

Toxicidad hepática por fingolimod

Hepatic toxicity by fingolimod

Juan Sebastian Theran León¹, Gabriel José Arenas Peña², Laura Yibeth Esteban Badillo¹, Karen Vanessa Oliveros Araujo³, Luis Andrés Dulcey⁴

¹ Médico residente de Medicina Familiar. Universidad de Santander. Bucaramanga (Colombia)

² Médico especialista en Medicina Interna. Sub-especialista en hepatología y trasplantes de hígado. Universidad de Buenos Aires (Argentina)

³ Médico general. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga (Colombia)

⁴ Médico especialista en Medicina Interna. Universidad de los Andes. Bogotá (Colombia)

ABSTRACT

We present the case of a patient with a history of multiple sclerosis under chronic fingolimod treatment who presents abdominal pain associated with jaundice associated with transaminitis that by biopsy is associated with late hepatotoxicity due to fingolimod.

Keywords: Fingolimod, multiple sclerosis, hepatotoxicity.

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente con antecedente de esclerosis múltiple en manejo con fingolimod de manera crónica quien presenta dolor abdominal asociado a ictericia asociado a transaminitis que por biopsia se asocia a hepatotoxicidad tardía debido a fingolimod.

Palabras clave: Fingolimod, esclerosis múltiple, hepatotoxicidad.

INTRODUCCIÓN

El fármaco fingolimod fue aprobado para el tratamiento oral de la esclerosis múltiple remitente-recurrente, actúa como un antagonista no selectivo de los receptores de fosfato de esfingosina 1 (S1PR) y como un antagonista funcional selectivo del subtipo S1P¹ por inducción de la regulación a la baja del receptor. Inhibe la salida de linfocitos potencialmente autorreactivos de los ganglios linfáticos al sistema nervioso central por lo que se considera un inmunosupresor selectivo². En general este fármaco tiene un buen perfil de seguridad, se han documentado alteraciones cardíacas como la bradicardia sintomática prolongada y el enlentecimiento de la conducción auriculoventricular sin consecuencias clínicas, edema macular leucopenia y transaminitis sin síntomas clínicos³. A continuación, se presenta el caso de una paciente en manejo con este fármaco quien presentó síntomas clínicos asociado a elevación de las pruebas hepáticas.

CASO CLÍNICO

Adulta media de 46 años de edad, con antecedente de esclerosis múltiple en manejo con Fingolimod 0.5mg al día hace 7 años, quien consultó por presentar clínica de 1 día de evolución caracterizada por dolor abdominal, de predominio en epigastrio e hipocondrio derecho, asociado a tinte icterico y coluria, se toma ecografía de abdomen total donde no se identifica vesícula por antecedente de colecistectomía, la vía biliar intra y extrahepática tienen curso y calibre normal. Colédoco de 3,9 mm, se identifican alteraciones, se toma perfil hepático con GGT 473.04 U/l, AST 739.30 U/l, ALT 1460.40U/l Bilirrubina total 10.12 mg/dl, Bilirrubina directa 7.64 mg/dl, Bilirrubina indirecta 2.48 mg/dl, amilasa 59U/l, antígeno para hepatitis B negativo, anticuerpos para hepatitis C negativos, anticuerpos para hepatitis A negativos, anticuerpos anti músculo liso negativos, anticuerpos anti nucleares no reactivos, anticuerpos anti mitocondriales no reactivos.

Ante sospecha de hepatotoxicidad inducida por Fingolimod se suspende el medicamento y se solicita biopsia hepática que reporta tejido hepático de arquitectura conservada con presencia de 7 tríadas portales sin presencia de actividad necroinflamatoria ni proliferación ductular, a nivel lobulillar se reconoce degeneración balonzante, he-

patocitos con cambio gigantocelular, degeneración xantomatosa focal y presencia de actividad lobulillar moderada a expensas de Polimorfonucleares neutrofilos y eosinófilos. No se reconoce necrosis ni fibrosis. Se realizan coloraciones especiales de PAS con y sin diastasa siendo negativa para depósitos, el azul de prusia es negativo para depósito de Hierro, el retículo con colapso focal de la trama, la coloración de Tricomico de Masson es negativa para fibrosis.

Se considera biopsia hepática compatible con injuria tóxica medicamentosa y se da manejo con esteroides sistémicos con mejoría de perfil hepático y tinte icterico.

DISCUSIÓN

Las elevaciones de aminotransferasas transitorias, asintomáticas y leves a moderadas ocurren con frecuencia con la mayoría de los medicamentos utilizados para tratar la esclerosis múltiple, la hepatotoxicidad clínicamente aparente es rara⁴. Se desconoce el mecanismo por el cual fingolimod podría causar daño hepático. Se metaboliza extensamente en el hígado a través del sistema del citocromo P450, predominantemente CYP-4F2⁵. Se ha encontrado que los pacientes de género masculino y de mayor edad se vieron afectados con mayor frecuencia por la elevación de las transaminasas, tal vez debido a la expresión dependiente del sexo del citocromo P450.⁶

Es de gran importancia para la evaluación inicial el uso de las transaminasas como predictores de daño hepático; sin embargo, muchas veces estos niveles pueden estar fuera del rango normal sin ningún daño aparente al hígado y varían significativamente entre diferentes poblaciones demográficas⁷. Adicionalmente se deben evaluar los medicamentos concomitantes para relacionar posibles interacciones medicamentosas y la realización de biopsia es de gran importancia para diferenciar la enfermedad hepática inducida por medicamentos de la hepatitis autoinmune.⁸

En conclusión, el uso de fingolimod tiene riesgo de hepatotoxicidad. Los pacientes deben ser informados sobre las posibles complicacio-

nes hepáticas de su tratamiento y deben ser educados para informar al médico sobre la aparición de síntomas como ictericia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga o anorexia.

FUENTE DE FINANCIACIÓN

No fue requerida.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe ningún tipo de conflicto de interés por parte de los autores.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se declara que se han seguido los protocolos establecidos por la institución de salud para acceder a los datos de las historias clínicas a los fines de poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación/divulgación para la comunidad científica. Asimismo, se da cumplimiento a las normas éticas sobre investigación en seres humanos contempladas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Huwiler A, Zangemeister-Wittke U. The sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod as a therapeutic agent: Recent findings and new perspectives. *Pharmacology & therapeutics*. 2018;185:34–49.
2. Bargiela NF, García CM, Arufe VG, Hermida JRV, Herranz IM. Fingolimod in multiple sclerosis: profile of use in habitual practice. *European journal of hospital pharmacy : science and practice*. 2020;27(6):346–9.
3. Ziemssen T, Albrecht H, Haas J, Klotz L, Lang M, Lassek C, et al. 5 years safety of fingolimod in real world: First results from PANGAEA, a non-interventional study of RRMS patients treated with fingolimod, on safety and adherence after 5 years of fingolimod in daily clinical practice (P5.365). *Neurology*. 2017;88(16 Supplement).
4. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. In: Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. p. Bookshelf ID: NBK547852. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
5. Biolato M, Bianco A, Lucchini M, Gasbarrini A, Mirabella M, Grieco A. The Disease-Modifying Therapies of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Liver Injury: A Narrative Review. *CNS drugs*. 2021;35(8):861–80.
6. Manni A, Direnzo V, Iaffaldano A, Di Lecce V, Tortorella C, Zoccolella S, et al. Gender differences in safety issues during Fingolimod therapy: Evidence from a real-life Relapsing Multiple Sclerosis cohort. *Brain and Behavior*. 2017;7(10):804.
7. Joni SS, Cheshmavar M, Shoureshi P, Zamani Z, Taooi N, Akbari M, et al. Effects of fingolimod treatments on alanine transaminase and aspartate transaminase levels in patients with multiple sclerosis. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. 2020;12(3):94.
8. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2020;72(2):671–722.