

Epatopatie iatrogene: un caso di epatite colestatica da atorvastatina

Cholestatic hepatitis induced by atorvastatin: a case-report

M. Vergura, P. Tomaiuolo *

UO Medicina Interna, Ospedale Civile De Lellis, Manfredonia (FG), ASL FG/2 Cerignola (FG)

KEY WORDS

Statins
Cholestatic hepatitis
Drug safety

Summary Statins are very well recognized drugs for the management of hypercholesterolaemia and cardiovascular risk. Usually they are very well tolerated with few side effects. We report a case of 77 old years man who developed a cholestatic hepatitis secondary to atorvastatin therapy. The post-marketing surveillance is decisive to valuate the drug safety.

Caso clinico

Il caso riportato riguarda un paziente ricoverato in reparto chirurgico, due mesi prima dell'arrivo nel nostro reparto, per essere sottoposto a intervento di ernioplastica sinistra; gli esami di laboratorio erano risultati nella norma, ma l'intervento era stato rinviato su consiglio cardiologico per il riscontro di extrasistolia sopraventricolare e ventricolare.

Il paziente è quindi stato ricoverato nel reparto cardiologico, sottoposto a coronarografia e dimesso con diagnosi di lieve ateromasia coronarica non stenosante e tachicardia ventricolare non sostenuta con episodi sincopali. Alla dimissione, dopo impianto di *loop decoder* per registrare eventuali episodi di malessere, gli è stato consigliato di assumere a domicilio atorvastatina al dosaggio di 20 mg/die. Anche in questo secondo ricovero gli esami di laboratorio erano nella norma.

A distanza di un mese dalla dimissione cardiologica il paziente, secondo programma, è di nuovo in reparto chirurgico, sempre per essere sottoposto a intervento di ernioplastica sinistra; questa volta l'intervento è procrastinato in esito al riscontro di alterati esami di laboratorio preintervento. In particolare sono alterati:

- GOT (564 U/L; valori normali 9-45 U/L);
- GPT (738 U/L; valori normali 11-50 U/L);
- fosfatasi alcalina (519 U/L; valori normali 40-129 U/L);
- gamma-GT (591 U/L; valori normali 7-50 U/L).

La radiografia del torace è negativa; anche i marker per l'epatite A, B e C risultano negativi; amilasi e bilirubina sono nella norma.

Il paziente viene trasferito nel nostro reparto: di sesso maschile, 77 anni di età, è in buone condizioni generali, longilineo, asintomatico.

All'anamnesi risultano multipli interventi negli anni precedenti per ipertrofia prostatica (resezione transuretrale della prostata), cataratta, ernia inguinale destra, idrocele destro. Il paziente non abusa di alcol e non assume altri farmaci a domicilio a parte atorvastatina 20 mg/die da circa un mese.

L'esame obiettivo è negativo; la routine di laboratorio è nella norma (protidogramma, colinesterasi, PT, PTT, INR, glicemia, funzionalità renale, emocromo, VES) a eccezione di transaminasi, gamma-GT e fosfatasi alcalina, come detto sopra; in particolare risultano negativi anche il controllo dei marker neoplastici (CEA, alfa-fetoproteine, CA 19-9, CA 125, CA 15-3) e di infezione virale non epato-specifica (IgG e IgM per mono, rubeo, toxo, citomegalovirus).

La statina è sospesa. Il paziente è sottoposto a TAC dell'addome, che non evidenzia patologie, e ad esofago-gastro-duodenoscopia, che evidenzia i segni di una gastrite cronica. Intanto gli esami di laboratorio migliorano progressivamente (**Tab. 1**).

Il paziente è sempre asintomatico; la fosfatasi alcalina e le gamma-GT sono elevate, ma la bilirubina è nella norma a ripetuti controlli, pertanto piuttosto che per una colangio-RMA (che avremmo scelto in prima battuta nel sospetto di una colangiopatia ostruttiva) optiamo per una biopsia epatica, che conferma il primo sospetto diagnostico (per cui era stata sospesa preventivamente l'assunzione della statina): "Scarso infiltrato linfocitario negli spazi portali in assenza di *piece-meal necrosis*; vacuolizzazione citopla-

* Corrispondenza:

Matteo Vergura, UO Medicina Interna,
Ospedale Civile De Lellis, via Isonzo, 71043 Manfredonia (FG),
e-mail: matteovergura@katamail.com

Tabella 1 Progressione degli alterati valori di laboratorio

	GOT (valori normali 9-45 U/L)	GPT (valori normali 11-50 U/L)	Fosfatasi alcalina (valori normali 40-129 U/L)	Gamma-GT (valori normali 7-50 U/L)
Tempo 0	564	738	519	591
Giorno 4	143	414	517	993
Giorno 9	62	188	403	923
Giorno 18	28	63	240	573

smatica e infiltrazione linfocitaria dell'epitelio dei dotti interlobulari; lieve anisocariosi degli epatociti; iperplasia delle cellule di Kupfer; assenza di inclusioni intracitoplasmatiche PAS-D resistenti; assenza di Councilman: colangiopatia compatibile con eziologia tossico-medicamentosa".

A distanza di due mesi, essendo gli esami di laboratorio rientrati nel range di normalità, il paziente finalmente è stato sottoposto a intervento di ernioplastica.

Discussione

L'epatopatia da farmaci è un evento comune (circa il 2-5% di tutti i casi di ittero) [1-3] e l'elenco dei farmaci coinvolti si allunga di anno in anno; si calcola che circa il 25% dei casi di insufficienza epatica acuta negli Stati Uniti sia dovuta a farmaci [2].

Al contrario dell'epatopatia da tossici, nella quale l'evento tossico è diretto (associato al tossico, per esempio amanita) e prevedibile, esiste un rapporto dose/effetto e il tempo di latenza è breve, nell'epatopatia da farmaci l'evento tossico è idiosincrasico (connesso con complessi e variabili rapporti tra il farmaco e l'ospite), non prevedibile, senza un rapporto dose/effetto, e il tempo di latenza è più lungo (Tab. 2). L'epatopatia da farmaci può simulare tutte le patologie acute e croniche del fegato e delle vie biliari [2,3]: dalla steatosi da antiaritmici all'epatite da alotano, a gradi variabili di colestasi fino alla colangite sclerosante da 5-fluorouridina quando somministrata per via intrarteriosa (Tab. 3).

Le statine sono farmaci di scelta per la loro efficacia nel trattamento dell'ipercolesterolemia e nella gestione del rischio cardiovascolare [4], con un rapporto rischio/beneficio favorevole; infatti l'incidenza complessiva di effetti collate-

rali, in gran parte epatici e lievi (aumento reversibile delle sole transaminasi), è dell'1-3% [5]. Anche il muscolo striato può essere interessato, con una tossicità di varia gravità (dalla mialgia alla miosite, alla più grave rhabdmiolisi) ed è un evento che si verifica nello 0,7-5,4 per mille dei pazienti trattati per 5 anni [4]; la rhabdmiolisi è un evento eccezionale che coinvolge circa lo 0,1% dei pazienti che assumono statina in monoterapia [5]. In particolare, tra gli effetti collaterali dell'atorvastatina, sono stati riportati in letteratura anche un caso di ulcera gastrica severa [6] e un caso di insufficienza multiorgano [7].

Le statine sono dunque implicate nella patologia epatica [8], ma la probabilità di insorgenza di epatopatia a impronta colestatica, come nel nostro caso, è estremamente limitata e solo singoli casi sono riportati in letteratura [9].

La dimostrazione del rapporto causa/effetto tra un farmaco e un evento patologico si fonda: (a) sulla comparsa dell'effetto in corso di somministrazione e (b) sulla sua scomparsa dopo la sospensione del farmaco; inoltre (c) la ricomparsa dell'effetto avverso alla risomministrazione del farmaco implicato è la prova più decisiva, ma non è etica, e la si ottiene solo occasionalmente dopo assunzione accidentale o volontaria del farmaco stesso.

Nel nostro caso, a spingere verso la dimostrazione del positivo rapporto causa/effetto (a) vi è la circostanza, del tutto fortuita e non sempre disponibile, che i valori di funzionalità epatica erano nella norma prima dell'assunzione

Tabella 2 Differenze tra l'epatopatia da tossici e l'epatopatia da farmaci

	Epatopatia da tossici	Epatopatia da farmaci
Evento tossico	Diretto	Idiosincrasico
Prevedibilità	Sì	No
Rapporto dose/effetto	Sì	No
Tempo di latenza	Breve	Lungo

Tabella 3 Diversi tipi di danno epatico indotto da farmaci

Tipo di danno	Farmaci
Necrosi della zona 3	Paracetamolo, alotano
Mitocondri	Valproato
Steatoepatite	Amiodarone
Epatite acuta	Metildopa, isoniazide
Ipersensibilità generale	Sulfamidici, allopurinolo
Fibrosi	Metotrexato
Colestasi	Ormoni sessuali, eritromicina
Colangite sclerosante	5-Fluorouridina intrarteriosa
Fango nella colecisti	Ceftriaxone
Iperplasia, adenomi, carcinoma	Ormoni sessuali

Fonte: modificata da Sherlock S, Dooley J. Malattie del fegato e delle vie biliari. Salerno: Momento Medico, 2002.

della statina, come documentato dagli esami effettuati in occasione dei due ricoveri precedenti. Ciò è importante perché il paziente potrebbe aver avuto gli indici di funzionalità epatica alterati già prima dell'assunzione del farmaco, tenuto conto dell'alta prevalenza di steatosi [10] e di steatoepatite (7,9% della popolazione generale negli Stati Uniti) [11] nei Paesi occidentali. In proposito Chalasani *et al.* [12] hanno documentato, in una coorte di 1.779 pazienti che assumevano statina nel trattamento dell'ipertrigliceridemia, che nel 19,2% dei casi alti valori di transaminasi erano precedenti all'assunzione del farmaco e che nei pazienti con transaminasi elevate "di base" esiste un forte rischio di sviluppare un'epatopatia in genere lieve-moderata, essendo il rischio di epatopatia severa (transaminasi superiori di 10 volte rispetto alla norma o bilirubina superiore a 3 mg/dL) non comune.

Di aiuto è stato anche il fatto che il paziente assumesse l'atorvastatina come unico farmaco, altrimenti sarebbe stato necessario escludere che altri farmaci, da soli o in associazione con la statina, fossero responsabili della colangio-patia riscontrata.

La normalizzazione degli esami di laboratorio è stata ottenuta dopo la sospensione del farmaco (b), in assenza di altre possibili cause di danno. È doveroso ricordare che la diagnosi di epatopatia da farmaci rimane una diagnosi di esclusione, formulabile solo dopo aver scartato altri fattori causali. In realtà nel nostro caso, considerati l'anamnesi (assenza di patologie autoimmuni), l'età (77 anni) e il sesso (maschile) del paziente, non abbiamo indagato da subito la possibile eziologia autoimmune del danno, riservandoci di procedere in tal senso nel caso di mancata normalizzazione dei parametri di laboratorio. Eravamo invece indecisi sull'opportunità di eseguire una colangio-RMN nell'eventualità di una patologia, anche neoplastica, delle vie biliari: i valori di bilirubina stabilmente nella norma ci hanno indotto a scegliere la biopsia epatica per il conforto diagnostico.

Conclusioni

La lista dei farmaci implicati nelle epatopatie iatrogene si allunga progressivamente. Le statine hanno un ottimo rapporto costo/beneficio e l'eventualità di un'epatite a impronta colestatica è un evento raro, ma possibile. Nel corso di trentatré anni (dal 1969 al 2002) la Food and Drug Administration ha ritirato dal mercato 75 farmaci dopo il riscontro postmarketing di effetti tossici (in media circa 2 l'anno) [13]. La tossicità dei farmaci oggi è definita non solo dalle

due valutazioni "storiche" (gli studi preclinici e i trial), ma anche da una valutazione "nuova" e ugualmente importante (l'evidenza postmarketing) [14]; pertanto, la segnalazione postmarketing degli effetti avversi alle autorità competenti assume importanza decisiva per definire compiutamente il profilo di sicurezza dei farmaci.

Bibliografia

- [1] Zimmerman HJ, Ishak KG. General aspects of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24(4):739-57.
- [2] Sherlock S, Dooley J. *Malattie del fegato e delle vie biliari*. Salerno: Momento Medico, 2002:315-38.
- [3] Gasbarrini G, Greco A, Miele L, et al. Epatite da farmaci. *Ann Ital Med Int* 2001; 16(Suppl 4):1-80s.
- [4] Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001;35(7-8):908-17.
- [5] Farmer JA, Torre-Amione G. Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Saf* 2000;23(3):197-213.
- [6] El-Hajj II, Mourad FH, Shabb NS, Barada KA. Atorvastatin-induced severe gastric ulceration: a case report. *World J Gastroenterol* 2005;11(20):3159-60.
- [7] Sreenarasimhaiah J, Shiels P, Lisker-Melman M. Multiorgan failure induced by atorvastatin. *Am J Med* 2002;113(4):348-9.
- [8] Grimbert S, Pessayre D, Degott C, Benhamou JP. Acute hepatitis induced by HMG-CoA reductase inhibitor, lovastatin. *Dig Dis Sci* 1994;39(9):2032-3.
- [9] Ridruejo E, Mando OG. Acute cholestatic hepatitis after reinitiating treatment with atorvastatin. *J Hepatol* 2002;37(1):165-6.
- [10] Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002;288(14):1723-7.
- [11] Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98(5):960-7.
- [12] Chalasani N, Liangpunsakul S, Michael Murray M, et al. Do hyperlipidemic patients with elevated baseline liver enzymes have a higher risk of hepatotoxicity from HMG Co-A reductase inhibitors (statins)? *Hepatology* 2003;697A (Abstract).
- [13] Wysowski DK, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: the importance of reporting suspected reactions. *Arch Intern Med* 2005;165(12):1363-9.
- [14] Kaplowitz N. Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation. *Drug Saf* 2001;27(7):483-90.