

Hepatopatía crónica *immune-like* por imatinib

Víctor Blázquez-Ávila¹, Laura Rodríguez-Martín¹, María Concepción Álvarez-Cañas², Natalia de las Heras-Rodríguez³

¹Servicio Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universidad de León, León, España

²Servicio Anatomía Patológica, Complejo Asistencial Universidad de León, León, España

³Servicio Hematología, Complejo Asistencial Universidad de León, León, España

Recibido: 15/05/2024

Aceptado: 04/09/2024

En línea: 31/12/2024

Citar como: Blázquez-Ávila V, Rodríguez-Martín L, Álvarez-Cañas MC, De las Heras-Rodríguez N. Hepatopatía crónica *immune-like* por imatinib. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (diciembre); 9(3): 117-119. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a4>.

Cite this as: Blázquez-Ávila V, Rodríguez-Martín L, Álvarez-Cañas MC, De las Heras-Rodríguez N. *Imatinib-induced immune-like chronic liver disease*. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (December); 9(3): 117-119. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a4>.

Autor para correspondencia: Víctor Blázquez Ávila. victor_blazq_avila@hotmail.com

Palabras clave

- ▷ Fibrosis
- ▷ Imatinib
- ▷ Daño hepático
- ▷ Inhibidores del receptor de tirosina quinasa
- ▷ DILI
- ▷ Neoplasia mieloproliferativa

Keywords

- ▷ Fibrosis
- ▷ Imatinib
- ▷ Liver damage
- ▷ Receptor tyrosine kinase inhibitors
- ▷ DILI
- ▷ Myeloproliferative neoplasia

Resumen

Diversos fármacos pueden generar distintos tipos de daño hepático. Aquellos relacionados con el control inmune pueden desencadenar un daño hepático agudo de tipo autoinmune, semejante a una hepatitis aguda autoinmune o reactivación de hepatitis B crónica inactiva. Los inhibidores del receptor de tirosina quinasa (ITK) tienen un amplio uso para el tratamiento de ciertas enfermedades a través del control inmune. Describimos el caso de un paciente en tratamiento con imatinib, un tipo de ITK, para una neoplasia mieloproliferativa crónica con un daño hepático atípico en forma de fibrosis rápidamente progresiva.

Abstract

Different drugs can cause different types of liver damage. Those related to immune control can trigger acute autoimmune-like liver damage, similar to acute autoimmune hepatitis or reactivation of chronic inactive hepatitis B. Tyrosine kinase receptor inhibitors (TKI) are widely used for the treatment of certain diseases through immune control. We present the case of a patient treated with imatinib, a type of TKI, due to a chronic myeloproliferative neoplasm with atypical liver damage in the form of rapidly progressive fibrosis.

Puntos destacados

- ▷ El empleo de fármacos inmunomoduladores requiere de un seguimiento estricto hepatológico, vigilando alteraciones en las pruebas de función hepática así como las pruebas de imagen cuando procedan, puesto que en ocasiones puede haber reacciones atípicas como en nuestro paciente, con daño crónico irreversible.

Introducción

El imatinib es un inhibidor específico del receptor de tirosina quinasa (TKI) utilizado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) BCR-ABL-1 positivo, Philadelphia + (PH+), en la que el imatinib es de elección. También se usa en el tratamiento de tumores del estroma (GIST) irresecables o metastásicos con KIT positivo (CD117) y la leucemia linfoblástica aguda (Ph+), entre otros¹.

El efecto del imatinib a nivel hepático es inmunológico incluyendo tres formas de lesión hepática aguda (aumento transitorio de aminotransferasas, hepatitis agudas graves o reactivación de hepatitis B crónica inactiva), siendo infrecuente la hepatopatía crónica¹.

El diagnóstico de dichas alteraciones se detecta en las muestras analíticas rutinarias realizadas con elevaciones de aminotransferasas, que raramente son superiores a 5 veces el valor de la normalidad. Algunos datos recogidos sobre hepatotoxicidad por imatinib muestran elevación de transaminasas en el 6-12% de los casos y patrón de colestasis entre el 17-34%. Entre el 1-5% de pacientes con leucemia mieloide crónica, tratados con imatinib, desarrollan hepatotoxicidad severa, que aparece en las etapas iniciales del tratamiento, generalmente en el primer semestre^{1,4}.

Las elevaciones transitorias leves no precisan la suspensión del fármaco. En los casos que alcanzan valores de aminotransferasas superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad, se reduce la dosis del fármaco o se hace una suspensión temporal. En los casos en los que el daño es más severo, se puede asociar corticoides concomitantes al reinicio del tratamiento o valorar el cambio de TKI, puesto que existe poco riesgo de sensibilidad cruzada. Los pacientes que presentan una hepatitis B crónica inactiva precisan profilaxis (lamivudina, entecavir, tenofovir usualmente), para evitar la reactivación tras el inicio de imatinib. Si el virus se reactiva, se debe administrar el antiviral oral activo¹.

En el caso del daño hepático crónico como es el caso clínico que exponemos, la suspensión del fármaco tiene que ser definitiva, iniciándose un seguimiento semestral de hepatocarcinoma en estos pacientes.

Caso clínico

Antecedentes

Varón de 62 años, en seguimiento por Hematología por una LMC tipo leucemia neutrofilica crónica «variante» CSF3R en tratamiento con imatinib desde 2020.

Enfermedad actual y exploración física

Presentaba como otros antecedentes: hipertensión arterial (HTA) en tratamiento con valsartán, diabetes mellitus tipo 2 (DM II) en tratamiento con metformina, dislipemia en tratamiento con rosuvastatina, fiebre de Malta en la juventud e hipertrofia benigna de próstata. Operado de prótesis total de cadera izquierda y artrodesis vértebras lumbares (L3-L5) en 2013 y valvuloplastia aórtica en febrero de 2020. No tenía hábitos tóxicos ni refería ingesta de otros fármacos metabolizados a través del CYP450.

Fue derivado en septiembre del 2023 a consulta de Hepatología por alteración de las pruebas de función hepática desde 2021 (alanina aminotransferasa [ALT] >3 del límite superior de la normalidad [LSN]).

Se completó anamnesis dirigida en consultas descartando consumo activo de tóxicos, transfusiones previas, tatuajes, piercings, consumo de alimentos hepatotóxicos, productos de herbolario o antecedentes familiares de problemas hepáticos.

Pruebas complementarias

En la analítica que motivó su estudio por Digestivo de 2021 se objetivó una ALT de 353 (0-41) UI/L, un aspartato aminotransferasa (AST) de 241 (0-40) UI/L, una gamma glutamil transpeptidasa (GGT) de 240 (10-71) UI/L, con una fosfatasa alcalina y bilirrubina normales. Se completó estudio con serologías de virus hepatotropos (VHA, VHB, VHC) que fueron normales.

En ese año se realizó una ecografía abdominal con hígado de tamaño normal, ecogenicidad homogénea y normal, sin evidencia de lesiones ocupantes de espacio (LOES) sugestivas de nódulos de regeneración fibróticos y con bordes lisos (ver flecha roja, figura 1A).

En la analítica de 2023 se objetivó una ALT de 473 UL/L (0-41), AST de 305 UI/L (0-40), GGT de 133 (10-71) UL/L, fosfatasa alcalina y bilirrubina normales.

Ante el continuo ascenso de enzimas hepáticas, se decidió reducir la dosis de imatinib (25% de la dosis habitual de 400 mg/día, según recomendado en la Guía de Prescripción Americana)⁵ sin conseguir normalización de los valores de ALT que alcanzan un valor de >5 LSN.

Asimismo, se repitió estudio de hepatopatía descartando origen vírico, autoinmune, tóxico, metabólico o genético; y se realizó una nueva ecografía abdominal y elastografía de transición con imagen de hígado con bordes irregulares (flecha amarilla, figura 1B) y parénquima heterogéneo sugestivo de hepatopatía crónica.

Se constata fibrosis hepática con un FibroScan® de 22,9 Kpa (valor de normalidad por debajo de aproximadamente 7 Kpa) IQR/med 22% (Inter Quartile Range. Fiable si era <30% el valor) con 10 mediciones, sonda M (normal) (figura 1B).

Ante los hallazgos se realizó una biopsia hepática, que mostraba marcada expansión fibrosa de los espacios porta con puentes portoportales y alguno portovenoso que delimitaban algún nódulo incompleto, con moderado infiltrado inflamatorio crónico linfoplasmocitario y proliferación ductular extendida en algunos puntos hacia los nódulos con imágenes de necrosis de la placa limitante (figuras 2 y 3). Además, en el seno del lobulillo se observaban focos de actividad necroinflamatoria con algún cuerpo de Councilman (figura 3). Se calificó con un índice METAVIR: A=2 (PMN=2, LN=1) confirmando la fibrosis hepática incompleta de patrón portal asociado a daño autoinmune o daño hepático inducido por fármacos (DILI). Se descartó origen alcohólico o metabólico (MALFD) y se asumió DILI por imatinib.

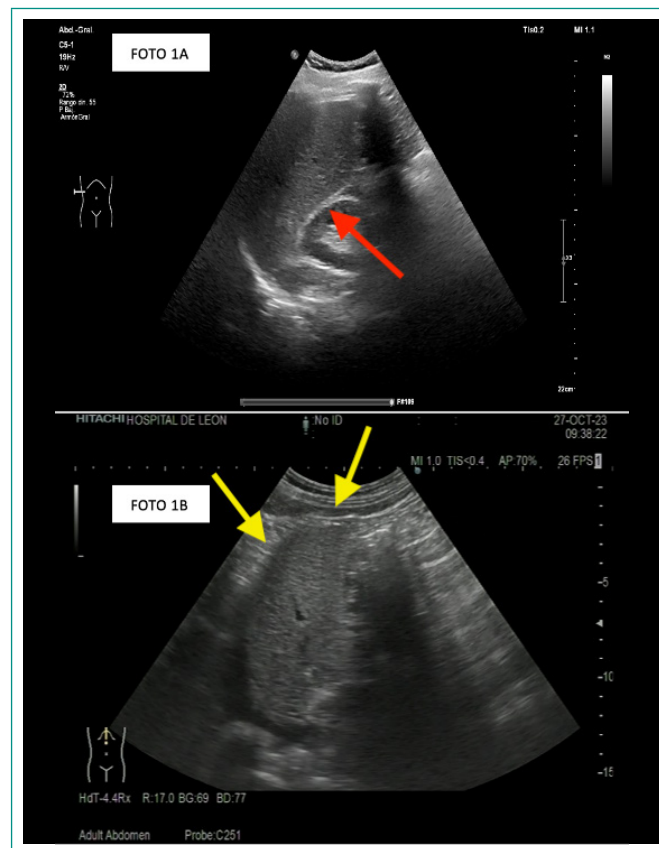


Figura 1A y B. Imágenes ecográficas hepáticas del paciente dónde se demuestran los rápidos cambios generados hacia la fibrosis hepática.

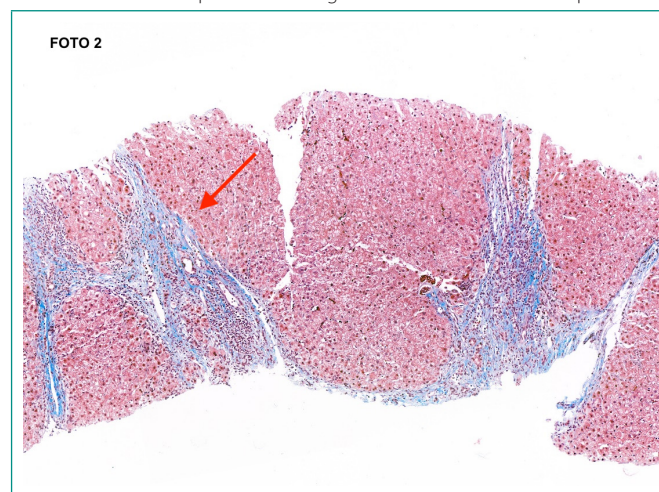


Figura 2. Imagen microscópica Tejido hepático. Tricómico De Masson, 20x. Se identifican puentes fibrosos porto-portales que delimitan nódulos cirróticos incompletos. Flecha Roja.

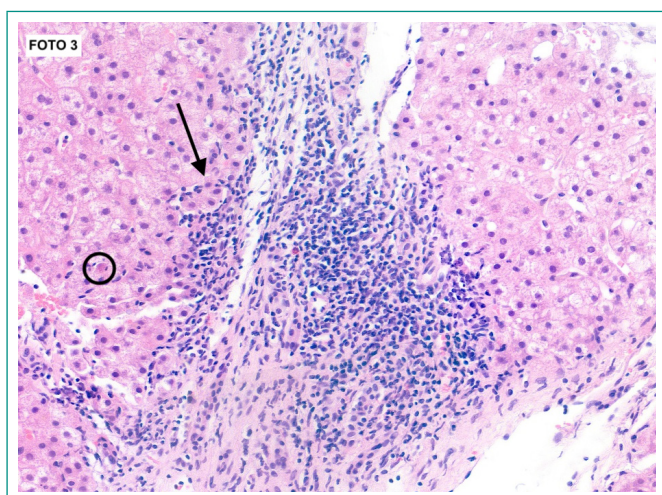


Figura 3. Imagen microscópica. Tejido hepático. H-e (hematoxilina-eosina), 63x.

Por último, se identificó un tabique fibroso con infiltrado inflamatorio crónico linfoplasmocitario que provocaba algunas imágenes de necrosis de la placa limitante (flecha negra en **figura 3**). Asimismo, se observaba en el seno del lobulillo un cuerpo de Councilman correspondiente con un hepatocito apoptótico (círculo negro en **figura 3**).

Evolución

Debido al daño hepático severo, se decidió suspender el fármaco definitivamente, volviendo las cifras de aminotransferasas a la normalidad sin necesidad de corticoterapia.

El paciente se encuentra actualmente en el programa de cribado semestral ecográfico de hepatocarcinoma, y los virus hepatotropos siguen siendo negativos.

Diagnóstico

Hepatopatía crónica grado 2, secundaria a DILI por imatinib.

Discusión y conclusiones

El empleo de imatinib puede ocasionar elevaciones mantenidas de aminotransferasas, requiriendo la reducción o suspensión del fármaco si se produce daño hepático grave².

Si no es posible la retirada del fármaco, se plantea el uso de prednisona concomitante ante el efecto inmunológico del imatinib, reduciendo el riesgo de recidiva de daño hepático. Otra opción es el cambio de ITK, debido a que no existe sensibilidad cruzada hepatotóxica con otro tipo de inhibidor. El uso de este medicamento requiere descartar hepatitis B crónica inactiva³.

La hepatopatía crónica es poco frecuente, pero en ocasiones de rápida evolución como el caso expuesto, siendo necesario un seguimiento estrecho en estos pacientes. Existen pocos casos en la literatura recogida que generen un daño hepático crónico rápidamente progresivo. Estos casos solo suelen darse tras una hepatitis aguda que genere un daño grave y que deriven en cirrosis poshepatítica, situación que en nuestro paciente no se dio¹.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

Bibliografía

1. National Center for Biotechnology Information: National Library of Medicine. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2012. Accesible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547959/> (último acceso oct. 2024).
2. Ridruejo E, Cacchione R, Villamil AG, Marciano S, Gadano AC, Mandó OG. Imatinib-induced fatal acute liver failure. World journal of gastroenterology. 2007; 13(48): 6608–6611. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i48.6608> (último acceso oct. 2024).
3. Kang BW, Lee SJ, Moon JH, Kim SN, Chae YS, Kim JG, *et al.* Chronic myeloid leukemia patient manifesting fatal hepatitis B virus reactivation during treatment with imatinib rescued by liver transplantation: case report and literature review. International journal of hematology. 2009; 90(3): 383–387. <https://doi.org/10.1007/s12185-009-0386-2> (último acceso oct. 2024).
4. Ferrero D, Pogliani EM, Rege-Cambrin G, Fava C, Mattioli G, Dellacasa C, *et al.* Corticosteroids can reverse severe imatinib-induced hepatotoxicity. Haematologica. 2006; 91(Suppl 6): ECR27. Accesible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16785130/> (último acceso oct. 2024).
5. Flynn JP, Gerriets V. Imatinib. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Accesible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551676/> (último acceso oct. 2024).