

Aggiornamenti Scientifici FADOI

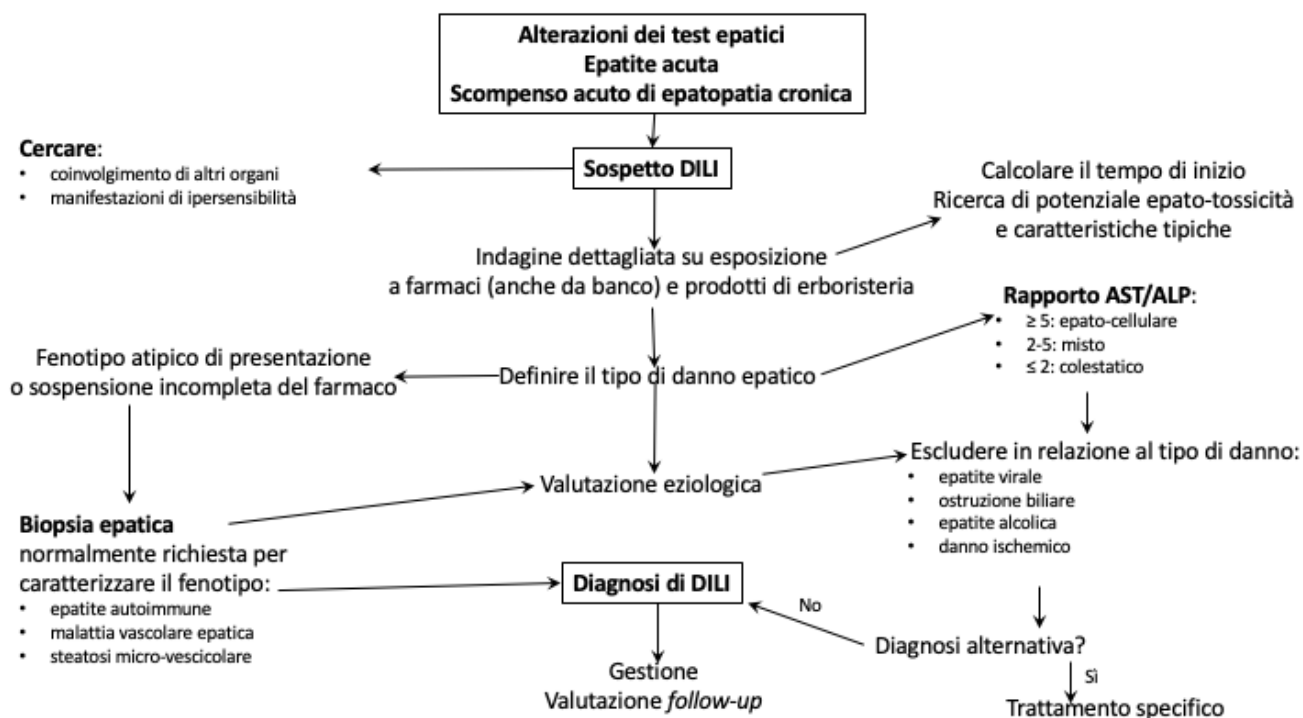
Le epatopatie da farmaci

La lesione epatica idiosincrasica indotta da farmaci (*drug-induced liver injury*, DILI) è una patologia stimolante, perché può presentare una gamma fenotipica che imita molte altre epatopatie (anche se i tipi più comuni nella pratica clinica sono epatite e sindrome colestatica) e manca di biomarcatori diagnostici specifici. Si tratta di un fenomeno raro, dovuto alle interazioni fra proprietà del farmaco e fattori del paziente: solo per citarne alcuni, assetto genetico, introito di alcool, dieta, comorbidità, altri trattamenti concomitanti, microbioma. La varietà delle interazioni giustifica la suscettibilità individuale, l'espressione fenotipica della DILI e l'esito. Si pensa che i polimorfismi dei geni coinvolti nelle diverse fasi del metabolismo dei farmaci (attivazione, coniugazione, escrezione cellulare) influenzino l'accumulo di metaboliti reattivi fino a una soglia critica che porta a *stress* cellulare. Questo dà inizio al danno cellulare e alla risposta immune. Per l'avvio del danno sono probabilmente più importanti le proprietà chimiche dei farmaci, ma, una volta avviato il meccanismo, l'evoluzione dipende soprattutto dalla risposta dell'ospite (immunitaria, infiammatoria, danno e riparazione tissutale).

La diagnosi di DILI si basa principalmente sull'esclusione di altre eziologie di danno epatico, ma l'anamnesi farmacologica accurata (compresi farmaci da banco e prodotti di erboristeria) e il monitoraggio degli esami epatici dopo l'interruzione del farmaco sospetto sono cruciali per la diagnosi. La sicurezza della diagnosi è raramente possibile, in quanto si basa sulla precisa istituzione di una sequenza temporale tra esposizione a un determinato farmaco, prescritto o assunto autonomamente, nonché l'esclusione di altre eziologie note di epatopatia. Tuttavia, la diagnosi accurata è della massima importanza, perché la sollecita sospensione dell'agente causale è essenziale. La DILI può essere grave e perfino fatale o in una frazione dei casi evolvere in danno cronico. Studi prospettici di coorte hanno identificato dati demografici e variabili di laboratorio predittivi di esiti sfavorevoli gravi a breve termine o cronici, ma purtroppo, non sono ancora disponibili bio-marcatori specifici per la previsione, fin dalle primissime fasi, di mortalità/necessità di trapianto o esito cronico nel singolo individuo. Fattori genetici identificati in studi di associazione, sebbene non utili per la minimizzazione del rischio pre-trattamento, possono aiutare a distinguere le DILI da altre malattie del fegato.

In questo articolo è stato discusso il miglior approccio diagnostico e prognostico per sospetta DILI. Vista la complessità dell'argomento, sono state riportate la *flow-chart* per l'identificazione della DILI e una tabella che ne riassume i fenotipi.

Aggiornamenti Scientifici FADOI



Fenotipi	Caratteristiche del caso	Farmaci associati	Elementi di valutazione e gestione
Modello epato-cellulare di danno epatico	ALT (o AST) ≥ 5 volte o rapporto ALT/fosfatasi alcalina (ALP) ≥ 5	Isoniazide, flutamide, diclofenac, ed erbe	
Modello misto o colestatico di danno epatico	ALT/ALP 2-5 (misto) ALP ≥ 2 ULN o ALT/ALP ≤ 2 (colestatico)	Amoxicillina - acido clavulanico, azatioprina, estrogeni	
Sindrome da ipersensibilità	DRESS, sindrome coinvolgente diversi organi tra cui il fegato nel 60-100% dei casi con mortalità del 10%. Sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/necrolisi tossica epidermica (TEN) con mortalità in presenza di DILI ancora più elevata (36-46%)	Carbamazepina, allopurinolo, lamotrigina, sulfasalazina, fenobarbital, nevirapina, fenitoina, abacavir, mexiletina, dapsone, vancomicina, minociclina	Importanti associazioni HLA includono: <ul style="list-style-type: none"> • HLA-B*15:02 e SJS/TEN con carbamazepina; • HLA- B*13:01 e DRESS con dapsone; • HLA B*35:02 con minociclina; • HLA-B*58:01 e SJS/TEN e DRESS con allopurinolo

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Epatite autoimmune indotta da farmaci	Danno acuto o cronico con caratteristiche sierologiche e/o istologiche di epatite auto-immune	Nitrofurantoina, minociclina, statine, diclofenac, anti-TNF α	Spesso ha bisogno di immuno-soppressione con steroidi. La sospensione dell'immuno-soppressione dopo la remissione non è in genere seguita da recidiva (a differenza dell'epatite auto-immune idiopatica)
Steatosi epatica	Steatosi non alcolica (NAFLD) correlata a farmaci specifici	Amiodarone	Steato-epatite (NASH), corpi di Mallory, fibrosi e cirrosi
		Metotrexato	Esposizione a lungo termine associata con infiltrazione grassa, fibrosi con potenziale progressione a cirrosi
		Tamoxifene	Raddoppia il rischio di steatosi
		Irinotecan	NAFLD e NASH
Iperplasia nodulare rigenerativa (NRH)	Caratterizzata da una trasformazione benigna diffusa del parenchima epatico in piccoli noduli rigenerativi. NRH può portare a ipertensione portale	Azatioprina, terapie anti-retrovirali ad alta intensità, oxaliplatino, 6-tioguanina, bleomicina, busulfano, ciclofosfamide, citosina arabinoside, clorambucile, doxorubicina, carmustina	Oxaliplatino ha la maggior frequenza di associazione a NRH
Tumori epatici	Adenoma o carcinoma epato-cellulare rilevato da biopsia/ <i>imaging</i>	Contraccettivi orali	Aumentano l'incidenza di adenoma epato-cellulare da 3/milione/ anno nella popolazione generale, a 30-40
		Androgeni (ossimetolone e metiltestosterone), danazolo	Adenomi epatici, carcinomi epato-cellulari, colangio-carcinoma e angio-sarcoma
Colangite sclerosante secondaria	Danno acuto con <i>imaging</i> e/o quadro istologico che mimano la colangite sclerosante	Amoxicillina-clavulanico, amiodarone, atorvastatina,	Può evolvere a DILI cronico

Aggiornamenti Scientifici FADOI

	primaria	infiximab, 6-mercaptopurina venlafaxina, sevoflurano	
Epatite granulomatosa	Accumulo centrale di cellule mononucleari, principalmente macrofagi, con una rima di linfociti e fibroblasti	Allopurinolo, carbamazepina, fenitoina, chinidina, metilDOPA, sulfonamidi	
Fegato grasso acuto	Insorgenza acuta di steatosi micro-vescicolare	Sodio valproato, inibitori della trascrittasi inversa, amiodarone, salicilato	Salicilato in grado di indurre sindrome di Reye nei bambini, rara forma di epatotossicità

Bibliografia

1. Andrade RJ, Robles-Diaz M. Diagnostic and prognostic assessment of suspected drug-induced liver injury in clinical practice. *Liver Int* [2020, 40: 6–17](#).