

Ηπατοτοξικότητα και ηωσινοφιλία μετά από αγωγή με Vedolizumab

Γούλας Α, Σιακαβέλλας Σ., Τσιαμπέρας Ν., Καραγεώργος Χ., Κουρίκου Α., Κρανιδιώτη Χ., Κόντος Γ., Καφίρη Γ., Ντόιτς Μ., Μανωλακόπουλος Σ.

Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα, Β' Παθολογική Πανεπιστημιακή Κλινική, ΓΝΑ Ιπποκράτειο

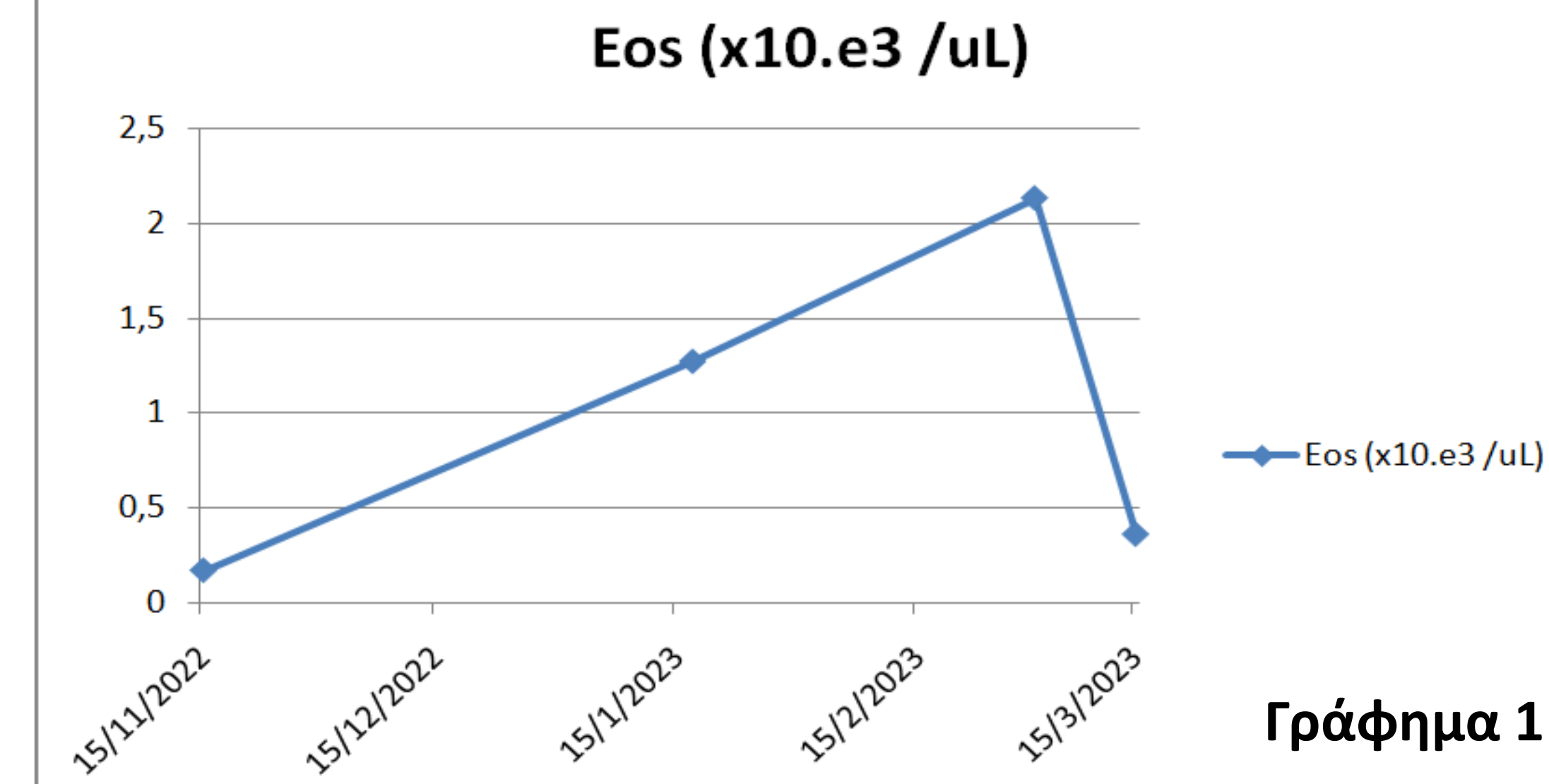


ΕΙΣΑΓΩΓΗ

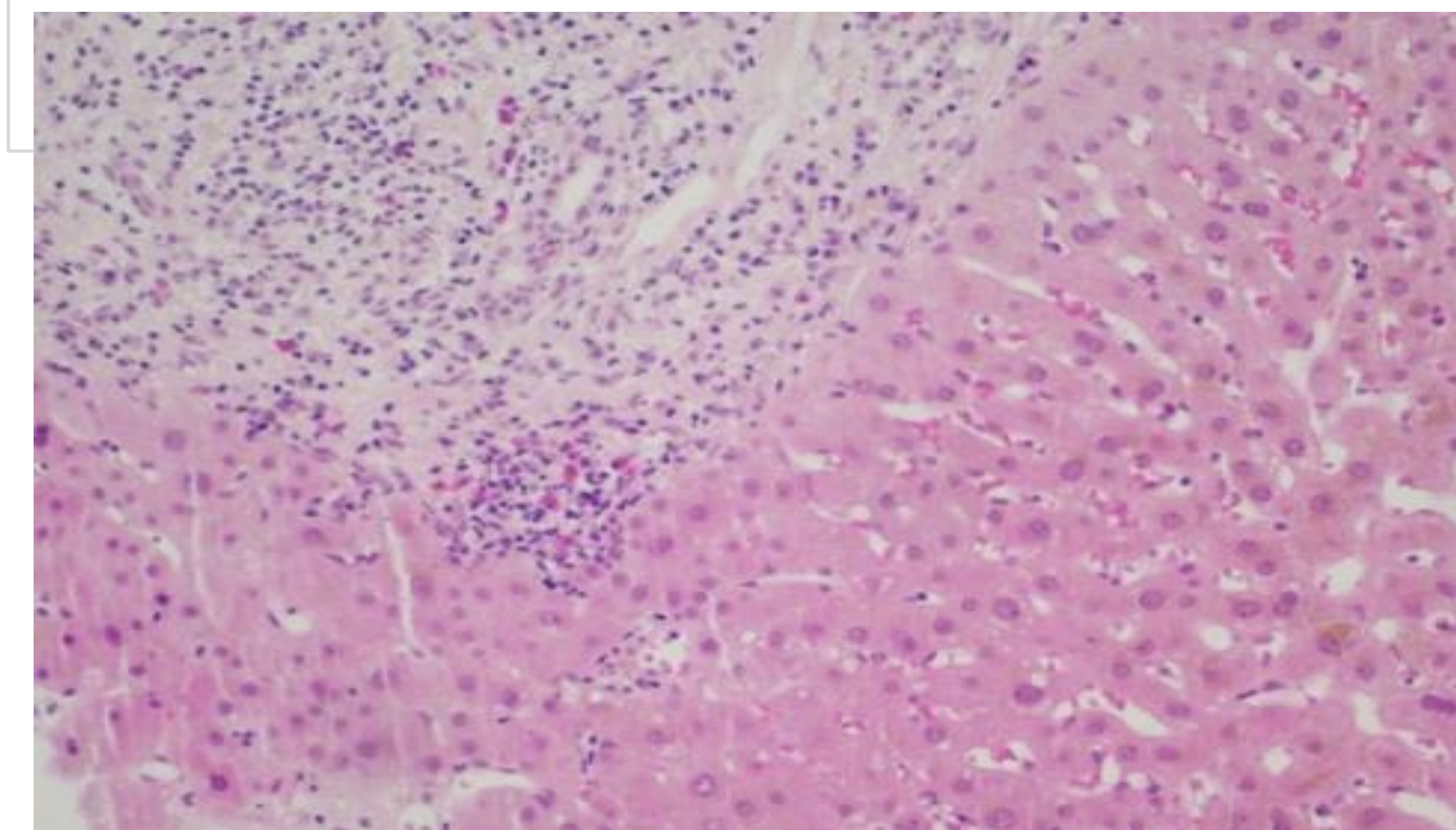
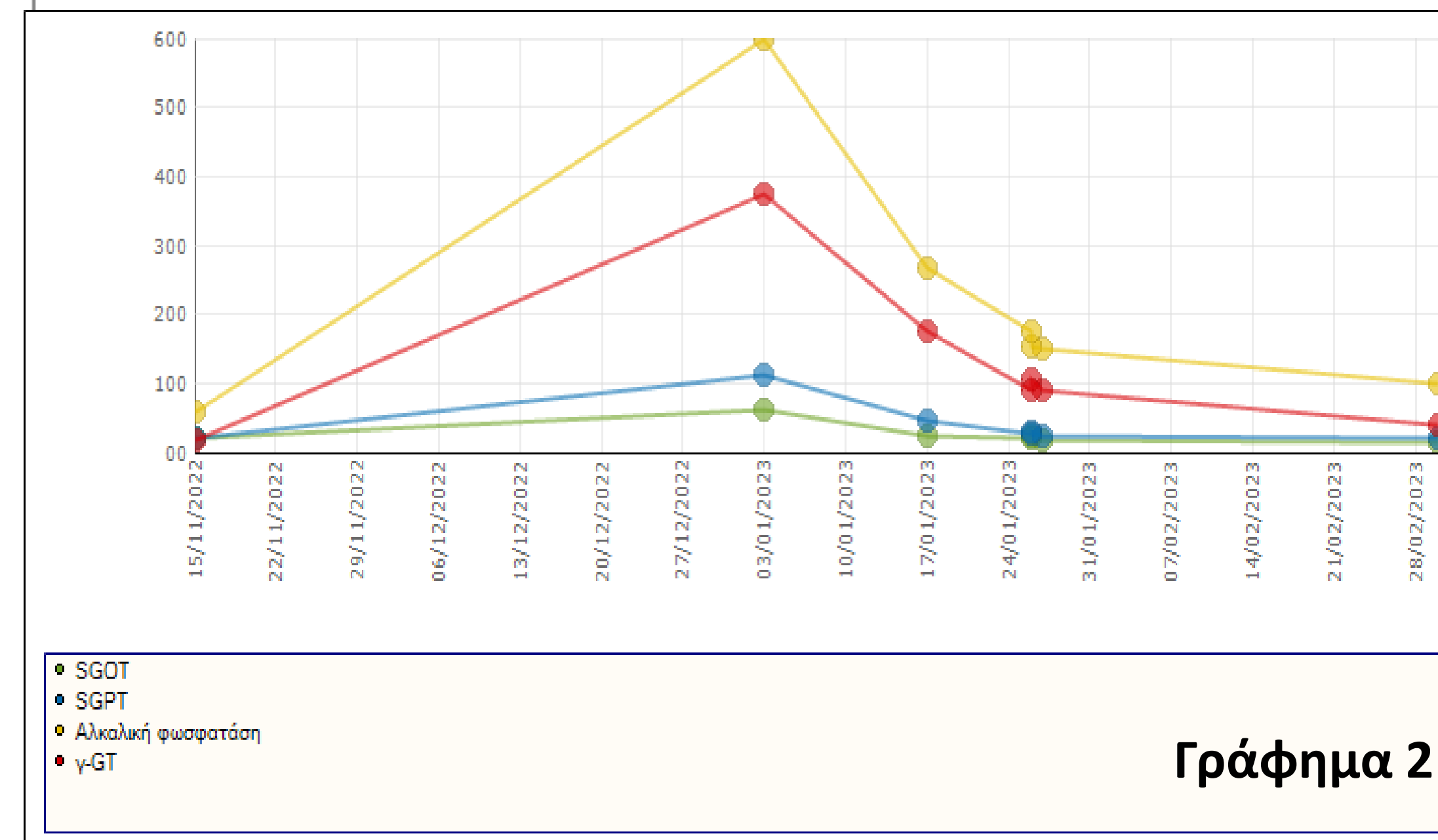
Το Vedolizumab είναι μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει εκλεκτικό για την α4β7 ιντεγκρίνη, περιορίζοντας τη φλεγμονή στην γαστρεντερική οδό χωρίς να επιφέρει συστηματική ανοσοκαταστολή. Χρησιμοποιείται στην θεραπεία της μέτριας – σοβαρής ελκώδους κολίτιδας και v. Crohn, και αποτελεί έναν καλά ανεκτό παράγοντα με ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας. Οι σχετιζόμενες με τη χρήση Vedolizumab ηπατικές διαταραχές συγκεκριμένα είναι αρκετά σπάνιες (3,2% σε ελκώδη κολίτιδα – 4,7% σε v. Crohn). Εδώ παρουσιάζουμε μία περίπτωση ιστολογικά επιβεβαιωμένης φαρμακευτικής ηπατοπάθειας σε συνδυασμό με εκσεσημασμένη ηωσινοφιλία, η οποία είναι η δεύτερη τέτοια περίπτωση παγκοσμίως.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ασθενής 63 ετών με ιστορικό εκτεταμένης (E3 κατά Montreal) ελκώδους κολίτιδας από το 1999 εμφάνιζε περιστασιακά εξάρσεις της νόσου του, τις οποίες αντιμετώπιζε με συστηματική και τοπική αγωγή με μεσαλαζίνη. Κατά το τελευταίο τέτοιο επεισόδιο το καλοκαίρι του 2022 παρά την εντατικοποίηση της συμβατικής αγωγής δεν κατέστη δυνατή η πλήρης ύφεση της νόσου και έτσι αποφασίστηκε η έναρξη αγωγής με Vedolizumab. Ο ασθενής έλαβε τον Οκτώβριο του 2022 την πρώτη δόση και στη συνέχεια ολοκλήρωσε το σχήμα εφόδου (τρεις δόσεις 300 mg ενδοφλεβίως) ακολουθώντας το γνωστό πρωτόκολλο χορήγησης (0-2-6 εβδομάδες). Δεν παρουσίασε άμεσα ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ παράλληλα παρουσίασε θεαματική ανταπόκριση των εντερικών συμπτωμάτων του με παράλληλη υποχώρηση των δεικτών φλεγμονής (CRP και καλπροτεκτίνη κοπράνων).



Τέσσερις εβδομάδες μετά την 3η δόση του φαρμάκου ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας με ALT 112 U/L, AST 63 U/L, ALP 598 U/L και γGT 374 U/L. Επιπλέον η γενική αίματος εμφάνιζε εικόνα λευκοκυττάρωσης (17780/μL) με εκσεσημασμένη ηωσινοφιλία (απόλυτος αριθμός 8000/μL - 45%). Αξίζει να σημειωθεί ότι ο ασθενής δεν είχε ιστορικό ηπατικής νόσου, οι προηγούμενες εξετάσεις αίματος στις οποίες είχε υποβληθεί ήταν εντός φυσιολογικών ορίων, ενώ δεν ελάμβανε καμία άλλη φαρμακευτική αγωγή.



Έγινε υπέρηχος ήπατος που περιγράφει ήπια στεάτωση και μικρολιθίαση της χοληδόχου κύστης χωρίς συνοδό φλεγμονή ενώ και η διενέργεια MRI/MRCP δεν ανέδειξε επιπλέον ευρήματα. Μικροβιολογικός έλεγχος για ηπατίτιδα Α, Β και C, κυτταρομεγαλοϊό, Epstein-Barr, HIV και Toxoplasma ήταν αρνητικός. Το ίδιο ίσχυε για την καλλιέργεια και την παρασιτολογική εξέταση κοπράνων. Από ανοσολογικής πλευράς τα επίπεδα IgG levels ήταν υψηλά (2617 mg/dl) ενώ τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) ήταν θετικά σε τίτλο 1:160, αλλά ο έλεγχος για ASMA, AMA και anti-LKM ήταν αρνητικός. Ο λοιπός έλεγχος (TSH, φερριτίνη, σερουλοπλασμίνη, επίπεδα α1 αντιθρυψίνης) ήταν φυσιολογικός.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση τα ανωτέρω η προγραμματισμένη 4η έγχυση Vedolizumab (εβδομάδα 14 από την έναρξη) αναβλήθηκε. Σε νέο εργαστηριακό έλεγχο στις 26/01/2023 παρατηρήθηκε βελτίωση αλλά παρέμενε μια ηπιότερη βέβαια εικόνα χολόστασης (WBC: 8700/μL – Eos: 840/μL, AST: 21 U/L, ALT: 28 U/L, ALP: 153 U/L, γGT: 90 U/L, IgG: 1847 mg/dL). Μετά από συζήτηση της ιατρικής ομάδας και του ασθενούς προκρίθηκε η επιλογή της διενέργειας βιοψίας ήπατος, η οποία ανέδειξε εικόνα ενδοηπατικής χολόστασης μετρίου βαθμού και εστιακής αρχόμενης περιπυλαίας φλεγμονής με μεικτή διήθηση από ηωσινόφιλα και πλασματοκύτταρα ως επί φαρμακευτικής ηπατοπάθειας. (Εικόνα 1) Έτσι, διεκόπη η χορήγηση Vedolizumab και έγινε αλλαγή σε εναλλακτικό βιολογικό παράγοντα. Μετά τη διακοπή του φαρμάκου παρατηρήθηκε επιστροφή των εργαστηριακών τιμών (ηπατική βιοχημεία και ηωσινοφιλία) εντός των φυσιολογικών ορίων. (Γράφημα 1 και 2)

Χρειάζεται αυξημένη ευαισθησία και στενή παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν αγωγή με βιολογικούς παράγοντες ακόμη και στις περιπτώσεις με αναφερόμενο χαμηλό κίνδυνο ηπατοτοξικότητας.

Στοιχεία Επικοινωνίας

anestis.goulas@gmail.com

Εικόνα 1: Ιστολογικά ευρήματα: ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα (βέλος) με εστιακή αρχόμενη περιπυλαία ηπατίτιδα (αστέρι)