

# Toksyczne uszkodzenie wątroby w przebiegu leczenia imatynibem chorych z przewlekłą białaczką szpikową

## Imatinib-induced toxic liver failure in patients with chronic myeloid leukemia

Agnieszka Kołkowska-Leśniak, Katarzyna Budziszewska,  
Ilona Seferyńska, Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

### Streszczenie

Imatynib (IM) w wybiórczy sposób hamuje aktywność niektórych kinaz tyrozynowych, w tym BCR-ABL1 i c-KIT. Ze względu na ten mechanizm działania został zarejestrowany do leczenia chorych z przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazach przewlekłej, akceleracji i kryzy blastycznej, chorych z nieoperacyjnymi i rozszanymi nowotworami podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), a także w innych rzadkich chorobach nowotworowych przebiegających z nieprawidłowościami genetycznymi dotyczącymi receptora czynnika aktywacji płytek, takich jak przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne z t(5;12) czy zespół hipereozynofilowy. Mimo bardzo dobrej tolerancji terapii u około 2–5% chorych leczonych IM mogą wystąpić objawy uszkodzenia wątroby. W pracy przedstawiono opis dwóch przypadków klinicznych toksycznego uszkodzenia wątroby w trakcie leczenia IM w standardowej dawce 400 mg na dobę. W obu przypadkach odstawienie tego leku pozwoliło uzyskać normalizację czynności wątroby, ale jednocześnie obserwowano utratę odpowiedzi cytogenetycznej i hematologicznej. Włączenie inhibitora kinazy tyrozynowej II generacji — dazatynibu, w dawce 100 mg na dobę, pozwoliło na szybkie odzyskanie remisji hematologicznej i cytogenetycznej, przy braku objawów uszkodzenia wątroby. Oba opisane przypadki dokumentują możliwość wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby w przebiegu leczenia IM oraz związaną z tym konieczność systematycznego kontrolowania biochemicznych wskaźników czynności wątroby w czasie stosowania tego leku.

**Słowa kluczowe:** przewlekła białaczka szpikowa, imatynib, dazatynib, hepatotoksyczność

*Hematologia* 2010; 1, 3: 254–260

### Abstract

Imatinib (IM) selectively inhibits the activity of some tyrosine kinases, including BCR-ABL1 and c-KIT. Mainly because of this mode of action, it has been registered as the first line treatment option for patients with chronic myeloid leukemia (CML) in the chronic, accelerated and blast crisis phases, patients with inoperable and disseminated gastrointestinal stromal

*tumors (GIST) and in the other rare malignancies with genetic abnormalities related to platelet-derived growth receptor, e.g. chronic myeloproliferative neoplasms with t(5;12) or hypereosinophilic syndrome. Although the treatment is generally well tolerated, about 2–5% of IM-treated patients may develop toxic liver failure. Herein, we report two clinical cases of hepatotoxicity induced by IM at the standard dose 400 mg/day. In both cases, cessation of IM treatment resulted in normalization of liver function, however with concomitant loss of cytogenetic and hematologic response. Subsequent treatment with the 2<sup>nd</sup> generation inhibitor of tyrosine kinase — dasatinib at a dose 100 mg/day allowed to achieve again cytogenetic and hematologic response without any signs of hepatotoxicity. These cases underscore the potential IM-induced liver failure and emerge for regular monitoring of liver function throughout the treatment.*

**Key words: chronic myeloid leukemia, imatinib, dasatinib, hepatotoxicity**

**Hematologia 2010; 1, 3: 254–260**

## Wprowadzenie

Przewlekła białaczka szpikowa (CML, *chronic myeloid leukemia*) jest chorobą konstytutywnie związaną z obecnością chromosomu *Philadelphia* (Ph), powstałego w wyniku translokacji t(9;22) i warunkującego aktywację kinazy tyrozynowej BCR-ABL1. Przed wprowadzeniem do leczenia imatynibu (IM, *imatinib*) — inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) BCR-ABL1 — jedyną szansą na wyleczenie chorego z CML było allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Imatynib blokuje wiązanie adenosynotrifosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*) w centrum aktywnym kilku kinaz tyrozynowych, w tym BCR-ABL1, c-KIT oraz receptora czynnika aktywacji płytek (PDGF, *platelet-derived growth factor*), co prowadzi do zablokowania komórkowych sygnałów proliferacyjnych, a w przypadku chorych z CML — do ograniczenia proliferacji komórek Ph(+) [1].

Imatynib zarejestrowano do leczenia I linii chorych z CML w fazach przewlekłej, akceleracji i kryzy blastycznej, chorych z nieoperacyjnymi i rozsianymi nowotworami podścieliska przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*), a także innych rzadkich chorób nowotworowych przebiegających z nieprawidłowościami genetycznymi dotyczącymi receptora PDGF, takich jak przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne z t(5;12) czy zespół hipereozynofilowy [2, 3].

Imatynib jest lekiem dobrze tolerowanym, jednak u części chorych wywołuje pozahematologiczne działania niepożądane. Należą do nich między innymi nudności, bóle mięśniowe, retencja płynów, wysypka skórna, biegunka, bóle brzucha i zmęcze-

nie [4]. Hepatotoksyczność jest rzadkim działaniem niepożądanym stosowania IM [3]. Badanie histopatologiczne wątroby najczęściej ujawnia ogniskową lub ograniczoną martwicę, pojawiającą się zwykle po około 6 miesiącach leczenia [5, 6]. Jeszcze rzadziej opisuje się uszkodzenie wątroby przebiegające z żółtaczką i cechami cholestazy [7, 8].

W niniejszej pracy przedstawiono opis dwóch przypadków klinicznych toksycznego uszkodzenia wątroby w trakcie leczenia IM w standardowej dawce 400 mg na dobę, podkreślając konieczność systematycznego kontrolowania biochemicznych wskaźników czynności wątroby w czasie stosowania tego leku. W celu utrzymania remisji hematologicznej i cytogenetycznej CML wskazano na możliwość zastosowania w takich przypadkach TKI II generacji — dasatynibu.

## Przypadek 1.

Chory w wieku 39 lat, z zawodu rolnik, został przyjęty do Kliniki Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w sierpniu 2006 roku z podejrzeniem CML. Przez około 4 miesiące przed przyjęciem odczuwał postępujące osłabienie i wzmożoną potliwość; schudł 12 kg. Wcześniej nie chorował, nie przyjmował długotrwale żadnych leków, nie nadużywał alkoholu ani nie palił tytoniu. W chwili przyjęcia stan chorego był dobry; w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono powiększenia wątroby, a powiększona śledziona dolnym brzegiem sięgała linii pępkowej. W morfologii krwi stwierdzono leukocytozę (krwinki białe [WBC, *white blood cells*]) wynoszącą 234 G/l, a w rozmazie krwi obwodowej: 2% mieloblastów, 6% promielocytów, 11% mielocytów, 13% metamielocytów, 8% granulocytów pałeczkowatych, 41% granulocytów podzielonych, 4% gra-

nulocytów kwasochłonnych, 6% granulocytów zasadochłonnych i 3% limfocytów. Stężenie hemoglobiny (Hb, *haemoglobin*) wynosiło 9,2 G/dl, a liczba płytek (PLT, *platelets*) — 222 G/l. W badaniach biochemicznych, poza podwyższoną aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), nie wykazano odchyłań od normy. W mielogramie stwierdzono znacznie zwiększoną komórkowość szpiku, w tym układ białokrwinkowy stanowił 98% (mieloblasty — 3%, promielocyty — 10%, komórki kwasochłonne — 6%). W badaniu cytogenetycznym szpiku chromosom Ph był obecny we wszystkich metafazach. Obecność transkryptu BCR-ABL1 p210 (9;22)(q34;q11) potwierdzono metodą reakcji łańcuchowej polimerazy z analizą ilości produktu w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*). Na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań dodatkowych potwierdzono u chorego rozpoznanie CML w fazie przewlekłej pośredniego ryzyka (wskaźnik Sokala — 0,7 i Hasforda — 780).

Po 3-tygodniowym wstępnym leczeniu cytoredukcyjnym hydroksykarbamidem rozpoczęto leczenie IM w dawce 400 mg na dobę. Po 3 miesiącach uzyskano całkowitą remisję hematologiczną (CHR, *complete hematologic response*), a po 6 miesiącach — większą remisję cytogenetyczną (MCyR, *major cytogenetic response*) z obecnością 8% metafaz Ph(+). W tym czasie stwierdzono jednak podwyższenie aktywności aminotransferaz, w tym asparaginianowej (AST, *aspartate aminotransferase*) do 123 j./l i alaninowej (ALT, *alanine aminotransferase*) do 289 j./l, przy prawidłowych pozostałych biochemicznych parametrach czynności wątroby. Wstrzymano podawanie IM, ale w kolejnych dniach obserwowano dalsze narastanie aktywności AST do wartości 1122 j./l i ALT do 2449 j./l. Stwierdzono także wzrost stężenia bilirubiny (2,6 mg/dl), przy prawidłowej aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP, *alkaline phosphatase*) i transpeptydazy gammaglutamylowej (GGTP, *gamma-glutamyl transpeptidase*). Chory negował przyjmowanie innych leków, alkoholu czy ekspozycję na czynniki toksyczne; nie odczuwał żadnych dolegliwości. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono odchyłań od normy, w tym powiększenia wątroby czy śledziony. Wyniki badań serologicznych i molekularnych w kierunku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*), wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*), wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*), ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) i wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) były ujemne, podobnie jak serologiczne markery autoimmunologicznego zapalenia wątroby, w tym

przeciwciała przeciwjądrowe (ANA, *antinuclear antibodies*), przeciwmitochondrialne (AMA, *antimitochondrial antibodies*) i przeciwko mięśniom gładkim (SMA, *smooth muscle antibodies*). Na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych u chorego rozpoznano z wykluczenia toksyczne uszkodzenie wątroby w przebiegu leczenia IM.

Przerwa w podawaniu IM trwała 4 miesiące. W tym czasie uzyskano normalizację parametrów czynności wątroby. Jednak wstrzymanie tego leczenia spowodowało utratę remisji cytogenetycznej i hematologicznej. W badaniu cytogenetycznym szpiku kostnego odsetek metafaz Ph(+) wzrósł do 100%. Zdecydowano o ponownym włączeniu leczenia IM, w zmniejszonej dawce 300 mg na dobę, w połączeniu z prednizonem w dawce 30 mg na dobę. Po 4 miesiącach leczenia ponownie uzyskano CHR i mniejszą odpowiedź cytogenetyczną — 45% Ph(+) metafaz, ale ponownie nastąpił wzrost aktywności aminotransferaz. Zdecydowano wówczas o ostatecznym odstawieniu IM i przy stopniowym zmniejszaniu dawki prednizonu rozpoczęto leczenie dazatynibem w dawce 100 mg na dobę. Po 3 miesiącach uzyskano CHR i MCyR; nie obserwowano objawów niepożądanych. Po 6 miesiącach terapii osiągnięto całkowitą remisję cytogenetyczną (CCyR, *complete cytogenetic response*), a po 18 miesiącach — większą remisję molekularną (MMoLR, *major molecular response*). Obecnie chory jest nadal leczony dazatynibem; CML pozostaje w CCyR i MMoLR i nie występują żadne objawy niepożądane terapii.

## Przypadek 2.

W lutym 2009 roku do Kliniki Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii przyjęto 50-letniego pacjenta w celu przeprowadzenia diagnostyki hiperleukocytozy z towarzyszącą hepatosplenomegalią. W wywiadzie pacjent podawał chorobę wrzodową dwunastnicy i kamice pęcherzyka żółciowego. Trzy tygodnie przed przyjęciem zauważył zmniejszenie tolerancji wysiłku, wzmożoną potliwość w nocy i zmniejszenie masy ciała (ok. 10 kg w ciągu 6 miesięcy). Pacjent nie przyjmował długotrwale żadnych leków, negował kontakt z substancjami toksycznymi, nie palił tytoniu ani nie nadużywał alkoholu. Przy przyjęciu do Kliniki chory był w dobrym stanie ogólnym. W badaniu przedmiotowym stwierdzono niewielkie zażółcenie białówek, dolny brzeg wątroby był wyczuwalny 4 cm poniżej łuku żebrowego, a dolny brzeg śledziony sięgał talerza kości biodrowej. Poza tym nie było odchyłań od stanu prawidłowego. W badaniach dodatkowych stwierdzono hiperleukocytozę (528,6 G/l), niedo-

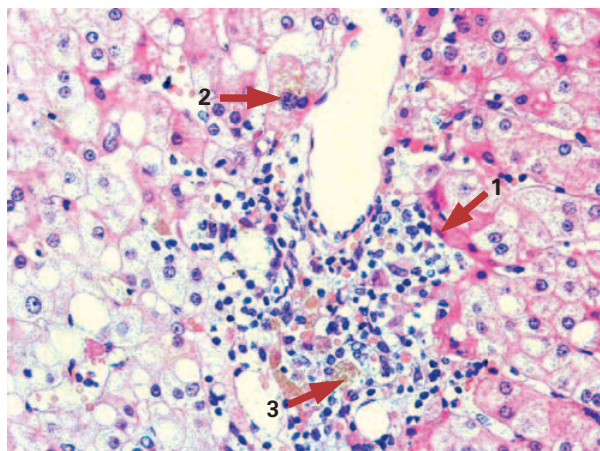
krwistość (liczba krwinek czerwonych 2,6 mln/ $\mu$ l, stężenie Hb 7,6 g/dl) i prawidłową liczbę PLT (304 G/l). W rozmazie krwi obwodowej opisano „przesunięcie w lewo”, w tym obecność: 2% mieloblastów, 8% promielocytów, 14% mielocytów, 15% metamielocytów, 15% granulocytów pałeczkowatych, 33% granulocytów podzielonych, 3% granulocytów kwasochłonnych, 6% granulocytów zasadochłonnych, 2% limfocytów i 2% monocytów. W badaniach biochemicznych stwierdzono hiperbilirubinemię (1,39 mg/dl), hiperurykemię (10,38 mg/dl) i zwiększoną aktywność LDH (933,2 j./l). Wyniki badań koagulologicznych były prawidłowe. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej stwierdzono powiększenie wątroby — dolny brzeg do poziomu pępka, bez zmian ogniskowych. Pęcherzyk żółciowy był niepowiększony, cienkościenny, z obecnością pojedynczego złoju. Drogi żółciowe nie były poszerzone. Śledziona była powiększona, o długość do 300 mm. W badaniu radiologicznym opisano prawidłowy obraz narządów klatki piersiowej. Mielogram ujawnił wybitnie bogatokomórkowe rozmazy szpiku, z cechami stłumienia układów czerwonokrwinkowego i chłonnego oraz wyraźne pobudzenie układu ziarnistokrwinkowego, z odsetkiem mieloblastów 0,5%, promielocytów — 11%, segmentów obojętnochłonnych — 17%, segmentów kwasochłonnych — 2% i segmentów zasadochłonnych — 2,5%. W trepanobiopsji opisano: szpik bogatokomórkowy z dominującą linią granulocytową na wszystkich etapach rozwoju, nieliczne rozproszone erytroblasty, liczne megakariocyty oraz wzmożony rysunek włókien retikuliny podścieliska. W badaniu cytogenetycznym szpiku stwierdzono kariotyp męski z obecnością chromosomu Ph we wszystkich analizowanych metafazach. Translokacji towarzyszyła delecja długiego ramienia chromosomu 9. Za pomocą badania molekularnego metodą RQ-PCR potwierdzono obecność transkryptu BCR-ABL1 p210 (9;22)(q34;q11). Na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych rozpoznano u chorego przewlekłą fazę CML pośredniego ryzyka (wskaźnik Sokala — 1,1 i Hasforda — 864,6).

W celu obniżenia leukocytozy 4-krotnie wykonano leukaferezę i rozpoczęto leczenie hydroksykarbamidem w dawce 3 g na dobę oraz profilaktykę zespołu lizy guza. Po uzyskaniu zmniejszenia leukocytozy chory rozpoczął przyjmowanie IM w standardowej dawce 400 mg na dobę. Po miesiącu od rozpoczęcia leczenia pacjent uzyskał CHR, a po 6 miesiącach — MCyR. W tym okresie utrzymywało się stale podwyższone stężenie bilirubiny całkowitej (do 2,21 mg/dl), przy stężeniu bilirubiny bezpośrednio nieprzekraczającym 0,5 mg/dl. Nie obser-

wowano podwyższenia wartości aminotransferaz ani innych objawów toksyczności IM. Po 7 miesiącach leczenia chory został przyjęty na oddział chorób wewnętrznych i hepatologii, a następnie do szpitala zakaźnego z powodu żółtaczk. Około 6 tygodni przed wystąpieniem żółtaczki pacjent przebywał miesiąc w Malezji, ale negował przyjmowanie jakichkolwiek leków, paraleków czy używek. Przed wyjazdem otrzymał szczepienie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A. Przy przyjęciu do szpitala chory był w dobrym stanie ogólnym; nie zgłaszał dolegliwości. W badaniach biochemicznych stwierdzono znacznie podwyższoną aktywność AST (857 j./l) i ALT (2059 j./l), hiperbilirubinemię (8,02 mg/dl) z przewagą bilirubiny pośredniej oraz podwyższone wskaźniki cholestazy, w tym GGTP (93 j./l) i ALP (347 j./l). W badaniach układu krzepnięcia stwierdzono obniżony wskaźnik protrombinowy do 63% i wydłużony INR (*international normalized ratio*) — 1,44, a w morfologii krwi obwodowej: WBC — 3,4 G/l, stężenie Hb — 13,2 g/dl i liczbę PLT — 105 G/l. W badaniu USG jamy brzusznej opisano wątrobę o prawidłowej wielkości i echogeniczności, bez zmian ogniskowych. Pęcherzyk żółciowy był obkurczony na 23-milimetrowym uwapnionym złoju, z odczynowo pogrubiałą ścianą. Drogi żółciowe były nieposzerzone. Trzustka była niepowiększona, jednorodna, bez zmian ogniskowych; przewód Wirsunga był nieposzerzony. Śledziona była powiększona do 142 mm, bez zmian ogniskowych. Na podstawie przeprowadzonych badań wykluczono wirusowe zapalenie wątroby typu A, B, C i E, zakażenie CMV i HIV, malarię oraz autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Z wykluczenia rozpoznano u chorego polekowe zapalenie wątroby w przebiegu terapii IM i przerwanie podawanie leku.

Po zaprzestaniu leczenia IM obserwowano tendencję spadkową wskaźników uszkodzenia wątroby i cholestazy. Po 3 miesiącach uzyskano normalizację aktywności aminotransferaz; stężenie bilirubiny całkowitej wahało się w granicach 2–2,9 mg/dl. Wykonano wówczas biopsję wątroby. W badaniu histopatologicznym potwierdzono toksyczne uszkodzenie wątroby (ryc. 1). Opisano wątrobę o zachowanej strukturze beleczkowej z obrzękiem oraz umiarkowanymi naciekami zapalnymi w przestrzeniach bramnych wraz z cechami cholestazy. W niektórych przestrzeniach stwierdzono rozrost przewodów żółciowych. Widoczne były drobne ogniska martwicy hepatocytów, liczne makrofagi obładowane żółcią i cechy stłuszczenia prostego.

W tym samym czasie stwierdzono u chorego utratę remisji hematologicznej i cytogenetycznej.



**Rycina 1.** Biopsja wątroby u chorego z przewlekłą białaczką szpikową i zależnym od imatynibu toksycznym uszkodzeniem wątroby. Nacieki zapalne w przestrzeniach bramnych (strzałka 1), cechy cholestazy (strzałka 2) i liczne makrofagi obciążone żółcią (strzałka 3). Barwienie hematoksyliną i eozyną,  $\times 200$

**Figure 1.** Liver biopsy in a patient with chronic myeloid leukemia and imatinib-induced toxic liver failure. The spaces bramne inflammatory infiltration (arrow 1), cholestasis (arrow 2), and macrophages with stored bile (arrow 3). H&E staining,  $\times 200$

Z uwagi na progresję białaczki i hepatotoksyczność związaną z podawaniem IM rozpoczęto leczenie dazatynibem w dawce 100 mg na dobę. Po miesiącu terapii u chorego uzyskano CHR, a po 3 miesiącach — MCyR. Nie obserwowano w tym czasie klinicznych ani laboratoryjnych cech hepatotoksyczności stosowanego leczenia.

## Dyskusja

Imatynib jest skutecznym lekiem stosowanym we wszystkich fazach klinicznych CML oraz w nieoperacyjnych, rozsianych nowotworach GIST [9]. W badaniach I i II fazy zaobserwowano występowanie ciężkiej hepatotoksyczności u niewielkiego odsetka chorych. Ciężkie uszkodzenie wątroby z podwyższonymi stężeniami aminotransferaz w stopniach 3. i 4. WHO obserwowano u 1–3% pacjentów. Hiperbilirubinemia w stopniach 3. i 4. WHO wystąpiła u 0,4–3,5% badanych [3]. Objawy hepatotoksyczności ustępowały zwykle po zmniejszeniu dawki bądź okresowym odstawieniu leku. Całkowitego zaprzestania leczenia IM z powodu hepatotoksyczności wymagało 0,5% chorych [1].

Do tej pory opisano kilka przypadków toksycznego uszkodzenia wątroby w przebiegu leczenia IM, udokumentowanych w badaniu histopatologicznym

biopsjatu wątroby (tab. 1). Jeden z nich był związany z długotrwałym stosowaniem paracetamolu i spożywaniem alkoholu [10], dwa przypadki dotyczyły chorych z wirusowym zapaleniem wątroby [5, 11], jeden przypadek był związany ze stosowaniem roksytromycyny [12], a w dwóch przypadkach nie stwierdzono związku z dodatkowymi lekami i/lub innymi chorobami wątroby [12, 13]. Mindikoglu i wsp. [14] opisali przypadek chorego z hepatotoksycznością w przebiegu leczenia IM, który przyjmował jednocześnie celekoksyb i spożywał 2 kieliszki wina dziennie przez około 10 lat. Związek celekoksybu z predyspozycją do rozwoju hepatotoksyczności przy jednoczesnym stosowaniu IM nie jest do końca jasny. Opisano jednak kilka przypadków chorych z toksycznym uszkodzeniem wątroby w wyniku stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych [10, 14]. W wywiadach pacjentów opisanych przez autorów niniejszej pracy nie było danych o wcześniejszej ekspozycji na czynniki hepatotoksyczne ani o przebyłym lub czynnym innym schorzeniu wątroby, choć u drugiego pacjenta przed leczeniem występowała bezobjawowa bilirubinemia niewielkiego stopnia o nieznannej etiologii.

Podobnie jak w pierwszym opisanym przez nas przypadku, u większości chorych z objawami uszkodzenia wątroby dochodzi do wzrostu aktywności aminotransferaz w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia IM. Normalizację parametrów obserwowano zwykle po 2–3 tygodniach od zaprzestania terapii. Nie wyklucza to jednak możliwości wystąpienia późnej hepatotoksyczności. Kikuchi i wsp. [13] przedstawili przypadek 40-letniej kobiety, u której toksyczne uszkodzenie wątroby wystąpiło po 6 miesiącach leczenia. W drugim przedstawianym przez nas przypadku czas od rozpoczęcia leczenia do toksycznego uszkodzenia wątroby był jeszcze dłuższy i wyniósł 7 miesięcy.

Przebieg kliniczny hepatotoksyczności IM u niektórych chorych jest bezobjawowy, a pierwsze sygnały uszkodzenia wątroby mogą się pojawić dopiero po 2 latach jako przewlekłe zapalenie wątroby. U innych, jak w przypadku drugiego opisanego przez nas pacjenta, mogą się pojawić objawy ostrego zapalenia wątroby z żółtaczką. Uszkodzenia wątroby są najczęściej odwracalne i ustępują po odstawieniu leku. Imatynib jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450. Inhibitory izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, erytromycyna, klaritromycyna, roksytromycyna, sok grapefruitowy) mogą spowalniać metabolizm IM i zwiększać jego stężenie w osoczu [1, 5, 12, 13, 15, 16]. Induktory CYP3A4 (deksametazon, fenytoina, karbamazepina, rifampicyna, fenobarbital, ziele dziurawca) mogą

**Tabela 1.** Podsumowanie danych klinicznych, biochemicznych i histopatologicznych przypadków hepatotoksyczności indukowanej imatynibem**Table 1.** The summary of clinical, biochemical and histopathologic data on the toxic liver failure induced by imatinib

Parametr	Przypadek 1. [5]	Przypadek 2. [10]	Przypadek 3. [10]	Przypadek 4. [3]	Przypadek 5. [15]	Przypadek 6. [12]
Wiek	56	58	35	22	40	45
Płeć	K	K	K	K	K	M
Czas wystąpienia hepatotoksyczności (tygodnie)	< 2	49	22	104	22	20
Bilirubina [ $\mu\text{mol/l}$ ]	Norma	84	Norma	177	46	183
AST [ $\text{j./l}$ ]	220	3230	487	1796	406	4264
ALT [ $\text{j.m./l}$ ]	342	2430	159	1225	559	4193
Leki i substancje dodatkowe	Nie stosowano	Rykso- tro- mycyna	Nie stosowano	Alkohol, paracetamol	Nie stosowano	Nie stosowano
Badanie histopatologiczne	Ogniskowa martwica hepatocytów i niewielki naciek limfocytów	Ostra liza hepatocytów, umiarkowana cholestaza	Ostra liza hepatocytów z ogniskową martwicą	Przewlekłe zapalenie przestrzeni bramnych z eozynofilią i martwicą	Martwica zrazików centralnych	Martwica wielozrazikowa

K — kobieta; M — mężczyzna; AST (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; ALT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa

nasilić metabolizm IM i zmniejszyć jego stężenie w osoczu. Imatynib może zwiększać stężenie leków metabolizowanych przez CYP3A4 (triazolobenzodiazepin, antagonistów wapnia z grupy dihydropirydyny, niektórych inhibitorów reduktazy HMG-CoA). Dlatego zaleca się ostrożność przy podawaniu IM razem z substratami CYP3A4 o wąskim współczynnikiem terapeutycznym, w tym z cyklosporyną lub pimozydem, oraz unikanie łącznego stosowania IM z paracetamolem [17]. Ponadto w badaniach *in vitro* wykazano, że IM hamuje aktywność izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450 [10, 14]. Dlatego trzeba mieć na uwadze potencjalnie zwiększone ryzyko wystąpienia toksyczności po stosowaniu leków będących substratami tego izoenzymu, w tym warfaryny.

Poza stosowanymi lekami na wystąpienie hepatotoksyczności w trakcie terapii IM duży wpływ ma przebyte lub aktywne zakażenie wirusowe. Rzadką przyczyną piorunującej niewydolności wątroby może być współistniejące zakażenie wirusem opryszczki pospolitej (HSV, *Herpes simplex virus*). U chorych tych nie rozwija się żółtaczką mimo bardzo znacznego wzrostu aktywności aminotransferaz [11, 16]. Podstawą ostatecznego rozpoznania zapalenia wątroby w wyniku zakażenia HSV jest biopsja wątroby, która ujawnia martwicę miąższu oraz charakterystyczne wtręty wirusowe. Pozytywny wynik barwień immunohistochemicznych dla HSV zwiększa czułość diagnozy [16]. Opisano tak-

że przypadek zgonu z powodu niewydolności wątroby chorego z CML i przewlekłym HBV po 5 miesiącach od rozpoczęcia terapii IM [11].

W diagnostyce różnicowej objawów uszkodzenia wątroby u chorych leczonych IM, poza zakażeniami wirusowymi, należy wziąć pod uwagę autoimmunologiczne zapalenia wątroby, zwłaszcza jeśli są obecne przeciwciała ANA. W toku obserwacji okazało się, że przeciwciała ANA są bardzo często wykrywane u chorych z uszkodzeniem wątroby o różnej etiologii i nie są patognomiczne dla rozpoznania zapalenia o podłożu autoimmunologicznym [10]. Zwykle jednak dokładniejsze badania nie wykazują obecności przeciwciał SMA, AMA, wątrobowo-nerkowych przeciwciał przeciwmikrosomalnych (LKM1, *liver kidney microsomal type 1*) ani przeciwciał przeciwko rozpuszczalnym antygenom wątroby (SLA, *soluble liver antigens*). Nie obserwowano także podwyższonego stężenia immunoglobulin, a co najważniejsze — do normalizacji aktywności aminotransferaz dochodziło po odstawieniu IM, bez konieczności stosowania kortykosteroidów.

Patomechanizm hepatotoksyczności indukowanej przez IM nie jest poznany. Podobnie jak w przypadku drugiego opisanego przez nas pacjenta, badania histopatologiczne bioptatów wątroby ujawniają przede wszystkim ogniskową martwicę hepatocytów i nacieki z komórek odczynowych, w tym limfocytów, komórek plazmatycznych, histiocytów,

granulocytów i komórek kwasochłonnych. Często zmianom tym towarzyszy cholestaza wewnątrzkomórkowa i wewnątrzkanalikowa, z cechami włóknienia okołokomórkowego.

Kong i wsp. [7] uważają, że obecność nacieków zapalnych, zwłaszcza licznych eozynofili, sugeruje, że możliwy mechanizm odpowiedzialny za występowanie hepatotoksyczności IM jest związany z immunologiczną idiosynkrazją u osób nadwrażliwych. To było podstawą do wdrożenia leczenia kortykosteroidami u niektórych chorych z toksycznym uszkodzeniem wątroby. Ferrero i wsp. [15] opisali 5 chorych z rozpoznaniem CML i hepatotoksycznością wywołaną IM. Chorzy ci otrzymywali prednizon w dawce 40–50 mg na dobę z bardzo dobrym efektem. Po normalizacji parametrów biochemicznych wydolności wątroby utrzymywano dawkę podtrzymującą 12,5–25 mg prednizonu na dobę przez kilka miesięcy, co pozwalało na ponowne włączenie leczenia IM bez nawrotu hepatotoksyczności [15]. Niestety, postępowanie takie okazało się nieskuteczne u pierwszego opisanego przez nas pacjenta i wymagało zmiany leczenia na dazatynib. W drugim przedstawianym przez autorów przypadku nie stosowano kortykosteroidoterapii. Do normalizacji aktywności aminotransferaz doszło po 2 miesiącach od zaprzestania leczenia IM. Jednak, mając na uwadze wcześniejsze doświadczenia i progresję CML, od razu zdecydowano w tym przypadku o zmianie terapii na dazatynib. Podobnie jak w pierwszym przypadku, nie obserwowano nawrotu hepatotoksyczności.

Opisane przez nas przypadki kliniczne dokumentują możliwość wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby w przebiegu leczenia IM, nawet po kilku miesiącach terapii, brak krzyżowej nietolerancji IM z dazatynibem w zakresie hepatotoksyczności oraz konieczność systematycznego kontrolowania biochemicznych parametrów czynności wątroby u chorych z CML leczonych za pomocą TKI.

## Piśmiennictwo

1. Cohen M., Williams G., Johnson J. i wsp. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8: 935–942.
2. Williams G., Roths M., Dagher R. i wsp. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8: 3034–3038.
3. O'Brien S., Guilhot F., Larson R. i wsp. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 994–1004.
4. Talpaz M., Silver R., Druker B. i wsp. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of phase 2 study. *Blood* 2002; 99: 1928–1937.
5. Ohyashiki K., Kuriyama Y., Nakajima A. i wsp. Imatinib mesylate-induced hepato-toxicity in chronic myeloid leukemia demonstrated focal necrosis resembling acute viral hepatitis. *Leukemia* 2002; 16: 2160–2161.
6. Cross T., Bagot C., Portmann B., Wendon J., Gillett D. Imatinib mesylate as a cause of acute liver failure. *Am. J. Hematol.* 2006; 81: 189–192.
7. Kong J.H., Yoo S.H., Lee K.E. i wsp. Early imatinib mesylate-induced hepatotoxicity in chronic myelogenous leukaemia. *Acta Haematol.* 2007; 118: 205–208.
8. Lin N.U., Sarantopoulos S., Stone J.R. i wsp. Fatal hepatic necrosis following imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003; 102: 3455–3456.
9. Agrawal M., Garg R., Cortes J., Quintás-Cardama A. Tyrosine kinase inhibitors: the first decade. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2010; 5: 70–80.
10. Ayoub W.S., Geller S.A., Tran T., Martin P., Vierling J.M., Poordad F.F. Imatinib (Gleevec)-induced hepatotoxicity. *J. Clin. Gastroenterol.* 2005; 39: 74–77.
11. Thia T.J.K., Tan H.H., Chuah T.H.C., Chow W.C., Lui H.F. Imatinib mesylate-related fatal acute hepatic failure in a patient with chronic myeloid leukaemia and chronic hepatitis B infection. *Singapore Med. J.* 2008; 49: 86–89.
12. James C., Trouette H., Marit G., Cony-Makhoul P., Mahon F.-X. Histological features of acute hepatitis after imatinib mesylate treatment. *Leukemia* 2003; 17: 978–979.
13. Kikuchi S., Muroi K., Takahashi S. i wsp. Severe hepatitis and complete molecular response caused by imatinib mesylate: possible association of its serum concentration with clinical outcomes. *Leuk. Lymphoma* 2004; 45: 2349–2351.
14. Mindikoglu A.L., Regev A., Bejarano P.A., Martinez E.J., Jeffers L.J., Schiff E.R. Imatinib mesylate (Gleevec) hepatotoxicity. *Dig. Dis. Sci.* 2007; 52: 598–601.
15. Ferrero D., Pogliani E.M., Rege-Cambrin G. Corticosteroids can reverse severe imatinib-induced hepatotoxicity. *Haematologica* 2006; 91: 78–80.
16. Ichai P., Afonso A.M.R., Sebah M. i wsp. Herpes simplex virus associated acute liver failure: a difficult diagnosis with a poor prognosis. *Liver Transpl.* 2005; 11: 1550–1555.
17. Ridruejo E., Cacchione R., Villamil A.G., Marciano S., Gadano A.C., Mando O.G. Imatinib-induced fatal acute liver failure. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13: 6608–6611.