

## **REPORTE DE CASOS**

# ***Hepatitis Viral A Sobreimpuesta a Injuria Hepática Crónica por Tamoxifeno***

Herman Vildozola G\*, Gloria Vargas C\*\*, Juan Takano M\*\*\*

### **RESUMEN**

Se presenta un caso de hepatitis A en una paciente que estaba en tratamiento post quirúrgico de cáncer de mama con tamoxifeno 20 mg/ día por dos años y medio. Se comenta la evolución tórpida de la hepatitis y la injuria hepática producida por el tamoxifeno.

**PALABRAS CLAVE:** Hepatitis A, Tamoxifeno, Hepatotoxicidad.

### **SUMMARY**

A case of Hepatitis A is reported in a patient prescribed tamoxifen after surgery for breast cancer and taking tamoxifen 20 mg/day for two and a half years. Documented is the indirect development of Hepatitis A and tamoxifen-induced hepatic damage.

**KEY WORDS:** Hepatitis A, Tamoxifen, heptotoxicity.

- \* Profesor Principal de Medicina UNMSM.  
Miembro del Instituto de Medicina Tropical DA Carrión UNMSM.
- \*\* Profesora de Medicina UNMSM.  
Asistente del Servicio de Gastroenterología del Hospital A Loayza
- \*\*\* Profesor Emerito de la UNMSM.  
Patólogo del Policlínico Peruano-Japonés.

## INTRODUCCIÓN

**T**amoxifeno es un potente agente antiestrogénico no esteroide, que actúa uniéndose al receptor de estrógenos e inhibiendo competitivamente su unión al estradiol<sup>(1)</sup>. Es uno de los agentes anticáncer más ampliamente usados hoy en día. En mujeres con cáncer de mama, la terapia adyuvante con tamoxifeno reduce las recurrencias y mejora la supervivencia general. Está indicado para el tratamiento de cáncer de mama con nódulos linfáticos positivos en mujeres post-menopausicas después de la mastectomía total o mastectomía segmentaria, disección axilar e irradiación de la mama<sup>(2)</sup>

Tamoxifeno ha demostrado estar libre de significativa toxicidad en humanos. Sin embargo su uso a largo plazo está asociado con un significativo incremento de la incidencia de cáncer endometrial<sup>(3)</sup>. Otros efectos adversos relativamente comunes son aumento en frecuencia y volumen de las metrorragia, irregularidades menstruales y erupciones cutáneas; así mismo cambios corneales, cataratas y retinopatía. Efectos adversos menos frecuentes son hipercalcemia, edema, anorexia, prurito vulvar, depresión, mareos y cefaleas<sup>(4)</sup>. Ocasionalmente se ha observado hiperlipidemia severa<sup>(5)</sup>. También se ha documentado casos aislados de tromboembolismo pulmonar, discrasia sanguínea<sup>(6)</sup> y toxicidad hepática<sup>(7)</sup>

En años recientes se ha reportado esteatosis hepática masiva en un tercio de pacientes no-obesas con cáncer de mama, como resultado de la exposición a tamoxifeno y algunos de esos pacientes aun desarrollaron esteatohepatitis no alcohólica<sup>(8,9)</sup>. Igualmente hay varios reportes de esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis y cirrosis hepática asociados al uso de tamoxifeno<sup>(10-15)</sup>

Por otra parte la hepatitis A es la más frecuente de las hepatitis virales y su presentación clínica en los diferentes grupos de edad, está en relación inversa al grado de desarrollo sanitario, es decir a menos desarrollo, la infección ocurre a más temprana edad; un estudio realizado en 1999 en Lima, sobre la prevalencia de la infección por el virus de hepatitis A en diferentes grupos de edad y estrato socio económico, demostró que en las personas pertenecientes a los estratos socio económicos A y B, a los 39 años de edad, el 10% todavía eran susceptibles a la infección<sup>(16)</sup>

Nosotros reportamos el caso de una paciente operada de cáncer de mama izquierda, quien estuvo en terapia postquirúrgica con tamoxifeno por un periodo de dos años y medio, momento en que suspende la medicación por la sobre imposición de una hepatitis A, originando una evolución prolongada y singular de la hepatitis, que se explicó por una fibrosis hepática condicionada por el uso de tamoxifeno. Se revisa la información publicada al respecto.

## REPORTE DEL CASO

M.C.C. mujer de 64 años, natural de Buenos Aires (Argentina) y residente en Lima desde hace 40 años, casada con 3 gestaciones, dos abortos y un parto. No antecedentes

de ingesta de alcohol ni de diabetes mellitus, ni de hiperlipidemia. Refiere histerectomía por fibroma en 1991. Mastectomía izquierda por carcinoma mamario en junio del 2003, recibió quimioterapia por 5 meses y desde enero del 2004 recibe tamoxifeno 20 mg al día, el que suspendió el 29 de junio del 2006. No antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo II.

### Enfermedad actual

Paciente refiere que en la segunda semana del mes de junio del 2006 inicia su enfermedad con astenia, anorexia, hipersomnia, rechazo a la carne y al cigarrillo; una semana después presenta coluria e ictericia por lo que acude a la consulta.

El examen clínico en esa ocasión encuentra funciones vitales normales, peso: 72 kg, talla: 1,66 mts, Índice de Masa Corporal (IMC): 26.13 kg/m<sup>2</sup>, ictericia de piel y mucosas, sensibilidad en hipocondrio derecho pero hígado no palpable (altura hepática 14 cm); no esplenomegalia, no estigmas hepáticos, ausencia de mama izquierda; el resto del examen dentro de límites normales.

**Exámenes auxiliares:** transaminasa oxalacética (AST) 1,560 UI/L y pirúvica (ALT) 2,630 UI/L, bilirrubina total 8,3 mg/dL con 6,43 mg/dL de directa; fosfatasa alcalina: 182 mg (VN=35-104), GGT: 144 (VN=8-32); anti-HVA IgM positivo y marcadores para hepatitis B y C negativos. Se hace el diagnóstico de hepatitis viral A. Adicionalmente se le solicita por el antecedente quirúrgico Ca 15-3 (marcador de Ca de mama)= 25.59 (N= 0-25 u).

### Evolución

Evoluciona lentamente pues a los dos meses de inicio los síntomas persistían las alteraciones de transaminasas (TGO=244 y TGP 490) y la bilirrubina estaba en 2.10 mg; transferrina:277 (N= 200-360), % de saturación de transferrina: 63(N= 25-50); ferritina 885(N= mujer adulta: 20-150); Tiempo de protrombina: 14.2" (control:12"), INR: 1.23;ANA: negativo; ceruloplasmina: 47.8(N=20-60); anti músculo liso:1/20; alfa-1 antitripsina: 347(150-350); AMA: negativo. Adicionalmente se pide estudio genético para hemocromatosis.

Dos meses y medio después de iniciado los síntomas, continua con astenia, fatiga fácil, caída del cabello, hiporexia, plenitud precoz y discreta disminución de peso; tendencia al estreñimiento y sueño normal.

El examen clínico se considera dentro del rango normal excepto por cabello delgado y quebradizo; altura hepática 14 cm.

**Exámenes auxiliares:** TGO. 244, TGP: 370; bilirrubina total =0,78 mg%; Proteinograma electroforetico: P.T.: 8,38 g%; albúmina: 3,58 g%; globulinas.4,80 g%; alfa1: 0,40; alfa2:0,50;beta: 0,90;gamma:3.0 g%; anti-HAV IgM positivo; transferrina: 240; % de saturación de transferrina: 49; ferritina:662; TP: 12.9" (control=12) ; INR:1.10; anti-LKM-1: 13.7 UE/mL (<20 UE/mL negativo); anti-neutrofilo/anti-GMB: negativo.

Ecografía abdominal: hígado aumentado de ecogenicidad en forma difusa. El resto normal. Conclusión: esteatosis moderada.

Tres meses después: transferrina: 244; % de saturación: 47; ferritina: 398; TGO: 230; TGP: 313

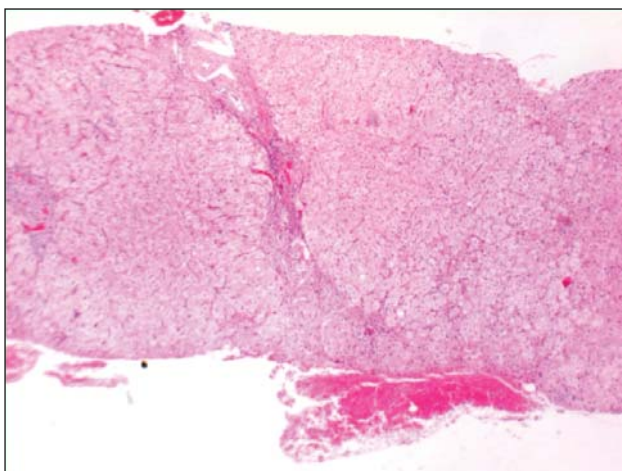
Informe del estudio genético: Concluye que la paciente es una portadora sana (heterocigótica) del gen HFE de hemocromatosis (Universidad de Boston, USA)

Evolución a los cuatro meses: la paciente fue mejorando lentamente de la astenia e hiporexia; Anti-HAV IgM: Negativo y anti-HAV IgG positivo; TGO: 231; TGP: 316

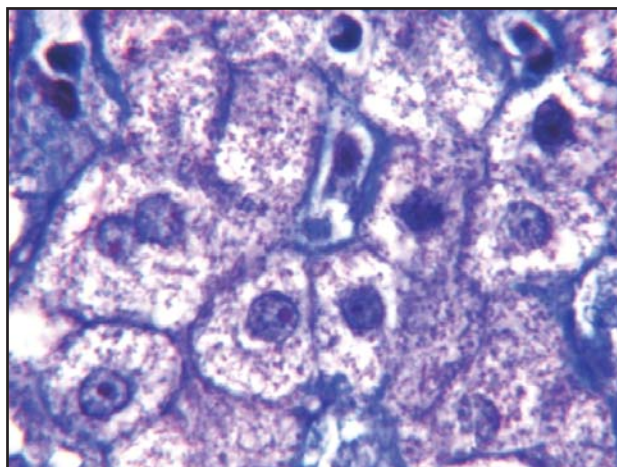
Cinco meses después: T.P.: 12.10" (control: 11.30); INR: 1.07; TGO: 165; TGP: 230

Ecografía abdominal: Esteatosis hepática difusa grado 2

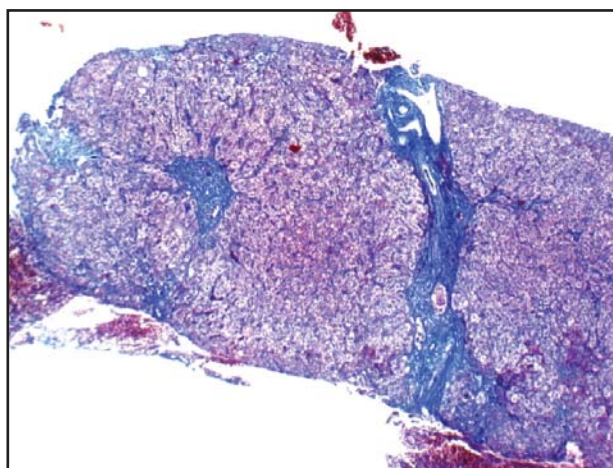
18-11-06: se practica biopsia hepática por vía laparoscópica, que mostró hígado de superficie lisa y de color rojo oscuro, sin nodulaciones ni cicatrices; el examen histológico mostró asincronismo de la disposición del espacio porta y venas centrales, por cambios regenerativos y degenerativos del parénquima hepático. Pseudolobulillos y hepatocitos balonados con mitocondrias irregulares en tamaño; ocasionalmente megamitocondrias, cuerpos apoptóticos aislados; infiltrado linfocitario en los espacios porta con preservación de los conductos biliares, fibrosis portal y periportal con extensión en puente. Fibrosis a nivel de la zona III del acino, con afectación de las venas. Focos de hiperplasia de las células de Kupffer. Conclusión: hepatopatía crónica con componente necroinflamatorio leve, fibrosis portal y periportal de grado moderado; estos cambios son consistentes con etiología tóxica de la hepatopatía (fotos 1, 2, y 3)



**FOTO N° 1** Se observa distorsión de la arquitectura lobulillar por fibrosis portal, periportal y regeneración hepatocelular.



**FOTO N° 2** Tricrómica de Mallory que muestra la fibrosis portal y periportal.



**FOTO N° 3** Megamitocondrias de los Hepatocitos

Seis meses después: La paciente está asintomática y el examen clínico es normal.

Exámenes auxiliares: TGO: 95; TGP: 146; FA: 113; GGT: 29.

Siete meses después, continúa asintomática; TGO: 74, TGP: 118; FA: 126, GGT: 42.

Ocho meses después, continúa asintomática; TGO: 61; TGP: 99; FA: 106; GGT: 35; BT: 0,62; BD: 0,16; BI: 0,46; Proteínas totales: 8,0 g/dL; albúmina: 4,3 g/dL; globulinas: 3,7 g/dL; CA 15-3: 13,40 U/mL

## DISCUSIÓN

La irrupción de una hepatitis viral aguda, en este caso de tipo A en una paciente asintomática, que recibe tratamiento con tamoxifeno durante dos años y medio, nos permitió detectar la existencia de un daño hepático crónico, al observar

dos hechos clínicos singulares: por un lado la evolución prolongada de hepatitis A y por otro la presencia en la paciente de una hipergammaglobulinemia que no podía ser explicada por un proceso agudo como la hepatitis A y que nos orientó a la búsqueda de una causa de hepatopatía crónica.

Era evidente el curso anómalo de la hepatitis A de esta paciente, no solo por la persistencia de algunos síntomas tres meses después de iniciados la enfermedad, sino por la presencia de transaminasas elevadas entre 5 y 10 veces el valor normal, y también por la presencia del anticuerpo anti-HAV IgM positivo, el cual desapareció a los cuatro meses, lo que esta aun dentro del rango aceptado para su negativización que es de 2 a 6 meses<sup>(17,18)</sup>, aunque también hay que recalcar que solo en un 25% de pacientes puede persistir hasta seis meses<sup>(19)</sup>, aunque con inmunoensayos mas sensibles puede detectarse ocasionalmente anti-HAV IgM hasta un año después de la enfermedad aguda<sup>(20)</sup>. Por otra parte una variante clínica de la hepatitis viral aguda, es la llamada de curso prolongado, que se define como aquella hepatitis aguda, cuyas enzimas hepáticas permanecen elevadas por periodos que exceden los cuatro meses, sin síntomas o evidencia clínica de enfermedad hepática crónica; en el caso de nuestra paciente la hipergammaglobulinemia demostraba claramente que junto a la hepatitis A, había un proceso inflamatorio crónico a nivel hepático, por lo que el aparente curso prolongado de la hepatitis A en realidad estaba condicionado por una injuria hepática crónica.

La explicación, entre otras causas, para la injuria hepática crónica en el presente caso, podría ser la ingestión por dos años y medio de tamoxifeno a la dosis de 20 mg/ día, lo que se corroboró por los hallazgos histológicos de la biopsia hepática, pero sobre todo por la respuesta de la paciente a la suspensión del medicamento que llevo a una progresiva reducción hasta casi la normalización de las transaminasas y la gammaglobulina ocho meses después. Este hecho es uno de los criterios mas importantes establecidos en la reunión de consenso de Paris<sup>(21)</sup> sobre la hepatotoxicidad de las drogas, al que se suman los hallazgos histológicos de la biopsia hepática, compatibles no solo con una injuria hepática crónica, sino por las características de las lesiones y en especial los cambios en las mitocondrias de los hepatocitos le daban un soporte consistente a su etiología toxica, y los numerosos reportes de reacciones similares de hepatotoxicidad producidas por el uso de tamoxifeno<sup>(10-15,22-23)</sup>, además de la ausencia de otras causas de hepatopatía crónica ya sea de etiología viral, metabólica, auto inmune o genética, hacen que la relación causal entre la lesión hepática de esta paciente y el tratamiento con tamoxifeno se califiquen como muy probable.

Es interesante en el presente caso la ausencia de esteatosis o esteatohepatitis en el estudio histológico; esto podría relacionarse al hecho que la paciente no tenia sobrepeso u obesidad y a que no tenia antecedentes ni personales ni familiares de diabetes mellitus. Al respecto un reciente y amplio estudio<sup>(10)</sup> realizado en Italia con 5408 mujeres histerectomizadas que recibieron tamoxifeno como quimioprevención, concluye en que la droga es un factor de riesgo para esteatohepatitis en mujeres con sobrepeso u obesas que presenten factores del síndrome metabólico, que nuestra paciente no tenia. Por otra parte varios reportes de pacientes que utili-

zaron la droga por varios meses o años mostraron cambios fibroticos, incluso cirróticos, independientemente de que presenten síntomas o no y además se observó como una constante, la mejoría de las alteraciones bioquímicas y de las lesiones histológicas al suspender la droga, lo que puede observarse varios meses o años después de suspendida esta, como fue el caso de nuestra paciente.

La conclusión a la que llegamos con el presente caso es que aun cuando no es muy frecuente la hepatotoxicidad del tamoxifeno, el hecho que puede producir injuria hepática crónica con o sin esteatohepatitis, la mayoría de veces con poca sintomatología clínica, amerita que todas las pacientes en tratamiento con tamoxifeno por periodos prolongados deben tener un control periódico de enzimas hepáticas, como una manera de prevenir las lesiones crónicas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. EARLY BREAST CANCER TRIALISTS COLLABORATIVE GROUP. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992;339: 1-18 y 75-78
2. PHYSICIAN'S DESK REFERENCE. 1997:2957-2960
3. FISHER B, CONSTANTINE JP, WIKERLAND DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88
4. WILLIAMS SCL, STANCLIFF CM. Estrogens and progestins. En: Hardman JG, Limbird LE; Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG editors. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* (9<sup>ed</sup>) New York: McGraw Hill, 1996; p 1411-40
5. BRUN LD, GAGNE C, ROSSEAU C, MOORJANI S et al. Severe limepia induced by tamoxifen. *Cancer* 1986; 57:2123-2126
6. CHING CK, SMITH PG, LONG RG. Tamoxifen-associated hepatocellular damage and agranulocytosis. *Lancet* 1992;339:940
7. BOUR M, POUPON R, GRANGÉ J et al. Hepatotoxicité des médicaments. *Gastroentl Clin Biol*. 1999;23:1310-52
8. OGAWA Y, MURATA Y, NISHIOKA A et al. Tamoxifen-induced fatty liver in patients with breast cancer. *Lancet* 1998;351:725 (letter)
9. SAIBARA T, ONISHI S, OGAWA Y et al. Non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 1999;354: 1299-1300 (letter)
10. NEMOTO Y, SAIBARA T, OGAWA Y et al. Tamoxifen-induced Non-alcoholic Steatohepatitis in Breast Cancer Patients Treated with adjuvant Tamoxifen. *Internal Medicine* 2002;41(5):345-350

11. OIEN K, MOFFAT D, CURRY GW et al Cirrhosis with steatohepatitis after adjuvant tamoxifen. *Lancet*, 1999;353: 36-37 (letter)
12. PRATT DS, KNOX TA, ERBAN J et al Tamoxifen-induced steatohepatitis. *Ann Intern Med*1995;123:236 (letter)
13. MARUYAMA S, HIRAYAMA C, ABE J et al Chronic Active Hepatitis and Liver cirrhosis in association with Combined Tamoxifen/Tegafur Adjuvant Therapy. *Diges Dis Scien* 1995;40(12): 2602-2607
14. LASSO DE LA VEGA MC, ZAPATER P, SUCH J et al. Hepatitis Toxica asociada al uso de tamoxifeno. Presentación de un caso y revisión bibliografica. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25(4):247-50
15. BRUNO S, MAISONNEUVE P, CASTELLANA P et al. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: tive study of 5408 women enrrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. *BMJ*,doi:10.1136/bmj.38391.663287.EO(published 21 March 2005)
16. VILDOSOLA H, COLICHON A, RUBIO MP Y COL. Prevalencia de Anticuerpos contra Hepatitis A (Anti-HVA IgG) en una población de 01 a 39 años de Lima. *Rev Gastroent Peru*.2000;20(2):141-145
17. BRADLEY DW, FIELDS H & MC CAUSTLAND KA. Serodiagnosis of viral hepatitis A by a modified competitive binding radioimmunoassay for inmunoglobulin M anti-hepatitis A virus. *J Clin Microbiol* 1979;9: 120
18. DECKER RH, OVERBY LR, LING C . Seroplogic stusies of transmission of hepatitis A in humans. *J Infect Dis* 1979;139: 74-80
19. KOFF RS. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. *Vaccine*1992;10 Supp 1; S15-S17
20. STAPLETON JT. Host Immune response to Hepatoitis A virus. *J Infect Dis*1995;171(suppl 1):S9-S14
21. REPORT OF AN INTERNATIONAL CONSENSUS MEETING. CRITERIA OF DRUG-INDUCED LIVER DISORDERS. *J HEPATOL* 1990;11:272-276
22. QIANGC,BENSEN M, GREENE R et al. Tamoxifen-induced Transient Multifocal hepatic Fatty Infiltration. *Am J Gastroenterol* 2000;95(1):277-279
23. DRAY X, TAINTURIER MH, DE LLA LANDE P et al. Cirrhose avec stéatohépatite non alcoolique: rôle du tamoxifène. *Gastroenterol Clin Biol*.2,000;24:1122-1123