

Hepatitis autoinmune inducida por isotretionina

Autoimmune hepatitis induced by isotretionine

Patricia Guzman Rojas^{1a}, Roxana Gallegos Lopez^{2b}, Alessandra Ciliotta Chehade^{1a}, Yolanda Scavino^{3c}, Alejandro Morales^{4d}, Martín Tagle^{3,5e}

¹ Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

³ Clínica Anglo Americana. Lima, Perú.

⁴ Egresado de Henry Ford Hospital, EEUU.

⁵ Facultad de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Médico, ^b Residente, ^c Patóloga, ^d Dermatólogo, ^e Profesor asociado, gastroenterólogo

Recibido: 04-06-2015 Aprobado: 21-8-2015

RESUMEN

Se describe el caso de una paciente adolescente con el diagnóstico de hepatitis autoinmune asociada a isotretionina. Es una paciente de sexo femenino de 16 años, con antecedente de enfermedad de Hashimoto controlada con levotiroxina, que inicia tratamiento con isotretionina (®Accutane) a una dosis de 20 mg c/ 12 horas por 3 meses para el tratamiento de acné severo. Al examen físico no se encuentran anormalidades y los exámenes de laboratorio fueron los siguientes: Al inicio del tratamiento AST 28 y ALT 28 U/L, y luego de los 3 meses, llega al máximo de: AST 756 U/L, ALT 1199 U/L, fosfatasa alcalina 114 U/L y presentando valores normales de bilirrubinas a lo largo del cuadro clínico. El estudio de serología fue negativo para todas las hepatitis virales, encontrándose ANA positivo (1/160) y niveles elevados de IgG. Una biopsia hepática practicada fue compatible con el diagnóstico de hepatitis autoinmune. Se procede a iniciar corticoterapia con Prednisona a una dosis de 40 mg diarios una semana después de detener el tratamiento con isotretionina, observándose una mejoría en los valores de laboratorio. Describimos este caso y hacemos una revisión de la literatura mundial debido a que no se ha descrito aun un caso de hepatitis autoinmune inducida por isotretinoína.

Palabras clave: Hepatitis autoinmune; Enfermedad hepática inducida por drogas; Isotretinoína (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

We describe a case of a teenage patient with the diagnosis of drug induced autoimmune hepatitis. The patient is a 16 years old female, with the past medical history of Hashimoto's hypothyroidism controlled with levothyroxine, who started treatment with Isotretinoin (®Accutane) 20 mg q/12 hours for a total of 3 months for the treatment of severe acne. The physical examination was within normal limits and the results of the laboratory exams are: Baseline values of ALT 28 U/L, AST 28 U/L. Three months later: AST 756 U/L, ALT 1199U/L, alkaline phosphatase 114 U/L, with normal bilirubin levels throughout the process. The serology studies were negative for all viral hepatitis; ANA titers were positive (1/160) and igG levels were also elevated. A liver biopsy was performed, and was compatible with the diagnosis of autoimmune hepatitis. Corticosteroid therapy was started with Prednisone 40 mg per day one week after stopping the treatment with isotretinoin, observing an improvement in the laboratory values. We describe this case and review the world literature since there are no reported cases of Isotretinoin-induced autoimmune hepatitis.

Key words: Hepatitis, autoimmune; Drug-induced liver injury; Isotretinoin (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) inducida por drogas se caracteriza por presentar injuria hepática aguda o crónica acompañada de la producción de auto-anticuerpos, elevación de transaminasas y una biopsia compatible con hepatitis autoinmune idiopática. Asimismo, el paciente con frecuencia se recupera después del retiro del medicamento y de un curso limitado de corticoterapia.

Presentamos un caso compatible con esta entidad, la cual no se ha reportado anteriormente debido al uso de isotretionina y se hace una revisión pertinente de la bibliografía mundial acerca de este tema.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 16 años con un peso de 49 kilogramos, con antecedente de diagnóstico de hipotiroidismo debido a enfermedad de Hashimoto, quien recibe tratamiento con levotiroxina (50 µg/día). La paciente acude a médico particular debido al hallazgo incidental de transaminasemia, en examen de rutina, negando síntoma alguno. La paciente se encuentra desde hace 3 meses en tratamiento con isotretionina (®Accutane) a una dosis de 20 mg cada 12 horas debido a un diagnóstico de acné severo. En el examen físico, la paciente se encuentra con funciones vitales estables y sin anomalías en la evaluación clínica: no ictericia, no dolor abdominal, no hepatomegalia.

Citar como: Guzman Rojas P, Gallegos Lopez R, Ciliotta Chehade A, Scavino Y, Morales A, Tagle M. Hepatitis autoinmune inducida por isotretionina. Rev Gastroenterol Peru. 2016;36(1):86-9.

Tabla 1. Valores de función hepática a lo largo de la enfermedad.

T. desde inicio de isotretionina	T. desde el retiro de isotretionina	ALT (U/L)	ALT (U/L)	F. Alcalina (U/L)	B.T (mg/dL)	Acción
0 semanas		28	28	43	0,43	Inicio de isotretionina
11 semanas		853	501	48	0,26	
12 semanas	0 semanas	1199	756	114	0,4	Isotretionina se retira
	1 semanas					Se realiza biopsia hepática y se inicia prednisona
14 semanas	2 semanas	327	144	105	0,31	
15 semanas	3 semanas	123	50	78	0,3	Inicio de azatioprina
17 semanas	5 semanas	68	44	52	0,3	
19 semanas	7 semanas	41	29	29	0,27	
22 semanas	10 semanas	40	31	23	0,42	
26 semanas	14 semanas	24	26	19	0,27	

T: Tiempo, F. Alcalina: Fosfatasa alcalina, B. T: Bilirrubinas Totales

Previamente al tratamiento con isotretionina instaurado, la paciente presentó valores de laboratorio normales en la primera visita realizada (Tabla 1) con los siguientes valores basales de: hemoglobina 14 g/dl, hematocrito 40,6%, leucocitos 4400/mm³ y plaquetas 285/mm³. En los controles posteriores al tratamiento se observó un incremento de los valores de función hepática, sobre todo las transaminasas. A los 3 meses, se observa un mayor incremento de transaminasas, y por dicho motivo se decide investigar las posibles causas, encontrándose un resultado de anticuerpos antinucleares (ANA) positivo e Inmunoglobulina G elevada (Tablas 2 y 3) y se decide retirar el tratamiento con isotretionina, posterior al descarte de alguna obstrucción en la vía biliar por medio de una prueba de ultrasonido abdominal. A la semana de haber detenido el tratamiento se procede a realizar una biopsia hepática por vía laparoscópica en segmentos IVA, IVB y V, así como una biopsia en cuña en borde inferior de segmento III, la cual arroja los siguientes resultados de patología: hepatitis crónica activa, grado de actividad moderada y fibrosis estadio 2 (Figuras 1 y 2).

Tabla 2. Pruebas de laboratorio inmunológicas.

Prueba	Resultado
Anti músculo liso	Negativo
Anticuerpos Antinucleares	Positivo 1/160
Anticuerpos transglutaminasa tisular	2,48 (<10 UE/ml)
HBsAg	No reactivo
AntiHBsAg	Reactivo
Anti Hepatitis A (IgM)	No reactivo
Anti Hepatitis E (IgM)	No reactivo
Anti Hepatitis C (total)	No reactivo
VDRL cualitativo	No reactivo
HIV I - II	No reactivo

Tabla 3. Valores de Inmunoglobulinas según el tiempo de inicio del @Accutane.

	Inmunoglobulina A (90 – 255 mg/dL)	Inmunoglobulina G (700-1550 mg/dL)	Inmunoglobulina M (50-260 mg/dL)
11 semanas	56,1	1658,6	86,6
14 semanas	57,9	1636,3	102,2
15 semanas	56,4	1371,4	114,6
17 semanas	50,1	1119,6	113,4

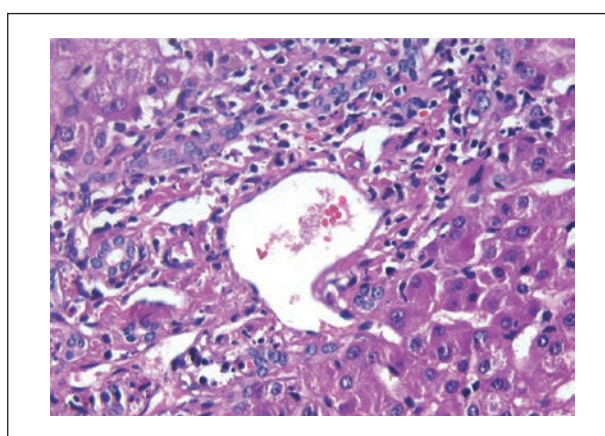


Figura 1. Biopsia hepática. Infiltrado inflamatorio predominantemente linfomonocitario. Necrosis de la placa limitante.

La paciente al día siguiente de la biopsia, inicia tratamiento con prednisona 40 mg por día y se añade Azatioprina 50 mg/d a las 2 semanas, disminuyendo gradualmente la dosis de prednisona hasta llegar a los 5 mg por día. A la semana de inicio del tratamiento los valores de transaminasas mostraron mejoría dramática. La paciente a lo largo de la enfermedad nunca presentó signos o síntomas relacionados a injuria hepática. Los valores normales de función hepática se lograron a las 13 semanas del inicio de prednisona.

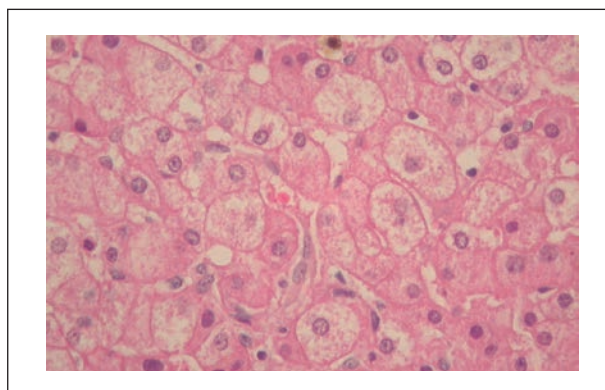


Figura 2. Biopsia hepática. Infiltrado inflamatorio focal. Degeneración balonante focal de hepatocitos.

DISCUSIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) inducida por drogas es una entidad ya definida previamente ⁽¹⁾. Esta patología es explicada como una respuesta inmune en contra de la unión: proteínas celulares-metabolitos de drogas (neoantígeno), la cual logra dañar a los hepatocitos ^(2,3). Existen en la actualidad diversos estudios que han reportado como posibles etiologías a fármacos como metotrexate, infliximab, rosuvastatin ⁽⁴⁻⁷⁾. En el presente reporte de caso nos referimos a la isotretionina como agente etiológico de la hepatitis autoinmune que ocurrió en la paciente.

La isotretionina, científicamente conocida como ácido 13-cis retinoico, es uno de los retinoides sintéticos que fueron creados en EEUU para el tratamiento de varios desórdenes de la piel como el acné y la psoriasis ⁽⁸⁻¹⁰⁾. De acuerdo con Fallon *et al*, para 1990 había poca evidencia acerca de la hepatotoxicidad de la isotretinoína ⁽¹¹⁾; sin embargo, estos mismos autores encuentran que el etretinato (análogo aromático del ácido retinoico) se acumulaba en mayores proporciones en el hígado y estaba asociado con injuria hepática severa y hasta se reportó progresión a cirrosis en dos pacientes ^(12,13). En 1993, en el Reino Unido se realizó un estudio acerca de la necesidad de solicitar pruebas de función hepática y lipídica en los pacientes que recibían tratamiento con isotretionina ⁽¹⁴⁾. Este estudio determinó que no se encuentran cambios significativos en los valores de transaminasas, pero que en otros artículos de la época sí encuentran cambios en los valores de AST que eran dosis-dependientes ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Además, solo habían reportado un caso de hepatotoxicidad por isotretionina ⁽¹⁸⁾.

Existe un reporte de caso de un paciente de 18 años ⁽¹⁹⁾ en 1991, quien tras recibir un curso de isotretionina para el acné, presenta una extensa esteatosis hepática. Dicho paciente presentó valores en rangos normales de pruebas de función hepática, y luego de recibir por 4 meses isotretionina de 40 mg diarios, se observa un incremento de transaminasas, con persistencia de la elevación del ALT durante los 20 meses posteriores al inicio del tratamiento. Sin embargo, dicho paciente presentaba como única alteración niveles bajos de alfa 1 antitripsina (heterocigoto para la mutación). Es debido a este hallazgo que se justificó la persistencia de valores elevados de transaminasas. En el 2001, la Revista Americana de Dermatología publicó un artículo acerca de los efectos adversos comunes del uso de isotretionina ⁽²⁰⁾, en esta revisión no se observaron cambios de importancia en las pruebas de función hepática, pero si en los valores de triglicéridos.

Cabe recalcar que la posibilidad de diferenciar una HAI inducida por drogas de una HAI preexistente es una tarea compleja; tal y como lo concluyen Lucena *et al.* ⁽²¹⁾,

quienes reportan que la probabilidad de hacer un diagnóstico de HAI inducida por drogas incrementa en el segundo episodio de injuria hepática (4 de los 9 casos). Sin embargo, también se observa en dicho estudio que 3 de los 4 pacientes tenían marcadores HLA asociados con alguna oculta predisposición genética para desarrollar HAI. Siguiendo con el análisis de la literatura universal acerca de la HAI inducida por drogas, encontramos estudios como el realizado en Suecia en el 2009 ⁽²²⁾ en el cual se hizo seguimiento a largo plazo de los pacientes con hepatitis inducida por drogas y se encontró que el 22% de los pacientes desarrollaron HAI tras un promedio de 6 años. El mismo autor un año más tarde ⁽²³⁾ reporta 24 casos de pacientes con HAI inducida por drogas y confirma el resultado de múltiples reportes previos en donde se establece a la nitrofurantoina como un frecuente agente inductor de HAI ⁽²⁴⁻³⁰⁾.

Este es el primer caso documentado de hepatitis autoinmune inducida por el uso de isotretionina oral en el Perú y en el mundo. Este reporte de caso tiene relevancia debido a que es un medicamento ampliamente indicado por los dermatólogos en casos de acné severo. En el caso de nuestra paciente, teniendo ya ella un antecedente de enfermedad autoinmune (tiroiditis de Hashimoto) postulamos que la isotretionina puede haber actuado como un gatillo para desencadenar una hepatitis autoinmune. Si bien es cierto no se acostumbra solicitar de rutina pruebas hepáticas periódicamente durante el tratamiento con isotretionina por la baja incidencia de hepatopatía significativa, en este caso se encontró incidentalmente una elevación importante que llevó al diagnóstico.

Cuando se sospecha hepatopatía inducida por medicamentos al detectarse ictericia es evidente que se debe solicitar de inmediato un perfil bioquímico hepático. El hallazgo de ictericia implica un grado más severo de hepatotoxicidad, tal y como lo indica la regla de Hyman Zimmerman, conocida como *Hy's law* ⁽³¹⁻³³⁾ estando indicada la suspensión inmediata del medicamento sospechoso. Sin embargo en este caso no ocurrió ictericia y la paciente se encontraba asintomática.

Basándonos en el caso reportado, sugerimos que si se va a administrar Isotretionina a un paciente que tenga alguna predisposición a fenómenos autoinmunes, se realice un monitoreo periódico de las transaminasas para detección temprana de hepatitis autoinmune inducida por dicho fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Licata A, Madaa M, Cabibi D, Butera G, Macaluso F, Alessia N, *et al.* *Clinical features and outcomes of patients with drug-induced autoimmune hepatitis: A retrospective cohort study.* Dig liver Dis. 2014;46(12):1116-20.

2. Liu ZX, Kaplowitz N. Immune-mediated drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis.* 2002;6(3):755-74.
3. Manns MP, Obermayer-Straub P. Cytochromes P450 and uridine triphosphate-glucuronosyltransferases: model autoantigens to study drug induced, virus-induced, and autoimmune liver disease. *Hepatology.* 1997;26(4):1054-66.
4. Yilmaz B, Roach EC, Koklu S. Infliximab leading to autoimmune hepatitis: an increasingly recognized side effect. *Dig Dis Sci.* 2014;59(10):2602-3.
5. Ksouda K, Affes H, Atheymen R, Ezzeddine M, Zeghal K, Hammami S. Autoimmune hepatitis as an adverse effect of long-term methotrexate therapy. *Indian J Pharmacol.* 2014;46(6):649-50.
6. Germano V, Picchianti Diamanti A, Baccano G, Natale E, Onetti Muda A, Priori R, et al. Autoimmune hepatitis associated with infliximab in a patient with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(10):1519-20.
7. Wolters LM, Van Buuren HR. Rosuvastatin-associated hepatitis with autoimmune features. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(5):589-90
8. Dicken C. Retinoids: a review. *J. Amer. Acad. Derm.* 1984;11(4 Pt 1):541-52.
9. Millan S, Flowers F, Sherertz E. Isotretinoin. *South. Med. J.* 1987;80(4):494-9.
10. Ellis CN, Voorhees JJ. Etretinate therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16(2 Pt 1):267-91.
11. Fallon MB, Boyer JL. Hepatic toxicity of vitamin A and synthetic retinoids. *J Gastroenterol Hepatol.* 1990;5(3):334-42.
12. Weiss VC, Layden T, Spinowitz A, Buys CM, Nemchauskay BA, West DP, et al. Chronic active hepatitis associated with etretinate therapy. *Br J Dermatol.* 1985;112(5):591-7.
13. Camuto P, Shupack J, Orbuch P, Tobias H, Sidhu G, Feiner H. Long-term effects of etretinate on the liver in psoriasis. *Am J Surg Pathol.* 1987;11(1):30-7.
14. Barth JH, Macdonald-Hull SP, Mark J, Jones RG, Cunliffe WJ. Isotretinoin therapy for acne vulgaris: a re-evaluation of the need for measurements of plasma lipids and liver function tests. *Br J Dermatol.* 1993;129(6):704-7.
15. Michaëlsson G, Vahlquist A, Mobacken H, Hersle K, Landegren J, Rönnerfält L, et al. Changes in laboratory variables induced by isotretinoin treatment of acne. *Acta Derm Venereol.* 1986;66(2):144-8.
16. Marsden JR, Trinick TR, Laker MF, Shuster S. Effects of isotretinoin on serum lipids and lipoproteins. liver and thyroid function. *Clin Chim Acta.* 1984;143(3):243-51.
17. Cunliffe WJ, Jones DH, Pritlove J, Parkin D. Long term benefit of isotretinoin in acne: clinical and laboratory studies. In: *Retinoids: New Trends in Research and Therapy* (Saurat JH. ed). Basel: Karger; 1985. p. 242-51.
18. Roenigk HH Jr. Liver toxicity of retinoid therapy. *Pharmacol Ther.* 1989;40(1):145-55.
19. Taylor AE, Mitchison H. Fatty liver following isotretinoin therapy. *Br J Dermatol.* 1991;124(5):505-6.
20. Mc Lane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(5):S188-94.
21. Lucena MI, Kaplowitz N, Hallal H, Castiella A, García-Bengoechea 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(4):820-7.
22. Björnsson E, Davidsdottir L. The long-term follow up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol.* 2009;50(3):511-7.
23. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology.* 2010;51(6):2040-8.
24. Sharp JR, Ishak KG, Zimmerman HJ. Chronic active hepatitis and severe hepatitis necrosis associated with nitrofurantoin. *Ann Intern Med.* 1980;92(1):14-9.
25. Black M, Rabin L, Schatz N. Nitrofurantoin-induced chronic active hepatitis. *Ann Intern Med* 1980;92(1):62-4.
26. Lindberg J, Lindholm A, Lundin P, Iwarson S. Trigger factors and HL-A antigens in chronic active hepatitis. *Br Med J.* 1975;4(5988):77-9.
27. Stromberg A, Wengle B. Letter: chronic active hepatitis induced by nitrofurantoin. *Br Med J.* 1976;2(6028):174-5.
28. Hatoff DE, Cohen M, Schweigert BF, Talbert WM. Nitrofurantoin: another cause of drug induced chronic active hepatitis? A report of a patient with HLA-B8 antigen. *Am J Med.* 1979;67(1):117-21.
29. Fagrell B, Strandberg I, Wengle B. A nitrofurantoin-induced disorder simulating chronic active hepatitis: a case report. *Acta Med Scand.* 1976;199(3):237-9.
30. Stricker BH, Blok AP, Claas FH, Van Parys GE, Desmet VJ. Hepatic injury associated with the use of nitrofurans: a clinicopathological study of 52 reported cases. *Hepatology.* 1988;8(3):599-606.
31. Zimmerman HJ. The spectrum of hepatotoxicity. *Perspect Biol Med* 1968;121:135-61.
32. Temple R. Hepatotoxicity through the years: impact on the FDA [Internet]. Silver Spring: FDA; 2001 [citado el 5 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/ucm122149.pdf>.
33. Reuben A. Hy's Law. *Hepatology.* 2004;39(2):574-8.

Correspondencia: Patricia Guzman
 Calle Buenos Aires 251. Sta Patricia La Molina
 E-mail: patricia.guzman@upch.pe