

Casos clínicos

Colestasis crónica por clorpromacina y anticuerpos antimitocondriales positivos

M. Antich Coll,
A. Obrador Adrover,
J. Gayà Cantallops

Alrededor del 25% de pacientes tratados con clorpromacina, independientemente de la dosis, muestran alteraciones analíticas hepáticas.¹ De un 0,1 a un 1% de los tratados con el mismo fármaco presentan colestasis intrahepática con ictericia que generalmente desaparece dentro de las cuatro a ocho semanas de dejar el tratamiento sin dejar secuelas.^{2, 3} Aunque se han descrito pacientes con colestasis crónica por clorpromacina clínicamente indistinguibles a la cirrosis biliar primaria, que cursan generalmente con anticuerpos antimitocondriales negativos siendo excepcional su progresión a cirrosis verdadera.^{1, 4}

Hemos tenido ocasión de observar un caso de colestasis crónica por clorpromacina y anticuerpos antimitocondriales positivos que por su rareza creemos que merece la pena reseñar.

Se trata de una mujer de 35 años, oligofrénica, con antecedentes de crisis convulsivas que seguía tratamiento con clorpromacina y ácido valproico durante los últimos 10 años. Ingresa para estudio de una

ictericia de dos meses de evolución. En la exploración presenta además una discreta hepatomegalia y xantelasmas en párpados. Entre las pruebas complementarias destacan una VSG de 100 a la 1ª hora, leucocitos 5.300/mm³ con fórmula normal, bilirrubina total 11,6 mg/100 ml, TGO 117 mU/ml, TGP 129 mU/ml, fosfatasa alcalina 480 mU/ml (normal 279), gammaGT 178 mU/ml (normal 32), colesterol 817 mg/100 ml, triglicéridos 199 mg/100 ml, gammaglobulina 3 g/100 ml. El resto de la bioquímica, hemograma y pruebas de coagulación fueron normales. La radiografía de tórax y abdomen fue inespecífica y la ecografía no mostró dilatación de vías biliares. En la laparoscopia se vio el hígado discretamente aumentado de tamaño con la superficie lisa de color verdoso. La colangiopancreatografía retrógrada permitió comprobar la normalidad del conducto pancreático y no se pudo visualizar la vía biliar principal. La biopsia hepática mostraba una estructura conservada; en los espacios porta se observa un discreto infiltrado compuesto por linfocitos y algunos elementos leucocitarios. A nivel del lobulillo hay marcada colestasis que se distribuye tanto intrahepatocitariamente como en los canalículos; hay pequeños focos de necrosis hepatocitaria aislados. Se retira la clorpromacina y la paciente es dada de alta. Los anticuerpos antimitocondriales resultan positivos a un título de 1/640. A los siete meses del primer ingreso la paciente acude por un cuadro de neumonía lobar. No había tomado medicación antimicrobial desde que fue vista en el hospital. En la exploración, además de la neumonía, se objetiva ictericia y hepatomegalia. En la analítica destacaba una bilirrubina directa de 12,8 mg/100 ml, bilirrubina total de 17 mg/100 ml, TGO 168 mU/ml, TGP 93 mU/ml, fosfatasa alcalina 592 mU/ml y gammaGT 228 mU/ml. Una vez resuelto el cuadro infeccioso la paciente es dada de alta sin que hayamos conseguido seguir la evolución.

Esta paciente había sido tratada con ácido valproico y clorpromacina. El ácido valproico puede causar una lesión hepatoce-

Secció de Digestiu. Departament de Medicina Interna (Dr. B. Cabrer).

Hospital General de la Seguretat Social (Son Dureta). c/ Andrea Doria, 53. 07014-Ciutat de Mallorca.

lular aguda indistinguible de una hepatitis vírica y no ha sido relacionado con colestasis. En cambio la clorpromacina suele producir hepatitis colestásica aunque se han descrito casos con necrosis importante. Cuando la colestasis dura más de seis meses el cuadro imita a la CBP aunque el pronóstico suele ser mejor.⁵ La clorpromacina actuaría por un mecanismo de hipersensibilidad aunque hay evidencias de su hepatotoxicidad directa. La cirrosis biliar primaria tendría unos mecanismos patogénicos diferentes a pesar de haberse relacionado casualmente con la clorpromacina en algunos casos.⁴ Si excluimos el examen histológico, los anticuerpos antimitocondriales constituyen el marcador biológico más importante para el diagnóstico de CBP. No obstante su especificidad ha sido muy discutida al encontrarlos presentes en otras enfermedades tanto hepáticas como extrahepáticas.⁷

Klatskin et al.⁷ en una revisión sobre los anticuerpos antimitocondriales de un grupo de 73 pacientes con hepatitis por drogas encontraron tres (4%) positivos. De los tres uno solo correspondía a una hepatitis con clorpromacina. Por otra parte, Sherlock⁸ indica que los anticuerpos antimitocondriales suelen ser negativos o positivos a títulos bajos en la afectación hepática por clorpromacina. No obstante, hemos de tener en cuenta que la mayoría de casos se publicaron cuando todavía no se hacían determinaciones de anticuerpos antimitocondriales.

Recientemente se han definido diversos subtipos de anticuerpos antimitocondria-

les intentándose relacionar con distintas entidades clínicas.^{9, 10} Quizás este hecho pueda ayudar en el futuro a determinar si hay un subtipo más específico para la cirrosis biliar primaria.

En el caso que aportamos la biopsia hepática no es compatible con una CBP y los anticuerpos antimitocondriales son positivos a títulos muy elevados siendo el cuadro clínico e histológico compatibles con una afectación hepática por clorpromacina.

Bibliografía

1. Kohn NN, Myerson RM. Xanthomatous biliary cirrhosis following chlorpromazine. *Am J Med* 1961; 31: 665-670.
2. Walker CO, Combes B. Biliary cirrhosis induced by chlorpromazine. *Gastroenterology* 1966; 51: 631-640.
3. Read AE, Harrison CV, Sherlock S. Chronic chlorpromazine jaundice. *Am J Med* 1961; 31: 249-258.
4. Levine RA, Briges GW, Lowel DM. Chronic chlorpromazine cholangiolitic hepatitis. *Gastroenterology* 1966; 50: 665-670.
5. Stricker BH, Spoelstra P. Drug-induced hepatic injury. Elsevier. Amsterdam. 1985.
6. Sherlock S. Hepatic reactions to drugs. *Gur* 1979; 20: 634-648.
7. Klatskin G, Kanter FS. Mitochondrial antibody in primary biliary cirrhosis and other diseases. *Ann Intern Med* 1972; 77: 533-541.
8. Sherlock S. Diseases of the liver and biliary system. Blackwell Scientific publications. Oxford. 1981.
9. Berg PA, Sayers T, Wiedman KH, Klöppel G, Lindner H. Serological classification of chronic cholestatic liver disease by the use of two different types of antimitocondrial antibodies. *Lancet* 1980; 2: 1329-1332.
10. Berg PA, Klein R, Lindenborn-Fotinos J, Klöppel W. Atpase-associated antigen (M2): marker antigen for serological diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1980; 2: 1423-1426.