HOSPITAL PRIVADO DE ROSARIO

LOBOS 15

Presentación de Caso Clínico

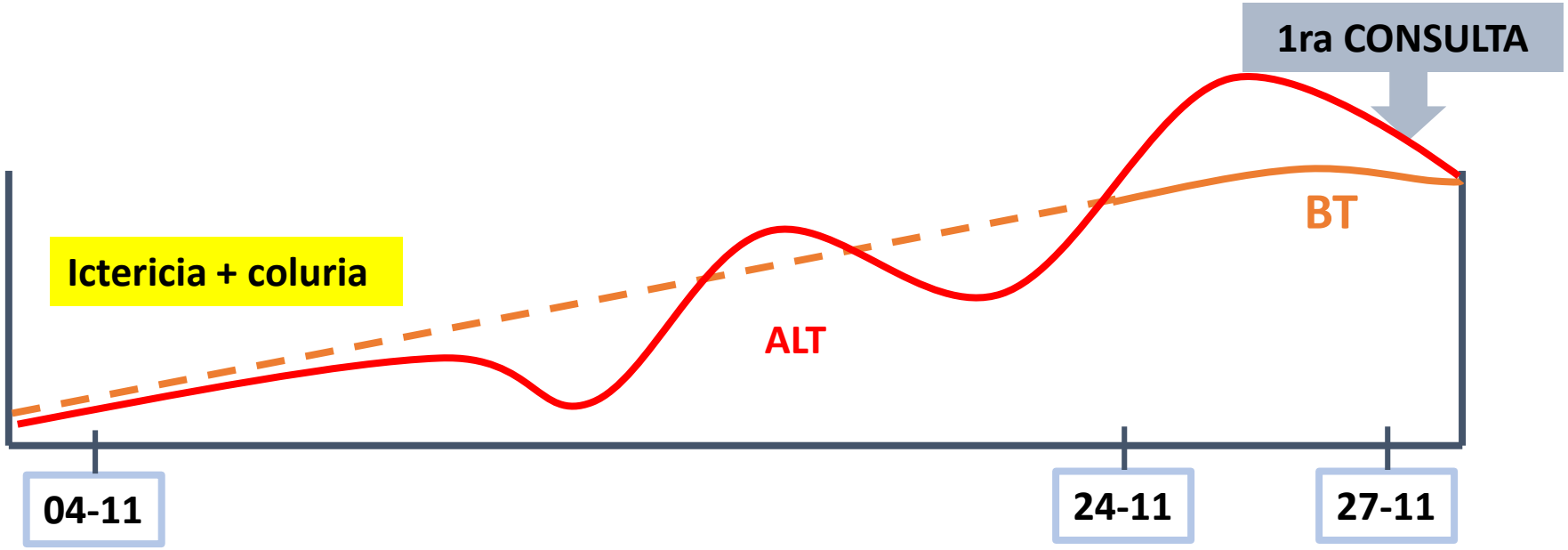
Unidad de Hígado - HPR
Melisa Dirchwolf

GRUPO GAMMA
RED INTEGRADA DE SALUD

Caso Clínico - HPR

Mujer de 56 años
Descendencia siria
Sin antecedentes patológicos

Antecedentes familiares:
- hermana: GNF membranoproliferativa
- madre: hipotiroidismo



Caso Clínico - HPR

Mujer de 56 años - Sin antecedentes patológicos

Examen físico

- Sin alteración sensorio/flapping
- Hiperdinámica - Afebril
- **Ictérica**
- Astenia
- Sin dolor abdominal/otra sintomatología acompañante

Interrogatorio

- Niega consumo de alcohol
- Niega consumo drogas ilícitas
- Niega factores de riesgo para hepatitis virales: viajes, tatuajes, procedimientos, etc.
- Niega consumo de fármacos/suplementos dietarios en los últimos 6 meses

Caso Clínico - HPR

Mujer de 56 años - Sin antecedentes patológicos

Laboratorios

27-11

- 168.000 plaquetas
- 36% Hto
- **TP 38%**
- **TGO 1520 (40)**
- **TGP 2238 (41)**
- **FAL 170 (130)**
- **BT 25,6 mg/dl (BD 24,4)**
- Albúmina 3,6 g%
- Prot totales 6,5 g%
- Creatinina 0,55 mg/dl

Complementarios

Serologías

- Anti-HCV neg
- IgM anti-HBcore neg
- IgM anti-HAV neg

Test metabólicos/inmunológicos

- Hipergamma policlonal 3,2g/dl
- FAN + 1/180 patrón nuclear homogéneo
- ASMA + 1/240
- AMA neg

Caso Clínico - HPR

Mujer de 56 años - Sin antecedentes patológicos

SOSPECHA DIAGNÓSTICA?

Revised Original Score for Autoimmune Hepatitis (AIH)

Revised version of the original scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis.

When to Use | Why Use

Sex	Male 0	**Female +2**		
ALP:AST or ALP:ALT ratio	**<1.5 +2**	1.5-3.0 0	>3.0 -2	
Serum globulins or IgG Times above upper limit of normal	**>2.0 +3**	1.5-2.0 +2	1.0-1.5 +1	<1.0 0
ANA, SMA, or LKM-1 antibody	**>1:80 +3**	1:80 +2	1:40 +1	<1:40 0
AMA	Positive -4	**Negative 0**		
Hepatitis viral markers Hepatitis A, B and C viruses (i.e., positive/negative for IgM anti-HAV, HBsAg, IgM anti-HBc, anti-HCV and HCV-RNA); if all are negative and viral etiology is still suspected, CMV/EBV testing may be relevant	Positive -3	**Negative +3**		
Recent or current use of hepatotoxic drugs	Yes -4	**No +1**		
Average alcohol intake	**<25 g/day +2**	25-60 g/day 0	>60 g/day -2	
Liver histology: interface hepatitis	Yes +3	**No 0**		
Liver histology: predominantly lymphoplasmacytic infiltrate	Yes +1	**No 0**		
Liver histology: rosetting of liver cells If no interface hepatitis, not predominantly lymphoplasmacytic infiltrate, and no rosetting of liver cells, then subtract 5 points	Yes +1	**No 0**		
Liver histology: biliary changes Bile duct changes typical of primary biliary cirrhosis or primary scleroisng cholangitis, and/or periportal ductal reaction with copper-associated protein accumulation	Yes -3	**No 0**		
Liver histology: other changes Any other prominent features suggesting different etiology	Yes -3	**No 0**		
Other autoimmune disease(s) In patient or 1st degree relatives	**Yes +2**	No 0		
Response to therapy	Complete +2	Relapse +3		

13 points

Pre-treatment: probable AIH.

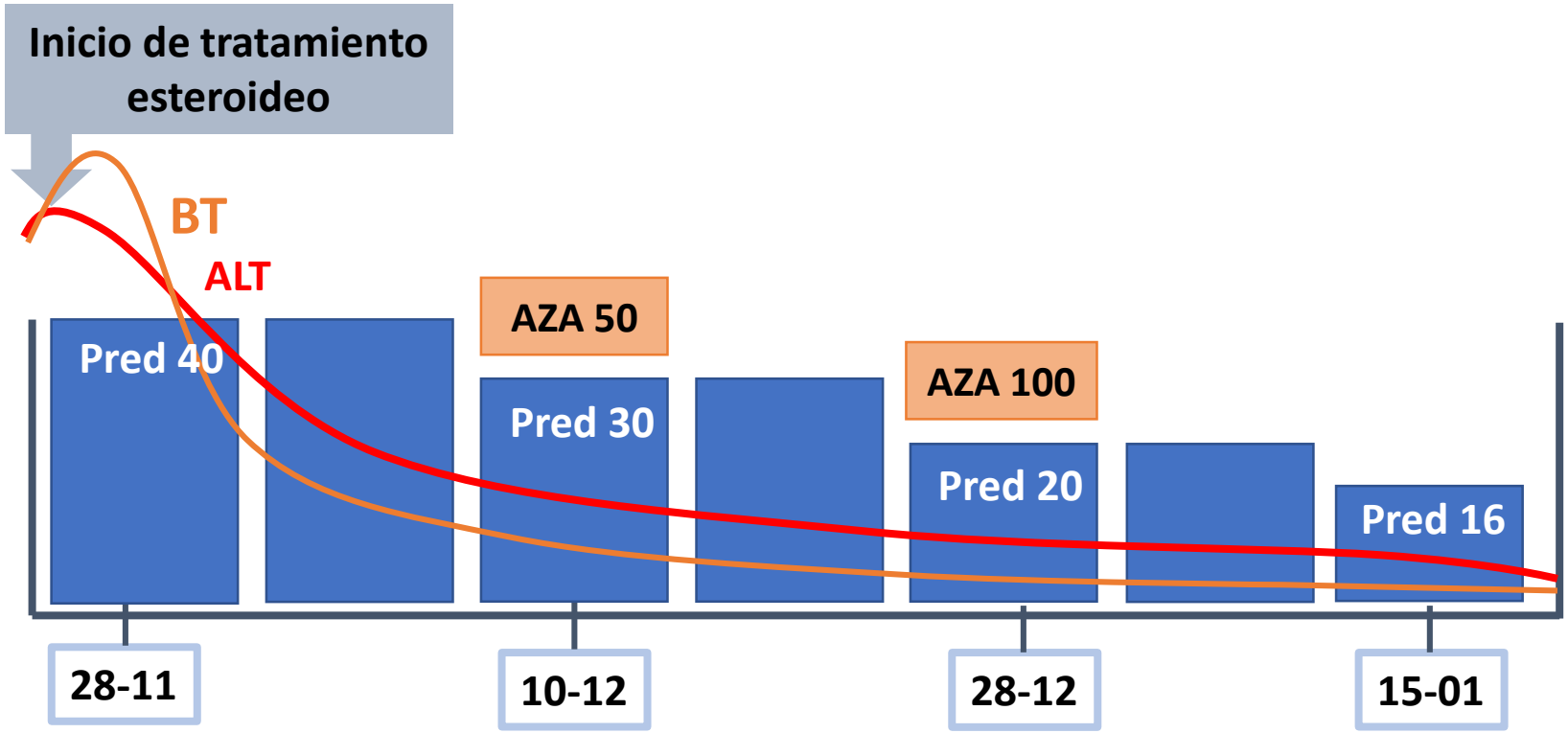
Post-treatment: probable AIH

Copy Results | Next Steps

Caso Clínico - HPR

Mujer de 56 años – Hepatitis aguda grave: probable HAI

Evolución



Caso Clínico - HPR

Mujer de 56 años –Probable HAI

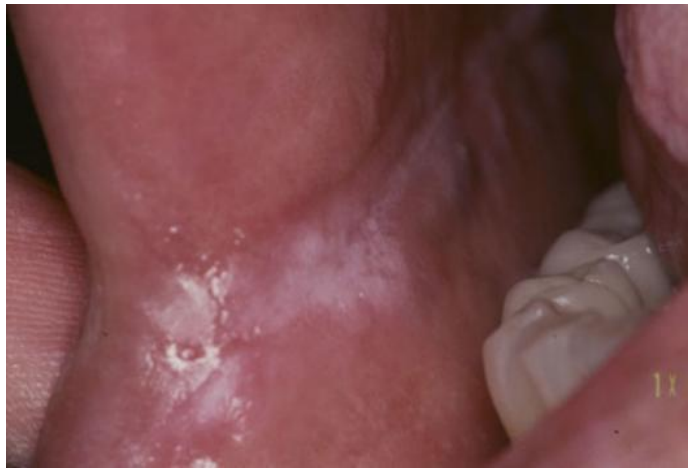
2 meses posterior al diagnóstico

- Consulta a la Guardia por diarrea no disenteriforme de 5 días evolución
- Dolor y eritema en dedo medio de mano izquierda

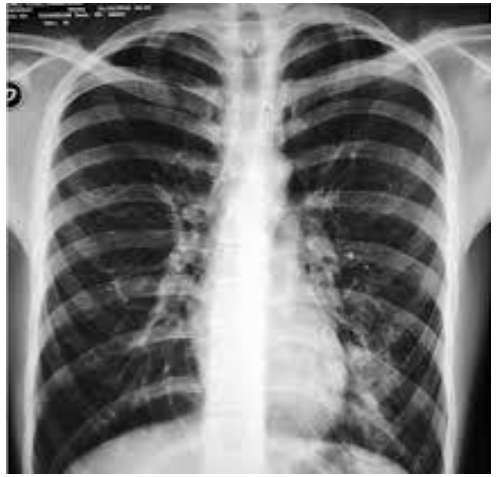
Al examen físico:

- Subfebril (37.5 C)
- Taquicárdica (110 lpm)
- Disnea grado I-II
- Saturación 02 94%

Paroniquia



Leucoplasia oral



Neumonía atípica

Caso Clínico - HPR

Mujer de 56 años –Probable HAI en 2do mes tratamiento

Hallazgos de laboratorio:

- 589 leucocitos/mm3
- 65 neutrófilos/mm3
- 29000 plaquetas
- PCReactiva 344
- Creatinina 1,6mg/dl
- Acidosis metabólica

Neutropenia febril

SOSPECHA ETIOLÓGICA DE NEUTROPENIA FEBRIL?

Caso Clínico - HPR

Mujer de 56 años - Sin antecedentes patológicos

TRATAMIENTO

- **Antibióticos de amplio espectro + antifúngicos**
- **G-CSF**
- **Suspensión de AZA**

Tras 8 días hospitalización: hemograma normal y resolución del cuadro

Caso Clínico - HPR

Mujer de 56 años – HAI y Neutropenia Febril

HAI + Neutropenia febril

↓

Sospecha etiológica: AZA

↓

Test confirmatorio?

Reiniciar a menor dosis y probar tolerancia?

Caso Clínico - HPR

Mujer de 56 años – HAI y Neutropenia Febril

HAI + Neutropenia febril

Sospecha etiológica: AZA

Genotipo de enzima
Tiopurina –metiltransferasa (TPMT)

- Análisis mediante amplificación de polimorfirmos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP)

Caso Clínico - HPR

Mujer de 56 años – HAI y Neutropenia Febril

Genotipo de enzima
Tiopurina –metiltransferasa (TPMT)

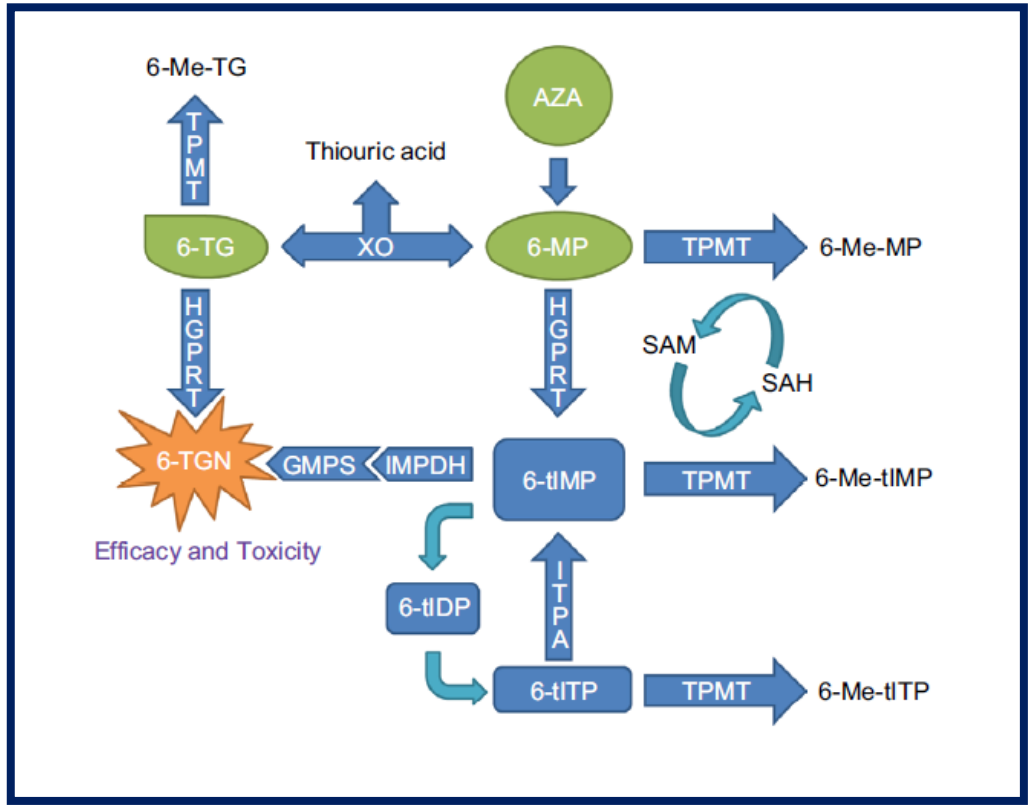
- Análisis mediante amplificación de polimorfirmos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP)

Variante p.Ala80Pro(rs1800462):
Genotipo TPMT*2 homocigota

Asociado a minima o nula actividad enzimática

Polimorfismo de TPMT y toxicidad por AZATIOPRINA

TPMT: vías metabólicas para metabolismo AZA



Tratamiento con Azatioprina

Prodroga que es metabolizada a 6-mercaptopurina

6-MP atraviesa las membranas celulares y es metabolizada a nucleótidos 6-tioguanina

6-TGN compite con nucleótidos endógenos: **función inmunosupresora**

Xantina oxidasa
Acido tiúrico

TPMT
Metil-mercaptopurina

Limitan producción de 6-TGN

Polimorfismo de TPMT y toxicidad por AZATIOPRINA

TPMT: medir genotipo o actividad enzimática?

Medición de actividad enzimática (fenotipo)

- Por cromatografía en GR
- Influenciado por transfusiones, tratamiento en LLA
- Variaciones (shifts) entre mediciones
- Hasta 11% misclasificación a deficientes como intermedios

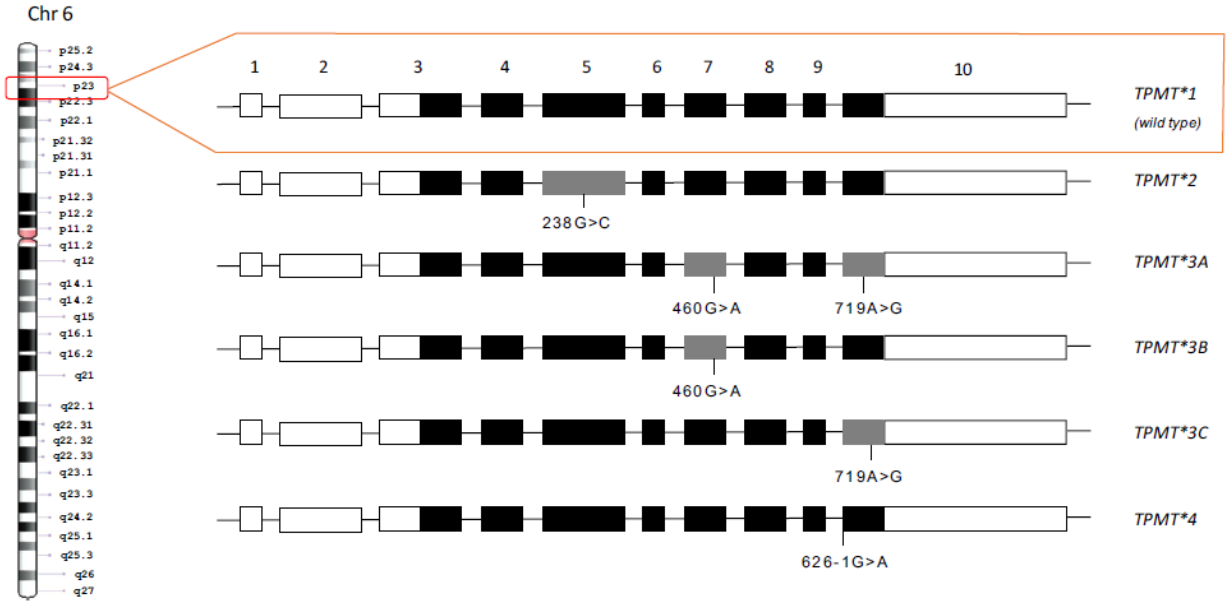
Concordancia fenotipo-genotipo 86-98%

Medición genotipo (SNPs)

- Genotipificar para alelos de familia *3: detección 92% deficientes
- Agregando familia *2: 95%
- **Test de elección**

Polimorfismo de TPMT y toxicidad por AZATIOPRINA

TPMT: vías metabólicas para metabolismo AZA



5 variantes de genotipos con función deficiente

Table 1 Assignment of likely thiopurine methyltransferase phenotypes based on genotypes

Likely phenotype	Genotypes	Examples of diplotypes
Homozygous wild-type or normal, high activity (constitutes ~86–97%[a] of patients)	An individual carrying two or more functional (*1) alleles	*1/*1
Heterozygote or intermediate activity (~3–14%[a] of patients)	An individual carrying one functional allele (*1) plus one nonfunctional allele (*2, *3A, *3B, *3C, or *4)	*1/*2, *1/*3A, *1/*3B, *1/*3C, *1/*4
Homozygous variant, mutant, low, or deficient activity (~1 in 178 to 1 in 3,736 patients[a])	An individual carrying two nonfunctional alleles (*2, *3A, *3B, *3C, or *4)	*3A/*3A, *2/*3A, *3C/*3A, *3C/*4, *3C/*2, *3A/*4

Polimorfismo de TPMT y toxicidad por AZATIOPRINA

Prevalencia regional y local

Sudamérica

Chile

n=210 donantes de sangre

- **92% homocigotas wild type**
- **8% heterocigotas SNIP**
- **3A/3C más frecuentes**

Méjico

n=553 pacientes con indicación tiopurinas

- **10-12% heterocigotas SNIP**
- **3A más frecuente**
- **1 homocigota mutado (0.2%)**

Alvarez et al, Rev Med Chile 2009
Ramirez et al, Clin Reumatol 2017

Argentina

n=45 pacientes con indicación AZA

- **36 homocigotas normales**
- **8 heterocigotas mutados**
- **1 homocigota mutado**

20% al menos 1 alelo no funcionante

Homocigota 3A/3A único con EA severo (aplasia medular)

Buhl et al, Medicina 2018

n=147 pacientes voluntarios

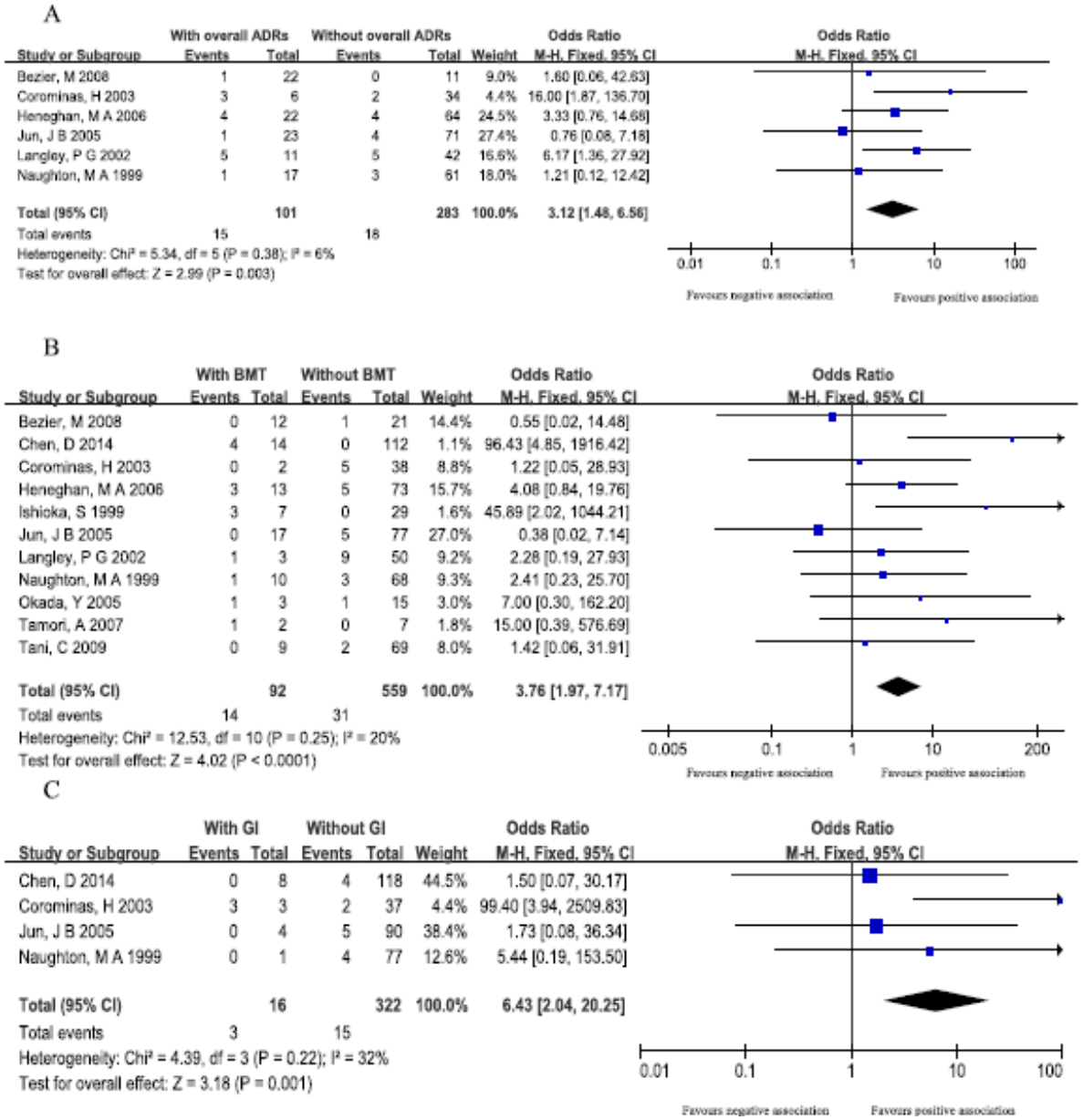
- **86% actividad conservada**
- **14% (n=21) actividad intermedia - baja**

7% (n=12) al menos 1 alelo no funcionante

- Heterocigota 3A= 9
- Heterocigota 2A= 2
- Heterocigota 4= 1

Larovere et al, Ann Clin Bioc 2013

Polimorfismo de TPMT y toxicidad por AZATIOPRINA



Asociación con EA en enfermedad autoinmune: meta-análisis

- 11 estudios: **651 pacientes con enfermedad autoinmune tratados con AZA y reporte EA**
- **OR 3,1** para EA asociados a AZA
- **OR 3,7** para toxicidad médula ósea asociada AZA
- **OR 6,4** para intolerancia digestiva
- Sin relación con hepatotoxicidad

Vías metab. alternativas

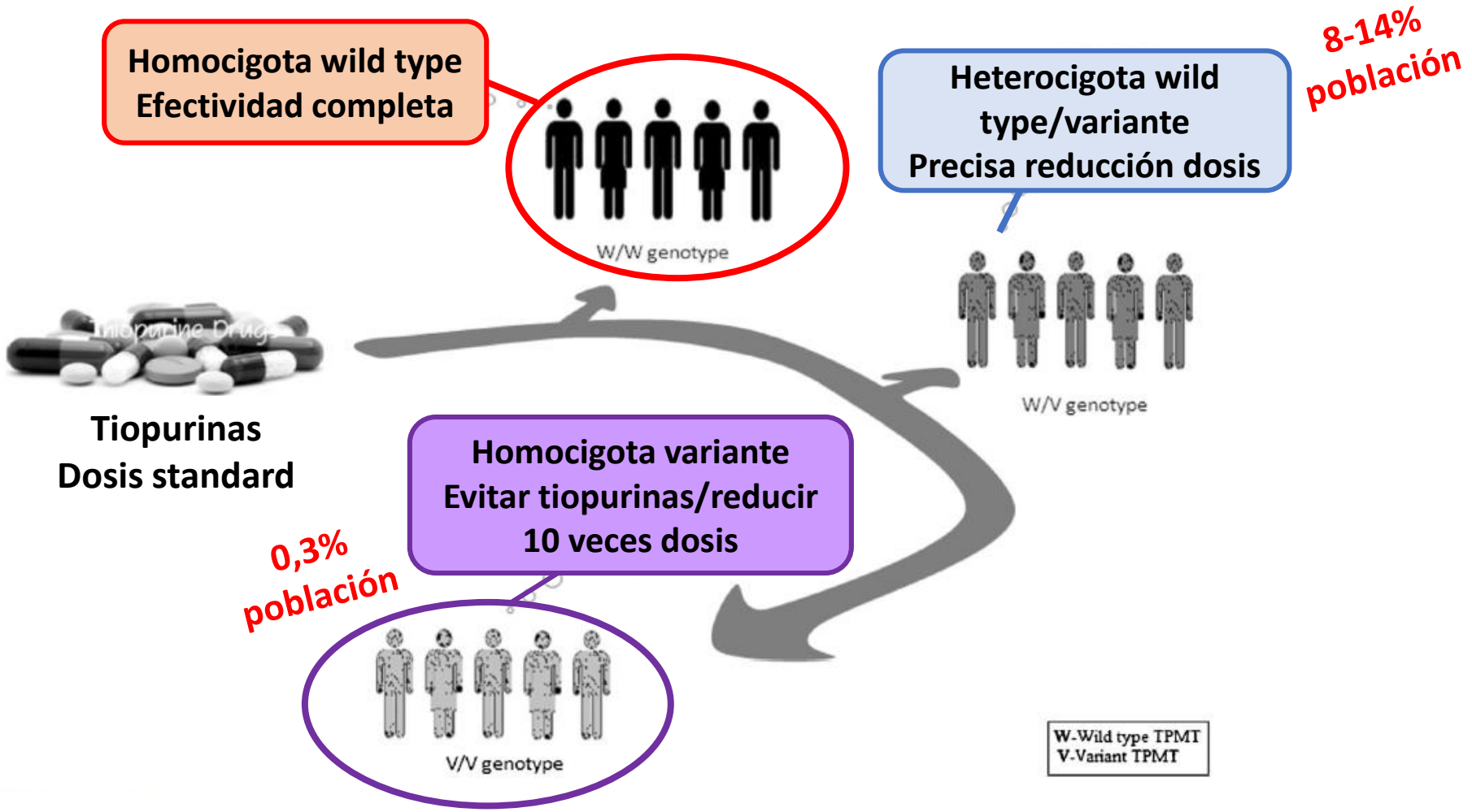
Los genotipos TPMT wild type no están exentos de EA!!

Testing de genotipo TPMT no reemplaza vigilancia de EA: modificación dosis/mayor vigilancia

Liu et al, Plos One 2015

Polimorfismo de TPMT y toxicidad por AZATIOPRINA

Efecto de variantes TPMT en tratamiento de tiopurinas

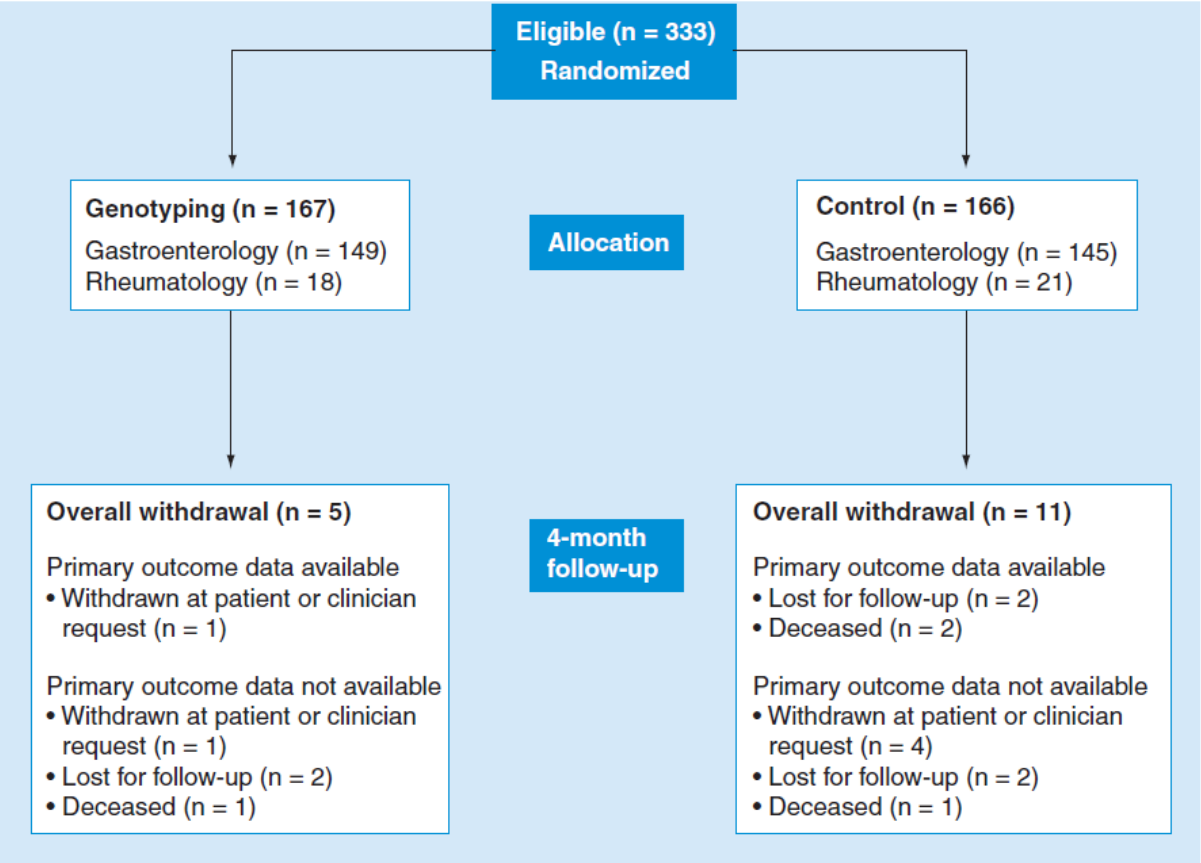


Katara, Interdiscip Sci 2014

Polimorfismo de TPMT y toxicidad por AZATIOPRINA

A pragmatic randomized controlled trial of thiopurine methyltransferase genotyping prior to azathioprine treatment: the TARGET study

Newman et al, Pharmacogenomics 2011



- 0,3% homocigota mutante
- 10% heterocigota mutante
- Homocigota: severa neutropenia
- **Sin diferencias entre discontinuación y EA entre wild type y heterocigotas**

- Genotipificar no redujo la frecuencia de EA (seguimiento sólo hasta 4 meses post inicio)
- Los heterocigotas iniciaron a dosis más bajas de AZA
- Underpowered para eficacia en identificar homocigotas deficientes

Polimorfismo de TPMT y toxicidad por AZATIOPRINA

Estudios en hepatitis autoinmune

Thiopurine methyltransferase phenotype and genotype in relation to azathioprine therapy in autoimmune hepatitis Langley et al, J Hepatol 2002

- n=72 pacientes con HAI con determinación fenotipo
- **14% actividad intermedia**
- **0,9% (1 paciente) actividad nula**

- Asociación significativa entre fenotipo de TPMT y tolerancia a AZA/respuesta al tratamiento libre de esteroides
- 25% discordancia entre test y rta a AZA

Test previo tratamiento sería de utilidad

Thiopurine Methyltransferase Deficiency and Azathioprine Intolerance in Autoimmune Hepatitis
CZAJA, CARPENTER. Dig Dis Sci 2006

- n=89 pacientes con HAI sin testear
- n=86 pacientes con determinación fenotipo
- **15% actividad intermedia**
- **Ningún paciente con actividad nula**

Misma frecuencia de EA asociados a AZA
Sólo 3 pacientes con dosis superiores a 50mg/día

Test previo tratamiento no ofrece beneficios

Polimorfismo de TPMT y toxicidad por AZATIOPRINA

Recomendaciones actuales

AASLD PRACTICE GUIDELINES

Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis

Michael P. Manns,[1] Albert J. Czaja,[2] James D. Gorham,[3] Edward L. Krawitt,[4] Giorgina Mieli-Vergani,[5] Diego Vergani,[6] and John M. Vierling[7]

- The frequency of cytopenia in AZA-treated patients with HAI is 46%, and the occurrence of severe hematological abnormalities is 6%
- **These toxicities are not predictable by either genotyping or phenotyping for thiopurine methyltransferase activity**
- The most common cause of cytopenia in these patients is hypersplenism associated with underlying cirrhosis
- Patients undergoing azathioprine therapy should have blood leukocyte and platelet counts assessed at 6-month intervals.

Clinical Practice Guidelines

CrossMark

EASL JOURNAL OF HEPATOLOGY

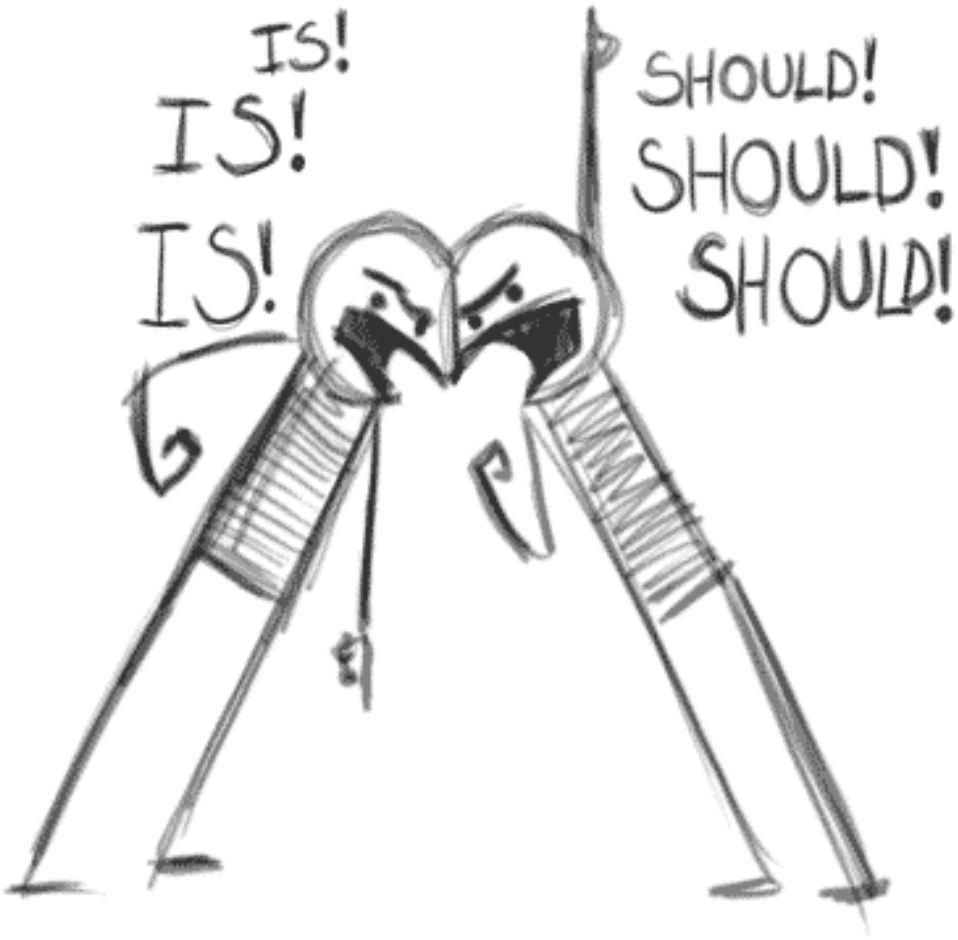
EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis☆

European Association for the Study of the Liver*

- Given the potentially serious consequence of AZA treatment in patients with TPMT deficiency, the benefit in terms of safety and reassurance may outweigh the arguments against universal testing
- **If available, TPMT testing may be performed prior to initiation of azathioprine therapy in patients with AIH.**
- In patients with TPMT deficiency, prednisolone monotherapy or combined with mycophenolate mofetil (MMF) may be used.
- AZA toxicity is more frequently encountered in the absence of TPMT deficiency, so close monitoring of all patients started on azathioprine is mandatory, even following TPMT activity testing.

Polimorfismo de TPMT y toxicidad por AZATIOPRINA

Recomendaciones actuales



Controversial…..

Uds que hacen/que harían??

Caso Clínico - HPR

Mujer de 56 años – HAI y déficit TPMT

ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Polimorfismo de TPMT y toxicidad por AZATIOPRINA

Mas detalles

Annals of Clinical Case Reports

Case Report
Published: 06 Dec, 2018

Severe Neutropenia Related with Azathioprine Treatment in Autoimmune Hepatitis: The Impact of Homozygous Inactive Allele Mutation of Thiopurine S-Methyltransferase (TPMT) Gene

Grech IM[1], Dirchwolf M[2] and Ruf AE[2,3]*

[1]*Hospital Medicine, Private Hospital of Rosario, Argentina*

[2]*Liver Unit, Private Hospital of Rosario, Argentina*

[3]*Foundation for Teaching and Research of Liver Diseases, Argentina*

Abstract

Introduction: Azathioprine is considered part of the standard-of-care treatment strategy in autoimmune hepatitis. Despite the fact that several practice guidelines recommend Thiopurine Methyltransferase (TPMT) genotyping, phenotyping and/or measurement of metabolites activity, hepatology guidelines do not consider TPMT testing mandatory, due to scarce available information referring to its controversial utility. We report the case of a 56 year-old woman with recent autoimmune hepatitis diagnosis, who received two months of combined immunosuppressive treatment (decreasing doses of prednisone and azathioprine 50 mg during one month, with later increase to 100 mg per day). She was admitted in the Emergency Room due to severe febrile neutropenia. Azathioprine treatment was discontinued and TPMT genotyping was performed. A genetic homozygous variant (rs1800462) corresponding to homozygous TPMT*2 polymorphism was detected. The patient's treatment was modified to prednisone combined with mycophenolate with normalization of liver enzymes and resolution of the adverse event.