

Il danno epatico indotto da farmaci

Biagio Giordano

Medico di medicina generale
Brindisi
Responsabile Dipartimento
di Gastroenterologia AIMEF

Il riscontro di alterazioni degli indici di necrosi epatica e/o di colestasi in corso di terapia farmacologica ma in assenza di patologia nota a carico del fegato, deve indurre il sospetto di un danno epatico indotto da farmaci. La diagnosi però è resa complessa sia dalla possibilità che il movimento enzimatico costituisca una risposta adattativa al farmaco piuttosto che un vero e proprio danno, sia dall'attuale indisponibilità di biomarcatori sensibili e specifici

Il danno epatico indotto da farmaci o Drug-Induced Liver Injury (DILI) rappresenta un problema piuttosto rilevante e relativamente frequente nella pratica clinica, giacché numerosi farmaci annoverano epatotossicità tra i loro effetti avversi. L'incidenza del DILI varia a seconda del farmaco coinvolto, da 5-20 casi/1.000 pazienti esposti alla clorpromazina a 1-10 casi/1.000.000 di soggetti trattati con statine o farmaci psicotropi. Un danno epatico acuto da farmaci è stato riportato nel 5-10% dei pazienti ospedalizzati per ittero e i farmaci costituiscono, sia negli Stati Uniti sia in Europa, la più frequente causa di insufficienza epatica acuta fulminante, con una prognosi piuttosto infausta per i pazienti affetti da tale condizione, la cui mortalità, in assenza di trapianto epatico, è pari al 60-80%.

La diagnosi di danno epatico da farmaci deve essere sospettata di fronte ad un'alterazione dei parametri biochimici epatici, quali un aumento della bilirubinemia e/o della ALT uguale o superiore rispettivamente a due e tre volte i massimi valori normali, in paziente con esami precedentemente normali e senza manifestazioni di altra malattia epatica. La definizione di tali valori di cut-off deriva da studi osservazionali condotti da un pioniere della ricerca sul DILI, Hyman Zimmerman, cui si deve tra l'altro la "regola di Hy" secondo la quale, in presenza di danno epatocitario significativo (elevati valori di ALT) accompagnato da ittero senza ostruzione biliare, è legittima un'attesa di mortalità, che dipende dal farmaco coinvolto, pari al 10-15%.

Gli stessi valori limite individuati da Zimmerman sono stati adottati anche

dalla Food and Drug Administration per la valutazione dell'epatotossicità dei nuovi farmaci e da una consensus conference dei National Institutes of Health, che raccomanda la sospensione della somministrazione di un farmaco a pazienti che presentino, verosimilmente a causa di questo, valori di bilirubina e ALT rispettivamente almeno raddoppiati e triplicati rispetto ai normali.

Il DILI può essere classificato, dal punto di vista clinico e biochimico, usando i criteri stabiliti dal Council for International Organisation of Medical Sciences (CIOMS).

In base al rapporto R tra valori di alanino amino-transferasi (ALT) e valori di fosfatasi alcalina (AP) (tabella 1), si potrà così distinguere un danno prevalentemente epatocellulare, prevalentemente colestatico o misto.

I farmaci più frequentemente responsabili di danno epatico sono gli antifettivi (antibiotici e antitubercolari), i farmaci antinfiammatori non steroidei, il paracetamolo e gli anti-convulsivanti.

Fattori di rischio

Fattori di rischio per un danno epatico da farmaci e per una sua evoluzione sfavorevole (insufficienza epatica acuta fulminante) sono il sesso femminile e più alti valori di transaminasi e bilirubina all'esordio, una storia di precedenti reazioni da farmaci, una preesistente condizione di sofferenza epatica e la malnutrizione.

Altro importante fattore di rischio e prognostico negativo è costituito dall'età del paziente. La probabilità di sviluppo del DILI sembra correlata

all'età avanzata, sebbene non sia chiaro se essa rifletta realmente un'intrinseca aumentata suscettibilità ai farmaci o sia più semplicemente espressione della più frequente esposizione a essi. L'età avanzata risulta fattore di rischio per epatotossicità da alotano, isoniazide e nitrofurantoina. La giovane età rappresenta invece un fattore di rischio per DILI da agenti terapeutici quali l'acido valproico e l'aspirina, classicamente associati alla sindrome di Reye. La prognosi dipende naturalmente anche dal farmaco coinvolto: in un recente studio la mortalità per danno indotto da alotano era del 40%, mentre tutti i pazienti con disfunzione epatica da eritromicina sopravvivevano.

Il ruolo dell'alcol quale fattore favorente la suscettibilità al danno epatico da farmaci è tuttora controverso e necessita di ulteriori approfondimenti.

Danno acuto e cronico

Sebbene la maggior parte dei pazienti con danno acuto sintomatico da farmaci guarisca completamente con la sola terapia di supporto e la sospensione del farmaco epatotossico, è stato ben

Tabella 1

Classificazione del Drug-Induced Liver Injury (DILI)

| R = (ALT/mvn) / (ALP/mvn) | DILI |
|---------------------------|--------------------------------|
| >5 | Prevalentemente epatocellulare |
| 5-2 | Misto |
| <2 | Prevalentemente colestatico |

mvn: massimo valore normale

Tabella 2

Farmaci responsabili di danno epatico cronico

| Farmaci | Classe terapeutica |
|-----------------|--------------------|
| Isoniazide | Antitubercolotico |
| Nitrofurantoina | Antibiotico |
| Amiodarone | Antiarritmico |
| Methotrexate | Antinfiammatorio |
| Clorpromazina | Antipsicotico |
| Ramipril | Antipertensivo |
| Diclofenac | Antinfiammatorio |

documentato come la durata della terapia prima dell'esordio del danno e soprattutto il mantenimento della terapia una volta che il danno si sia evidenziato, incrementino il rischio di sviluppare un danno cronico del fegato, peraltro già descritto per numerose molecole (tabella 2) e suscettibile di evolvere in cirrosi con ipertensione portale.

Il danno epatico cronico è definito come la persistenza di anomalie biochimiche (aumentati livelli di aminotransferasi e/o fosfatasi alcalina e/o bilirubina) in due diverse occasioni dopo tre o sei mesi dall'esordio del danno epatico acuto e in assenza di altre patologie note sottostanti.

Tale condizione, che interviene a complicare il danno epatico acuto nel 5-6% dei casi, si manifesta più frequentemente in pazienti con danno prevalentemente colestatico o misto e in seguito all'assunzione di farmaci quali l'amoxicillina/clavulanico e l'atorvastatina.

Difficoltà di diagnosi

Poiché non esistono al momento biomarcatori specifici, la diagnosi di danno epatico indotto da farmaci è una diagnosi di esclusione di tutte le altre patologie che si presentano con un danno epatocellulare, per individuare e monitorare il quale si utilizzano i valori sierici di transaminasi e bilirubina. La alanino-aminotransferasi (ALT), pur rappresentando un indice molto sensibile di necrosi cellulare, con maggiore specificità per il fegato rispetto alla aspartato-aminotransferasi (AST), non è in grado tuttavia di distinguere la necrosi dovuta al DILI da quella prodotta da altre patologie, per esempio un'epatite virale.

Incrementi dei valori di ALT possono inoltre verificarsi in circostanze diverse dalla necrosi epatica (diabete scarsamente controllato, steatosi epatica). Infine alcune classi di farmaci (statine, eparine) pur potendo determinare aumenti consistenti della ALT, sono raramente responsabili di una sofferenza epatica clinicamente significativa.

Le determinazioni combinate dei valori della ALT e della bilirubina hanno un maggiore valore predittivo nei confronti del danno epatico rispetto a quella della sola transaminasi, anche se la bilirubina è un marcatore tardivo di DILI, giacché la sua concentrazione ematica aumenta solo quando è già in atto un'importante compromissione della funzionalità epatica. Un biomcatore ideale dovrebbe invece essere in grado di riconoscere il DILI precocemente - prima che questo rappresenti una seria minaccia per la vita - e distinguerlo da altre più comuni cause di danno epatico. Dovrebbe inoltre permettere di individuare, nell'ambito di una politerapia, il farmaco responsabile del danno e, soprattutto, in alcune condizioni patologiche per le quali le scelte terapeutiche sono veramente limitate ma gravate frequentemente da DILI (vedi tubercolosi), distinguere i pazienti destinati a sviluppare un serio danno da quelli che potrebbero continuare ad assumere in sicurezza il farmaco.

In effetti è stato osservato che molti degli aumenti della ALT, in corso di terapie con farmaci potenzialmente epatotossici, regrediscono durante il trattamento: in questi casi sembra che il danno si produca effettivamente durante il movimento enzimatico ma che, almeno in buona parte dei pazienti, il fegato vada incontro a processi adattativi che consentono la risoluzione del danno nonostante la persistenza dell'esposizione al farmaco.

Tale fenomeno, che prende il nome di "adattamento" e che è stato osservato con farmaci potenzialmente in grado di determinare insufficienza epatica acuta come la isoniazide, è sostenuto probabilmente da meccanismi di up e down-regulation del metabolismo enzimatico e del trasporto dei farmaci coinvolti, come peraltro dimostrato dalle osservazioni registrate in fegati umani in corso di DILI.

Prospettive dalla ricerca

La ricerca di un biomcatore con le caratteristiche descritte impegna attualmente i ricercatori su vari fronti.

Il reperto nel siero di "adducts" ossia complessi formati dal legame tra proteine epatocellulari e metaboliti del paracetamolo in soggetti in terapia con il farmaco, potrebbe sia confermare la diagnosi di DILI sia identificare il paracetamolo come suo responsabile. Peraltro, il riscontro di pur bassi livelli di adducts (acetaminofene-proteine) anche in adulti sani che assumono dosaggi terapeutici del farmaco con normali valori di ALT e nessuna evidenza di danno epatico, suggerisce l'opportunità di ulteriori studi per meglio definire i limiti della metodica.

Il rilievo, in pazienti con danno epatico indotto da alcuni farmaci, di anticorpi circolanti diretti contro il reticolo endoplasmatico di rene e fegato - anticorpi anti-liver-kidney microsomal (LKM) - ha suggerito che tali autoanticorpi, diretti contro sistemi enzimatici coinvolti nei processi di metabolizzazione di farmaci epatotossici, potrebbero essere utilizzati come biomarcatori farmacospicifici del danno epatico.

L'esistenza di banche di campioni ematici provenienti da soggetti affetti da DILI, come quella del Drug Induced Liver Injury Network, potrebbe in un prossimo futuro consentire la verifica di tale ipotesi. Ancora un contributo verrà infine dalla tecnologia, che già oggi è in grado di identificare nel siero una grande quantità di proteine, alcune delle quali potrebbero essere utilizzate come marcatori del DILI.

Un esempio in tal senso è rappresentato dalle citochine: in corso di trattamento con isoniazide l'aumento della ALT, se accompagnato da una sintomatologia a carico del fegato (astenia, nausea), è maggiormente predittivo di progressivo danno epatico rispetto al solo movimento di transaminasi. I sintomi in questo caso sono mediati proprio dalle citochine e da altre proteine endogene, la cui presenza può essere rilevata molto tempo prima della comparsa della sintomatologia.

Bibliografia a pagina seguente

BIBLIOGRAFIA

- Björnsson E, Ismael S, Nejdet S, Kilander A. "Severe jaundice in Sweden in the new millennium: causes, investigations, treatment and prognosis." *Scand J Gastroenterol* 2003;38:86-94.
- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. "U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States." *Ann Intern Med* 2002;137: 947-954.
- Wei G, Bergqvist A, Broome U, Björnsson E. "Acute liver failure in Sweden: etiology and prognosis" [Abstract]. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39(Suppl 240): 48A.
- Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro C, Nascher H. "Fulminant hepatic failure: summary of a workshop". *Hepatology* 1995; 21: 240-252.
- Zimmerman HJ. "Drug-induced liver disease". *Clin Liver Dis* 2000; 4: 73-96.
- Senior JR. "Regulatory perspectives". In: Drug-Induced Liver Disease. Kaplowitz N, DeLeve LD, eds. New York: Marcel Dekker, 2003: 739-754.
- Davidson CS, Leevy CM, Chamberlayne EC, eds. "Guidelines for Detection of Hepatotoxicity Due to Drugs and Chemicals". Fogarty Conference, 1978. NIH publication no. 79-313. Washington, DC: US Government Printing Office, 1979.
- Danan G, Benichou C. "Causality assessment of adverse reactions to drugs. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries". *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323-1330.
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, et al; "Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Drug induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10 year period". *Gastroenterology* 2005; 129 (2): 512-521.
- Björnsson E, Davidsdóttir L. "The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice". *J Hepatol* 2009; 50(3): 511-517.
- Björnsson E, Kalaitzakis E, Av Klinteberg V, Alem N, Olsson R. "Long-term follow-up of patients with mild to moderate drug-induced liver injury". *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(1): 79-85.
- Bénichou C. "Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting". *J Hepatol* 1990; 11(2): 272-276.
- Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, et al "DILIN Study Group. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct". *Drug Saf* 2009; 32(1): 55-68.
- Aleksunes LM, Campion SN, Goedken MJ, Manautou JE. "Acquired resistance to acetaminophen hepatotoxicity is associated with induction of multidrug resistance-associated protein 4 (Mrp4) in proliferating hepatocytes". *Toxicol Sci* 2008; 104 (2): 261-273.
- Ros JE, Libbrecht L, Geuken M, Jansen PL, Roskams TA. "High expression of MDR1, MRP1, and MRP3 in the hepatic progenitor cell compartment and hepatocytes in severe human liver disease". *J Pathol* 2003; 200 (5): 553-560.
- Timothy J. Davern, Laura P. James, Jack A. Hinson, Julie Polson, Anne M Larson "Measurement of serum acetaminophen-protein adducts in patients with acute liver failure" *Gastroenterology* 2006; 130: 687-694.
- Beaune PH, Lecoœur S, Bourdi M, et al. "Anti-cytochrome P450 autoantibodies in drug-induced disease". *Eur J Haematol Suppl* 1996; 60: 89-92.
- Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. "Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic". *JAMA* 1999; 281(11): 1014-1018.