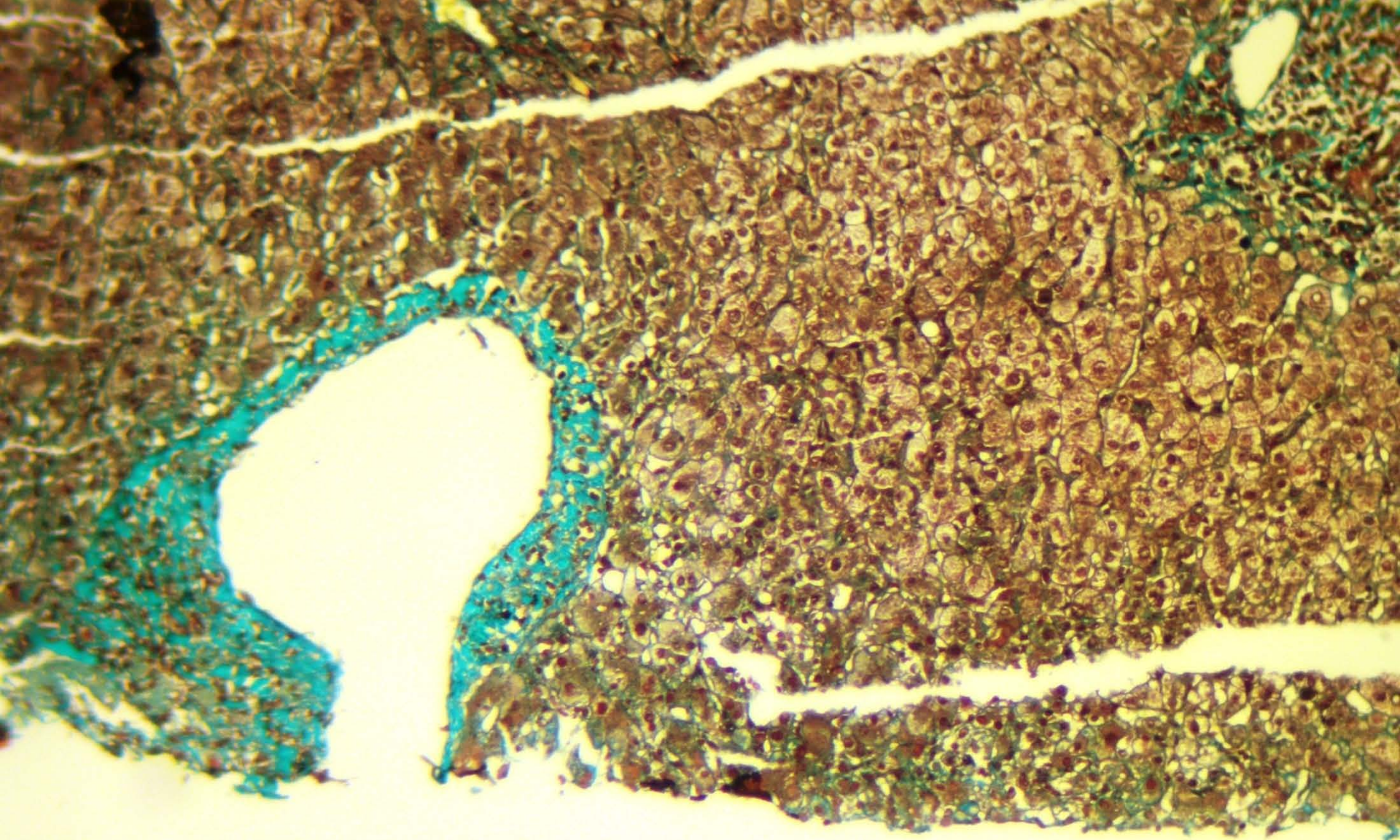














## Βιοψία ήπατος:

- ✓ διεύρυνση πυλαίων διαστημάτων λόγω ίνωσης και φλεγμονώδους διήθησης με λεμφοκύτταρα & εωσινόφιλα πολυμορφοπύρρηνα
- ✓ διήθηση του επιθηλίου των χοληφόρων πόρων
- ✓ υδρωπική εκφύλιση των ηπατοκυττάρων
- ✓ νέκρωση ηπατοκυττάρων γύρω από ορισμένες φλέβες
- ✓ ηπατοκύτταρα με κηροειδές
- ✓ εστίες ενδολόβιας φλεγμονής & αποπτωτικά σωμάτια
- ✓ η χρώση για κοκκία πρωτεΐνης δεσμευτικής του χαλκού: (-)



Ευρήματα υπέρ φαρμακευτικής ηπατίτιδας



## Κατά τη νοσηλεία:

- ✓ διακοπή της δοξεπίνης
- ✓ η ασθενής παρέμεινε ασυμπτωματική & απύρετη
- ✓ οι τιμές SGOT, SGPT, ALP, γGT παρουσίασαν πτωτική πορεία
- ✓ μετά από μία βδομάδα εξήλθε με SGOT: 351U/L, SGPT:526U/L, ALP:199U/L, γGT:155U/L, χολερυθρίνη 2.2/0.97mg/dl
- ✓ **Διάγνωση: Φαρμακευτική ηπατίτιδα οφειλόμενη στη δοξεπίνη (φαρμακευτικό σκεύασμα sinequan)**
- ✓ συστήθηκε στην ασθενή:
  - διακοπή της δοξεπίνης και άλλων ιδίου τύπου φαρμάκων
  - αποφυγή λήψης ΜΣΑΦ
  - επανεξέταση σε 15 ημέρες



## 2<sup>η</sup> Νοσηλεία:

Στα πλαίσια επανελέγχου η ασθενής επανήλθε μετά από 1 μήνα με:

- ικτερική χροιά δέρματος & επιπεφυκότων
- υπέρχρωση ούρων
- αναφερόμενη λήψη αμιτρυπτιλίνης + περφαιναζίνης (Minitran 25+4mg) από 15ημέρου

### Κλινική εξέταση:

ΑΠ:145/95mmHg, σφύξεις:80/min, SpO<sub>2</sub>:98%, Θ:36°C

Ακρόαση πνευμόνων: κφ

S1-S2: ευκρινείς- ρυθμικοί, ΗΚΓ:SR

Κοιλιά: μαλακή, ευπίεστη, ανώδυνη

Ήπαρ: ψηλαφητό, σπλήνας: (-)

Εντερικοί ήχοι: παρόντες

Απουσία οιδημάτων

Περιφερικές σφύξεις: ψηλαφητές



## Εργαστηριακές εξετάσεις:

### Γενική αίματος

WBC:6590/ $\mu$ L

NE:59%

LY:23%

HCT: 35.2 %

HGb:12.2 g/dL

MCV: 85.0 fL

MCH: 29.3 pg

MCHC:34.2 g/dL

PLT: 193000/ $\mu$ L

### Εξετάσεις πήξης

PT:13.8 sec

PTT:36 sec

INR:1.15 sec

### Βιοχημικές εξετάσεις

Urea: 25mg/dL

CPK: 56U/L

Cr:0.9mg/dL

Bil total:24.3mg/dL

SGOT: 1559U/L

Bil direct: 16.5mg/dL

SGPT: 1099U/L

K:3.5mmol/L

ALP: 218U/L

Na:131mmol/L

$\gamma$ GT : 160U/L

Ca: 8.8mg/dL

LDH:437U/L

Protein total:6.8g/dL

Amyl: 35U/L

Albumin:3.4g/dL

Glu:105mg/dL

Uric acid:3.2mg/dL

TKE:22mm/hr



## Απεικονιστικές εξετάσεις:

### Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας:

- ✓ μικρού βαθμού αύξηση ηπατικών ορίων με φυσιολογική υφή
- ✓ πάχυνση τοιχώματος χοληδόχου κύστεως με στοιχεία περικυστικής φλεγμονής
- ✓ απουσία λιθίασης
- ✓ οριακές διαστάσεις του αυλού της πυλαίας & σπληνικής
- ✓ λιπώδης εκφύλιση παγκρέατος

### Κατά τη νοσηλεία:

- ✓ χορηγήθηκε πρεδνιζολόνη 25 mg 2 και ουρσοδεοξυχολικό οξύ 250mg 2
- ✓ διακόπηκε η αντικαταθλιπτική και η λοιπή αγωγή
- ✓ η ασθενής ήταν απύρετη & ασυμπτωματική
- ✓ σταδιακά πτωτική πορεία των **SGOT,SGPT,ALP,γGT**
- ✓ **εμμένουσα ικτερική συνδρομή**



## Ψυχιατρική εκτίμηση:

- ✓ διακοπή της αντικαταθλιπτικής αγωγής
- ✓ σύσταση για έναρξη αμιλσουπριλιδης (Solian 100mg, 1/2 1)

## Επιπλέον:

- ✓ διακοπή φουροσεμίδης & σιμβαστατίνης/εζετιμίδης
- ✓ έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής με ανταγωνιστή των AT2 (ιρβεσαρτάνη)

Η ασθενής εξήλθε μετά από 1 εβδομάδα με τιμές:

Bil total: 20.9mg/dL

Bil direct: 15.8mg/dL

SGOT: 373U/L

SGPT: 389U/L

ALP: 154U/L

γGT: 174U/L

- ❖ σύσταση για εβδομαδιαία παρακολούθηση



### 3<sup>η</sup> Νοσηλεία:

Η ασθενής προσήλθε μετά από 2 εβδομάδες:

- ✓ με εμμένων ίκτερο
- ✓ αναφερόμενη ναυτία, καταβολή και κνησμό από εβδομάδας
- ✓ εργαστηριακές παραμέτρους:

Bil total: 21.3mg/dL

Bil direct: 10.1mg/dL

SGOT: 619U/L

SGPT: 514U/L

ALP: 168U/L

γGT: 190U/L

- ✓ επαναληπτικός ιολογικός, ανοσολογικός έλεγχος & καρκινικοί δείκτες: κ.φ



## Αξονική τομογραφία κοιλίας:

- μικρή υπόπυκνη περιοχή στο τμήμα VI του ήπατος αδιευκρίνιστης υφής
- κάτω κοιλία: κ.φ

## MRI άνω κοιλίας:

- μικρή κύστη δεξιού λοβού ήπατος 1.5cm
- πάγκρεας με φυσιολογική διαμόρφωση & ένταση σήματος χωρίς εστίες διόγκωσης
- φυσιολογική απεικόνιση νεφρών
- σπλήνας & επινεφρίδια:κφ



260)

HCT 50  
-10.0mm/r  
INTERP-2



1  
0

67



## Κατά τη νοσηλεία:

- ✓\* δε διακόπηκε η αγωγή που ελάμβανε η ασθενής
- ✓ παρέμεινε απύρετη & ασυμπτωματική
- ✓ σταδιακά πτωτική πορεία των **SGOT,SGPT,ALP,γGT**
- ✓ μετά από 4 ημέρες νοσηλείας εξήλθε με τιμές:

Bil total: 12,4mg/dL

Bil direct: 5.5mg/dL

SGOT: 304U/L

SGPT: 296U/L

ALP: 136U/L

γGT: 181U/L

\* σύσταση για παρακολούθηση



## Παρακολούθηση-επανεξέταση:



μετά από  
15 ημέρες

Bil total: 5.4mg/dl  
Bil direct: 2,43mg/dl

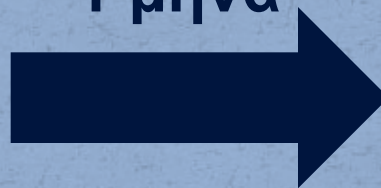
SGOT: 40U/L

SGPT: 43U/L

ALP: 88U/L

γGT: 57U/L

μετά από  
1 μήνα



Bil total: 1.2mg/dl  
Bil direct: 1.08mg/dl

SGOT: 20U/L

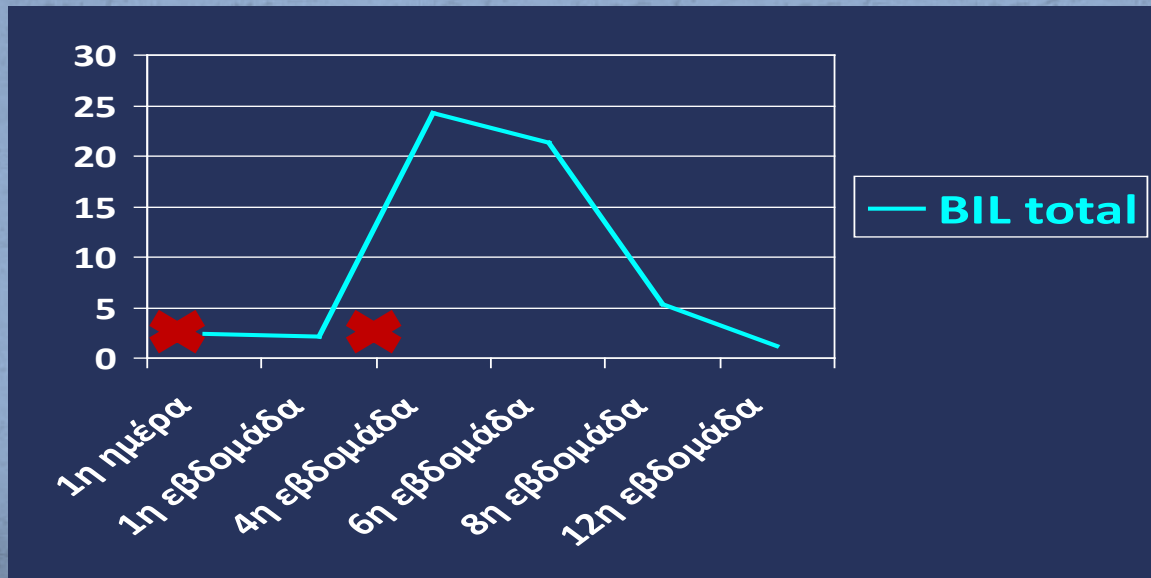
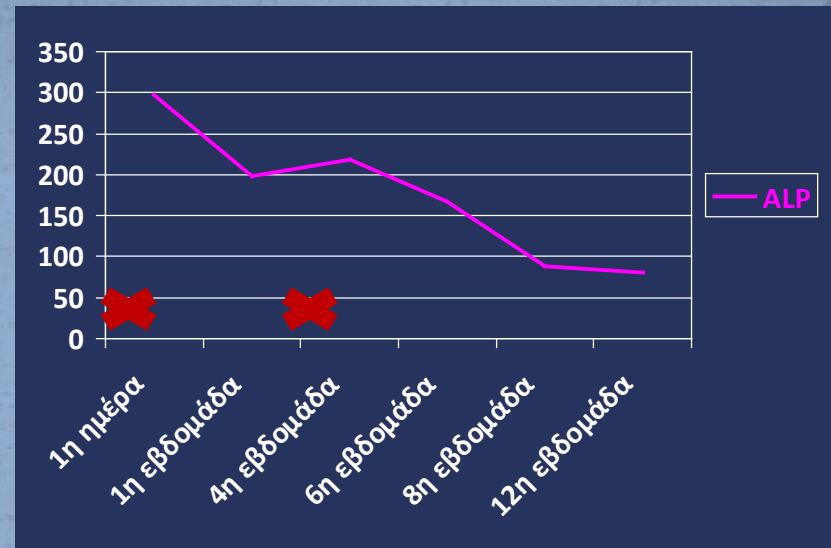
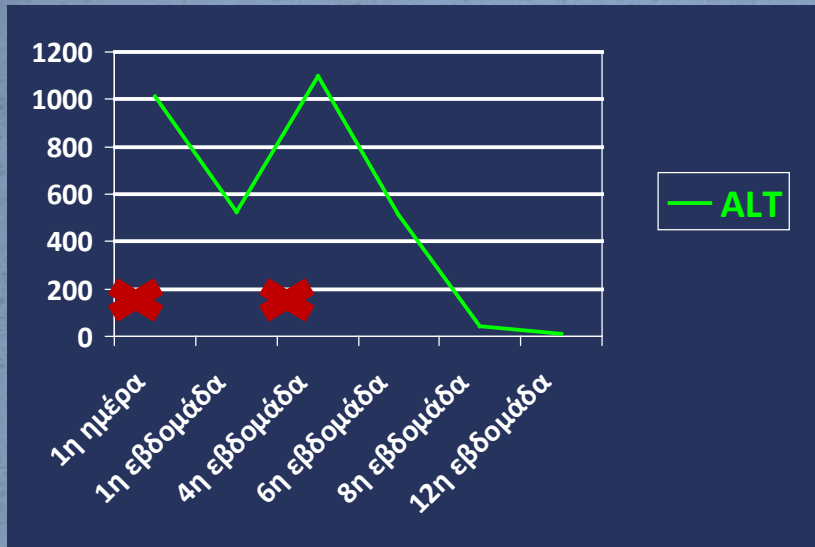
SGPT: 12U/L

ALP: 81U/L

γGT: 19U/L



## Διακυμάνσεις τιμών ALT- ALP - BIL:





- ❖ η αιφνίδια εμφάνιση της κλινικής εικόνας σε συνδυασμό με το ιστορικό πρόσφατης έναρξης αγωγής με δοξεπίνη
- ❖ τα φυσιολογικά ευρήματα από τον ιολογικό και ανοσολογικό έλεγχο
- ❖ η υποτροπή της κλινικής εικόνας μετά την λήψη σκευάσματος ίδιας κατηγορίας με το αρχικό σκεύασμα
- ❖ η μη επιβεβαίωση για παρουσία κακοήθειας από τον απεικονιστικό έλεγχο
- ❖ ο αποκλεισμός άλλων παθήσεων (μεταξύ αυτών και της νόσου Wilson παρά τα αυξημένα επίπεδα Cu ούρων)
- ❖ τα ευρήματα από την βιοψία ήπατος
- ❖ η σταδιακή αποκατάσταση της κλινικοεργαστηριακής εικόνας 2 μήνες μετά την απόσυρση του ηπατοτοξικού φαρμάκου



**Φαρμακευτική ηπατίτιδα**



## Φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα:

Αποδίδεται:

- είτε σε άμεση δράση των μεταβολιτών στα ηπατοκύτταρα
  - άμεση ηπατοτοξικότητα/υπερδοσολογία
  - δοσοεξαρτώμενη
  - αναπαράγεται σε ζώα μοντέλα
  - συχνά συνυπάρχει ανεπάρκεια και άλλων οργάνων (όπως νεφρών)
- είτε σε ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση γενετικώς προδιατεθημένων ατόμων
  - έναντι κάποιου μεταβολίτη
  - ή στα πλαίσια υπερευαισθησίας
  - είναι απρόβλεπτη
  - μη δοσοεξαρτώμενη
  - είναι αδύνατος ο έλεγχος ή αναπαραγωγή σε ζώα μοντέλα



## Ταξινόμηση:

- ❖ οξεία ηπατοπάθεια (ικτερική ή μη)
- ❖ χολόσταση
- ❖ μικτού τύπου

$$R = (ALT/ULN) / (ALP/ULN)$$

Hepatitis pattern :  $ALT \geq 3ULN$  and  $\frac{(ALT/ULN)}{(ALP/ULN)} \geq 5$

Cholestasis pattern :  $ALP \geq 2ULN$  and  $\frac{(ALT/ULN)}{(ALP/ULN)} \leq 2$

Mixed pattern :  $ALT > 3ULN$  and  $ALP > 2ULN$  and  $\frac{(ALT/ULN)}{(ALP/ULN)} > 2$  to  $< 5$

\*ULN ➔ upper limits of normal



## Ταξινόμηση:

- ❖ μεσολάβηση ανοσολογικού μηχανισμού στα πλαίσια συνδρόμου υπερευαυσθησίας
- ❖ μη συμμετοχή ανοσολογικού μηχανισμού



**Table 3** Characteristic features of immune-mediated (allergic) and non-immune (non-allergic) drug-induced liver injury

	<b>Immune mediated (allergic)</b>	<b>Non-immune mediated (non-allergic)</b>
Latency period	1–6 weeks	1 month to 1 year
Fever, rash, eosinophilia	Yes	Uncommon
Reproduction of liver injury upon drug re-challenge	Yes	Uncommon
Dose related	No	Maybe



## Παράγοντες κινδύνου:

- ηλικία
- φύλο
- θρέψη
- γενετικοί (όπως ενζυμικός πολυμορφισμός)
- δόση και διάρκεια αγωγής
- λήψη αλκοόλ
- συνύπαρξη συστηματικών νοσημάτων'
- HBV, HCV
- μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH)
- συνδυασμένη θεραπεία



**Table 1 Common causative agents of drug-induced liver injury with fatalities fatalities**

<b>Drug</b>	<b><i>n</i> (%)</b>
Acetaminophen	305 (16.9)
Anti-HIV <sup>1</sup>	
Stavudine, didanosine, nevirapine, zidovudine	303 (16.8)
Troglitazone	211 (11.7)
Anticonvulsants (valproate, phenytoin)	187 (10.3)
Anti-cancer	223 (12.3)
Flutamide	59 (3.3)
Cyclophosphamide	56 (3.1)
Methotrexate	55 (3.0)
Cytarabine	53 (2.9)
Antibiotics	158 (8.7)
Trovafloracin	57 (3.2)
Sulfa/trimethoprim	52 (2.9)
Clarithromycin	51 (2.8)
Anesthetic	
Halothane	85 (4.8)
Anti-tuberculosis	
Isoniazid	57 (3.2)
Diclofenac	56 (3.1)
Oxycodone	56 (3.1)



## Κλινικο-παθολογοανατομική έκφραση φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας

Οξεία ηπατίτιδα → +/- ίκτερος, <3μήνες, ALT≥3 ΑΦΤ, R≥5 (μπορεί κεραυνοβόλος)

Οξεία χολόσταση → <3μήνες, ALP≥2 ΑΦΤ, R≤2 (+/- ηπατοκυτταρική βλάβη)

Χρόνια ηπατίτιδα → με ή χωρίς αυτοαντισώματα

Χρόνια χολόσταση → ίκτερος > 6μήνες, ↑ ALP/γGT>12μήνες (+/- πενία χολαγγ.)

Στεάτωση (μικρο- και μεγαλοφουσαλιδώδης)

Φωσφολιπίδωση

Κοκκιώματα

Ηπατική πελίωση

Απόφραξη ηπατικών φλεβών ή πυλαίας

Φλεβοαποφρακτική νόσος (απόφραξη κολποειδών)

Σκληρυντική χολαγγειίτιδα

Ίνωση - κίρρωση

Μικροχολολιθίαση

Εστιακή οζώδης υπερπλασία

Αδένωμα

Ηπατοκυτταρικά νεοπλάσματα



## Διάγνωση:

- ✓ Σε δοσοεξαρτώμενη ηπατοτοξικότητα  
επίπεδα του φαρμάκου στον ορό
- ✓ Σε ιδιοσυγκρασιακού τύπου ηπατοτοξικότητα

### Χρονολογικά κριτήρια

Χρόνος εκδήλωσης: 1εβδομάδα-3μήνες

Δοκιμασία απόσυρσης: ↓ κατά 50% < 15ημ.

Δοκιμασία επανέκθεσης

### Κλινικά κριτήρια

Αποκλεισμός άλλων αιτιών  
(ιοί, αυτοάνοσα κ.α.)

Υπερευαισθησία  
(εξάνθημα, πυρετός, εωσινοφιλία)

Ιστολογία: ηωσινόφιλα, κοκκιώματα,  
μικροφουσαλιδώδης διήθηση, νέκρωση

Αναζήτηση στη βιβλιογραφία

- ✓ Βιοψία: πιθανολογεί τη συσχέτιση & καθορίζει τη βαρύτητα
- ✓ Υπερηχογράφημα: νεόπλασμα ή απόφραξη
- ✓ Βιοχημικό προφίλ (ALT, ALP, γGT, χολερυθρίνη)
- ✓ Η χολοστατική βλάβη υποχωρεί βραδύτερα



- ✓ Τα σημεία & συμπτώματα της ηπατικής νόσου από φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα είναι μη ειδικά
- ✓ Η διάγνωση είναι πολύ δύσκολη σε άτομα που λαμβάνουν πολλά φάρμακα
- ✓ Η πρώιμη διάγνωση γίνεται με τον συστηματικό βιοχημικό έλεγχο & ισοδυναμεί με την πρόληψη
- ✓ INR & χολερυθρίνη ➡ **προγνωστικοί δείκτες**
- ✓ Μικρότερες αυξήσεις ➡ απλές βιοχημικές διαταραχές  
➡ μη σημαντική ηπατική βλάβη  
➡ υποχωρούν με τη συνέχιση της θεραπείας
- ✓ Για την αποφυγή της υποτροπής συνιστάται να αποκλείεται η ομάδα του φαρμάκου & όσα φάρμακα έχουν παρόμοια χημική σύσταση



# Tajiri K *et al.* Clinical guidelines for drug-induced liver injury

When new drugs are started

Preplanned liver function tests  
Evaluation of the drug whether it could be hepatotoxic in previous reports

When liver dysfunction is recognized

Careful history taking/Rule out other etiologies<sup>1</sup>

Evaluation of the type of liver injury (hepatocellular, cholestatic, or mixed)

DILI is Unlikely

DILI is suspected  
Apply diagnostic scale (e.g. CIOMS/RUCAM)  
Diagnosis of DILI

Hepatocellular type or mixed type

Cholestatic type

ALT > 8 x ULN at any one time  
or  
ALT > 5 x ULN for more than 2 wk  
or  
ALT > 3 x ULN, and total bilirubin > 2 x ULN or PT-INR > 1.5 x UNL

Symptoms related to liver injury such as jaundice  
or  
Total bilirubin > 3 x ULN  
or  
PT-INR > 1.5 x ULN

Yes

No

Discontinue the suspected drug

Careful monitoring

Careful monitoring

If liver function worsens



## Πρόγνωση:

Εξαρτάται:

- ✚ από την κλινική έκφραση της φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας &
- ✚ από τη συνέχιση χορήγησης της ενοχοποιούμενης ουσίας που εκθέτει τον ασθενή στον κίνδυνο εκδήλωσης οξείας ηπατικής ανεπάρκειας

## Θνητότητα:

- ✚ ικτερική ηπατοκυτταρική βλάβη ➡ **10%**
- ✚ κεραυνοβόλος ηπατίτιδα ➡ **90%**
- ✚ χολοστατική βλάβη ➡ **< 1%**
- ✚ μικτού τύπου ➡ **< 1%**



## Θεραπεία:

- ✚ συνήθως αρκεί η διακοπή του φαρμάκου
- ✚ κορτικοστεροειδή σε βαρεία κλινική αντίδραση υπερευαισθησίας ή σε αυτοάνοση ηπατίτιδα
- ✚ σε περίπτωση ηπατοτοξικότητας από παρακεταμόλη χορήγηση αντιδότη (ακετυλ-κυστεΐνη)
- ✚ σε εκδηλώσεις οξείας ηπατικής ανεπάρκειας



μεταμόσχευση ήπατος  
(> 50%)



Ευχαριστώ...