

ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΠΙΟΓΛΙΤΑΖΟΝΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Παπαγεωργίου Ελένη¹, Παναγιωτούνη Μαρία¹, Καβούρη Ευαγγελία¹, Βλάχου Στυλιανή¹, Ελευσινιώτης Ιωάννης¹
¹Ιατροί, Α ΄Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η τρανσαμινασαιμία που παρουσιάζεται μετά την χορήγηση ενός φαρμάκου συνήθως αφορά σε φαρμακευτική ηπατίτιδα και στις περισσότερες των περιπτώσεων υποχωρεί με την απόσυρση του εκλυτικού παράγοντα. Υπάρχουν όμως φάρμακα που επάγουν αυτοάνοση ηπατίτιδα με παρόμοια βιοψία, φαρμακευτική αγωγή και πορεία νόσου. Ένα από αυτά μπορεί να είναι η πιογλιταζόνη.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Ελένη Παπαγεωργίου
Α΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,
Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς
«Οι Άγιοι Ανάργυροι»
Email: eleni.papageorgiou88@gmail.com
Phone: 6945896069

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πιογλιταζόνη αποτελεί φάρμακο πρώτης γραμμής για το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και πλέον φαίνεται να βελτιώνει τη φλεγμονή και την τρανσαμινασαιμία στη NAFLD. Η δράση της επιτυγχάνεται μέσω ενεργοποίησης ειδικών πυρηνικών υποδοχέων των PPARγ υποδοχέων βελτιώνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Πολύ σπάνια παρενέργεια της είναι η επαγωγή τρανσαμινασαιμίας και ηπατικής φλεγμονής.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Γυναίκα 57 ετών με **BMI=40, υποθυρεοειδισμό** υπό T4 και **ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 από 5 ετών**, υπό αγωγή με **μετφορμίνη** (5 έτη) και πρόσφατη έναρξη (από 4 μηνών) **πιογλιταζόνης** και **ντουλαγλουτίδης**, προσέρχεται στα εξωτερικά μας ιατρεία λόγω τρανσαμινασαιμίας. Από τον εργαστηριακό έλεγχο παρουσιάζει **AST/ALT=500/400**, **Ggt/ALP=100/100**, **Tbil=0,8**, **TP=8,3** (ULN=8), **ALB=3**, **a FP=14** (ULN=9), **PLT=207.000**, **INR=1,14**, **CRP=2** (ULN=0,5), **IgG=3.600**, **IgM=389**, **IgA=652**, **TKE=66 mm/h**, αρνητικό ιολογικό έλεγχο. Επίσης, **φερριτίνη=500**, **B12=1000** και θετικά **Abs CMV IgG/IgM**, **Abs EBV IgG/IgM** και **RF**. Οι απεικονίσεις με υπέρηχο, αξονική άνω/κάτω κοιλίας και MRCP, πλην ηπατοσπληνομεγαλίας, δεν ανέδειξαν άλλα παθολογικά ευρήματα, γαστροσκόπηση: χωρίς ευρήματα. **Αρνητικός και ο ειδικός έλεγχος με ANA, ASMA, LC-1, LKM1/3, AMA, σερουπλασμίνη, χαλκό ούρων 24/h.**

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη βιοψία ήπατος φάνηκε εικόνα ηπατικού παρεγχύματος με αλλοιώσεις **χρόνιας ηπατίτιδας** και **πυλαία/περιπυλαία ίνωση**, χωρίς χολλαγγειοπάθεια, **σπάνια εμπειριόλεση**, ελάχιστη στεάτωση και μέτρια χρόνια λεμφοκυτταρική διήθηση με λίγα ηωσινόφιλα και **πολλά πλασματοκύτταρα**. Με βάση την απουσία ιστορικού ηπατικής νόσου και προϋπάρχουσας τρανσαμινασαιμίας, την πρόσφατη έναρξη πιογλιταζόνης και ντουλαγλουτίδης, την τριπλάσια τιμή IgG και τη βιοψία θεωρήσαμε ότι πρόκειται για αυτοάνοση ηπατίτιδα (simplified criteria=5), πιθανά επαγόμενη από πιογλιταζόνη ή ντουλαγλουτίδη.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Συνεπώς, έγινε έναρξη 50 mg πρεδνιζολόνης με γρήγορη αποκλιμάκωση και προσθήκη αζαθειοπρίνης και 6 μήνες μετά έως και σήμερα η ασθενής διατηρεί φυσιολογικές τιμές τρανσαμινασών και IgG, υπό μονοθεραπεία με αζαθειοπρίνη. Για να ταυτοποιήσουμε τον αιτιολογικό παράγοντα, μετά την ομαλοποίηση των τρανσαμινασών υπό αζαθειοπρίνη, επανατοποθετήσαμε μετφορμίνη και ντουλαγλουτίδη, αλλά όχι πιογλιταζόνη, χωρίς αλλαγή της εργαστηριακής εικόνας και έτσι θεωρήσαμε ως πιθανό υπεύθυνο την τελευταία.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πιογλιταζόνη, ο αντιπρόσωπος των αγωνιστών των PPARγ υποδοχέων, σπάνια προκαλεί ηπατική φλεγμονή, ηπατοκυτταρικού ή χολοστατικού τύπου, όπως φάνηκε και στις μελέτες έγκρισής της (ασυμπτωματική αύξηση τρανσαμινασών στο 0.26% των 1526 ασθενών). Φαίνεται σε πειραματόζωα, ότι αναστέλλει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (πχ. IL-6) από τα δενδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα και έτσι βελτιώνει την ηπατική φλεγμονή. Αντίθετα, μπορεί να αυξήσει την παραγωγή TNFα από τα κύτταρα Kupffer μετά από διέγερση του Toll-like receptor (TLR). Για παράδειγμα, η ενεργοποίηση από την πιογλιταζόνη των PPARγ υποδοχέων παρόξυνε την ηπατική φλεγμονή στην ανοσολογικά επαγόμενη ηπατίτιδα από D-galactosamine (GalN)/lipopolysaccharide (LPS), διαμεσολαβούμενη από αύξηση του TNFα. Τέλος, δεν υπάρχει στη βιβλιογραφία περιστατικό αυτοάνοσης ηπατίτιδας από ντουλαγλουτίδη ή άλλο GLP-1 ανάλογο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα να τίθεται πάντα στο κάδρο της διάγνωσης σε ασθενείς με ανεξήγητη αύξηση τρανσαμινασών.