

CONGRESUL

CONSACRAT ANIVERSĂRII A 75-A
DE LA FONDAREA USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU”



21

23

octombrie
2020



HR EXCELLENCE IN RESEARCH



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică

HEPATOTOXICITATEA COLCHICINEI: CAZ CLINIC ȘI REVIEW AL LITERATURII



Autori: Anastasia Caracaș,
Eugenia Vasilache

Coordonator: Nicolae Bacinschi,
d.h.ș.m, profesor universitar



Introducere

- Hepatita acută indusă de medicamente reprezintă aproximativ 10 % din toate episoadele de hepatită acută. Se caracterizează prin apariția sindromului citolitic sau/și colestatic, iar gradul de severitate al acestora variază de la o majorare asimptomatică a testelor hepatice cu simptome nespecifice (greață, fatigabilitate, anorexie) până la insuficiență hepatică fulminantă, icter și encefalopatie hepatică.

Introducere

Hepatită acută medicamentoasă

Sindrom
citolitic

- ↑ALAT
- ↑ASAT

Sindrom
colestatic

- ↑Fracțiile bilirubinei
- ↑Fosfataza alcalină
- ↑GGTP



Introducere

Colchicina posedă activitate antimitotică importantă la nivelul țesuturilor cu diviziune rapidă. Colchicina a fost foarte rar asociată cu hepatotoxicitate. Această reacție adversă poate să survină în cazul supradozării medicamentului, iar afectarea hepatică este autolimitată sau ascunsă de alte manifestări ale supradozării.

Introducere

Reacțiile adverse ale colchicinei

Gastrointestinale (diaree)



Mielosupresie



Cardiovasculare (aritmii)



Nefrototoxicitate



Hepatotoxicitate





Scopul

Reviul literaturii pentru a argumenta hepatotoxicitatea colchicinei prin elucidarea mecanismelor responsabile de toxicitatea preparatului



S-a analizat un caz clinic al unei paciente de 68 ani, care a administrat concomitent timp de 6 luni colchicină 2 mg/zi și alopurinol 100 mg/zi pentru tratamentul hiperuricemiei asimptomatice.

Analiza literaturii ne-a permis să constatăm raportări despre cazuri de hepatotoxicitate indusă de colchicină, manifestate prin sindromul de citoliză și coleastăză.

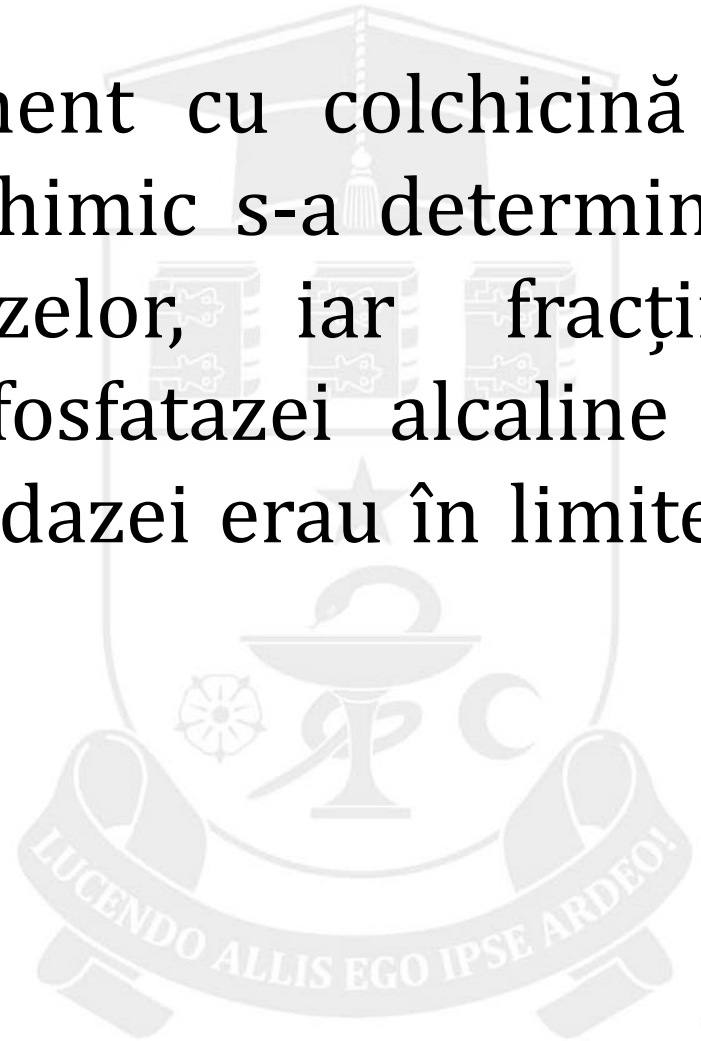
[Crocenzi FA](#) et al., 1997; [Senol A](#).et al., 2009; [Song J-P](#).et al., 2011; [Elshama S. S.](#) et al., 2014; [Abbott C.E](#).et al., 2017; [Guo X](#), Chen Y, Li Q.et al.2019; [Yoon-Jeong Oh](#) et al., 2020





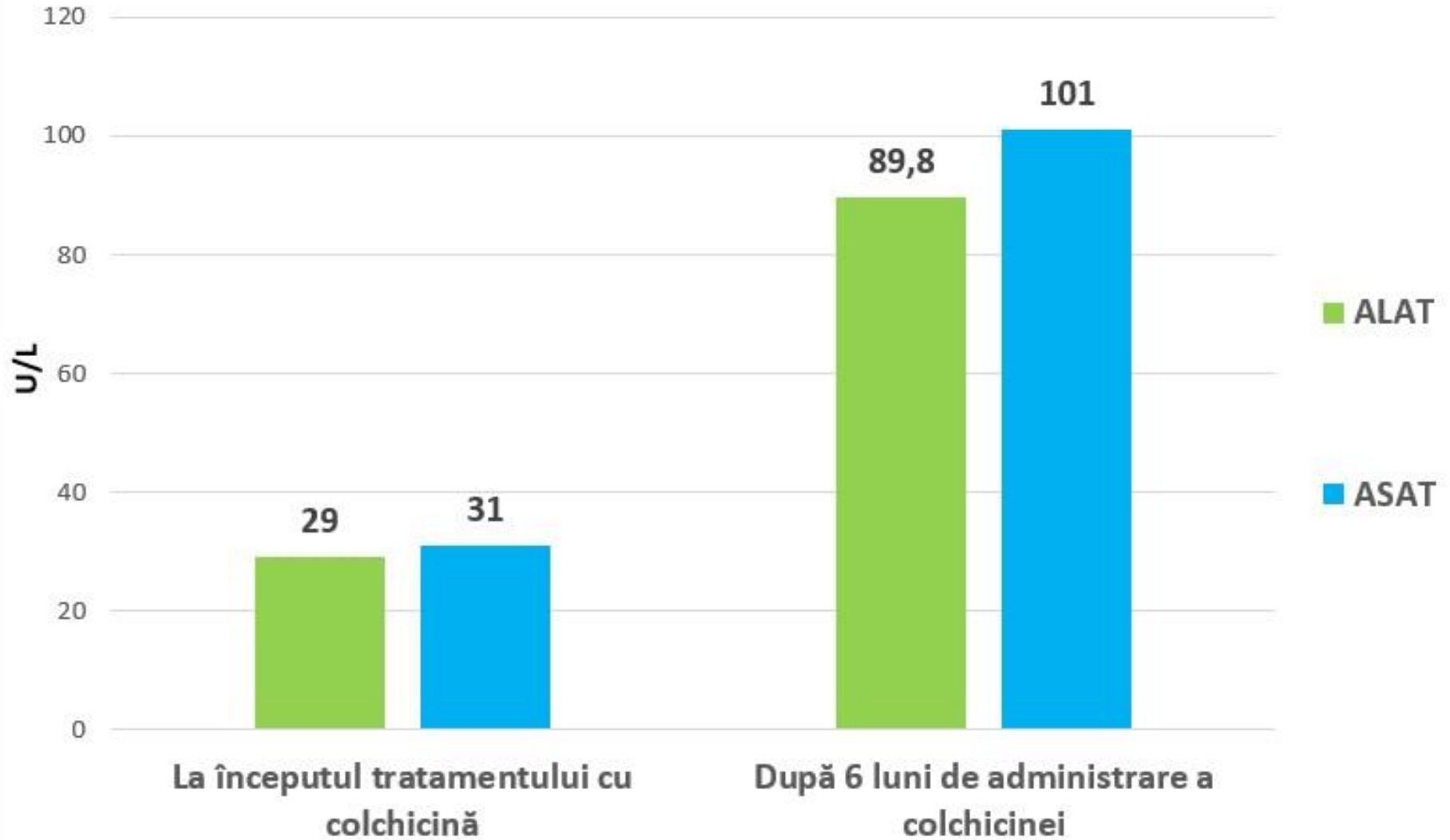
Rezultate

După 6 luni de tratament cu colchicină 2 mg/zi la examenul biochimic s-a determinat majorarea transaminazelor, iar fracțiile bilirubinei, activitatea fosfatazei alcaline și gama-glutamyltranspeptidazei erau în limitele normei.



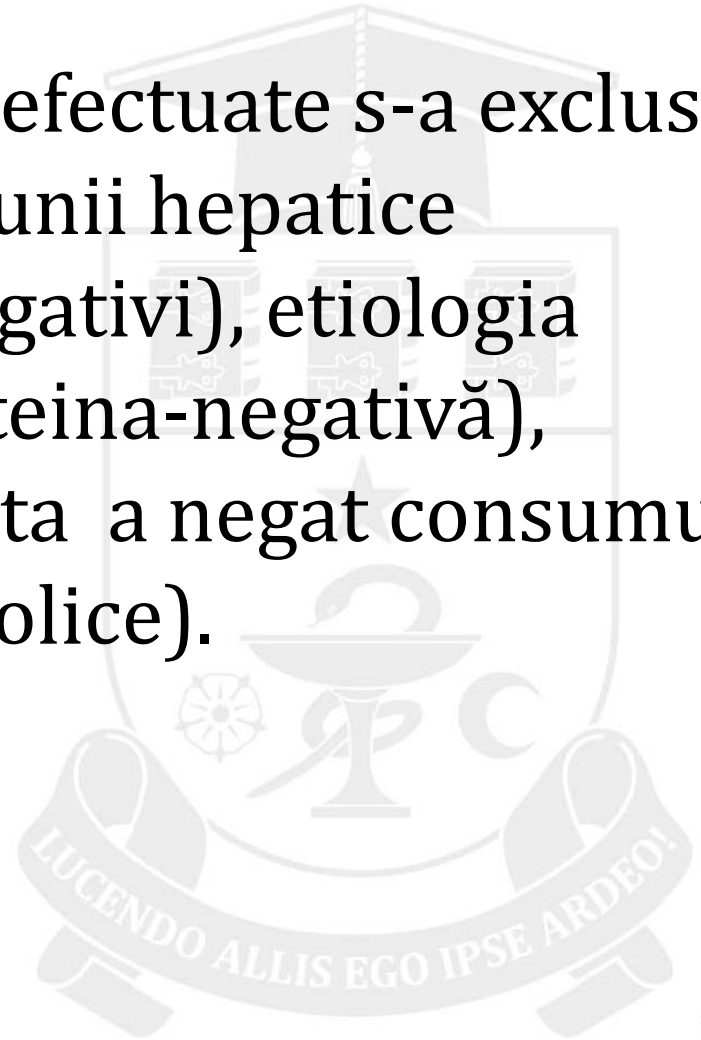


Rezultate



Rezultate

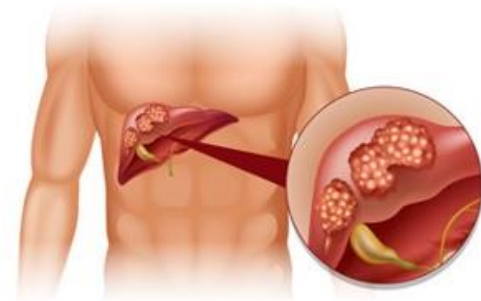
- În urma investigațiilor efectuate s-a exclus etiologia virală a afecțiunii hepatice (markerii hepatici – negativi), etiologia tumorală (alfa-fetoproteina-negativă), originea etilică (pacienta a negat consumul excesiv de băuturi alcoolice).



Etiologie virală



Etiologie tumorală



Hepatită acută



Etiologie alcoolică



Etiologie medicamentoasă?

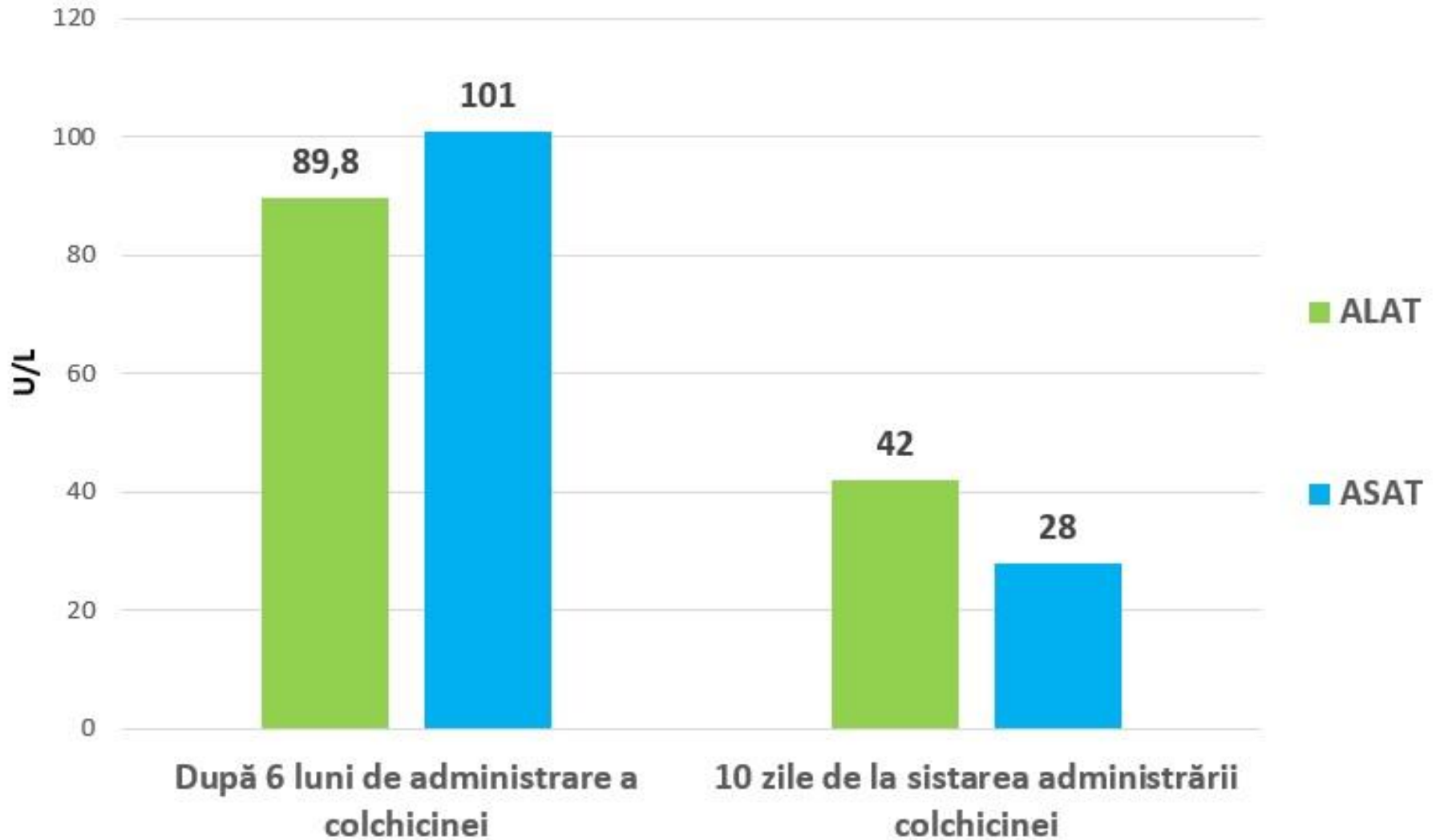


Rezultate

- Ultrasonografia abdominală a fost fără particularități. Examenul clinic nu a determinat prezența unei patologii hepatice cronice.
- După sistarea colchicinei cu continuarea administrării alopurinolului testele hepatice au demonstrat o dinamică pozitivă, confirmând că colchicina a fost responsabilă de hepatotoxicitate.



Rezultate





Discuții

- Colchicina, datorită volumului de distribuție mare (2-3 l/kg) penetrează rapid în țesuturi, inclusiv ficat, unde are loc deacetilarea sau demetilarea colchicinei cu formarea de metaboliți care ulterior se supun conjugării, iar medicamentul și metaboliții se includ în circulația enterohepatică. Astfel, crește pericolul efectului citotoxic al colchicinei asupra ficatului, precum și afectarea proceselor de detoxifiere și altor funcții ale ficatului.



Discuții

- **S-a considerat că hepatotoxicitatea indusă de COL ar putea fi legată de activarea metabolică, deoarece COL a fost metabolizat de P450 CYP3A la 10-DMC, care s-ar putea lega covalent de cisteină, iar aductii COL-cisteină s-au găsit în probe de proteine microsomale.**
- **S-a estimat că hepatotoxicitatea indusă de COL poate fi asociată cu metabolismul acesteia, iar toxicitatea poate fi sporită de metabolismul mediat de cit.P450 CYP3A.**
- **Pretratarea cu un inhibitor (ketoconazol) al CYP3A s-a soldat cu potențarea hepatotoxicității indusă de COL, iar cu inductor (dexametazona) a redus hepatotoxicitatea COL.**
- **S-a constatat că metabolii COL manifestă o hepatotoxicitate mai mică ca compusul inițial.**
- **Demetilarea metabolică și modificarea proteinei rezultate pot să nu participe la dezvoltarea toxicității hepatice COL.**

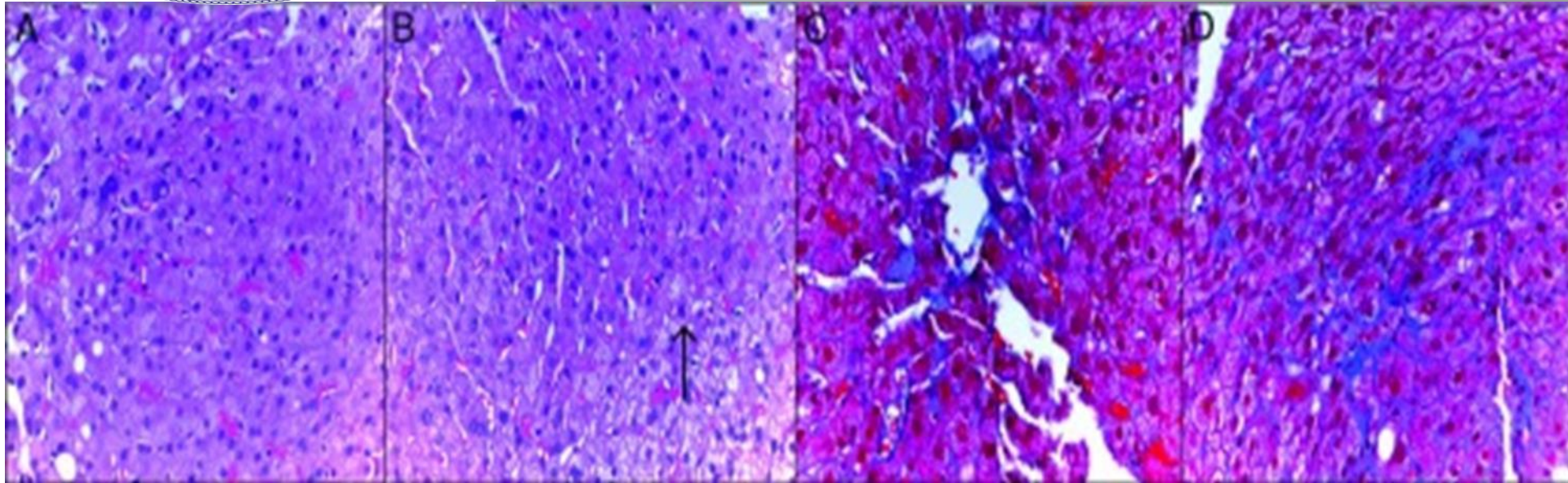
Guo X., Chen Y., Li Q. et al. Studies on hepatotoxicity and toxicokinetics of colchicine. J Biochem Mol Toxicol. 2019;33:e22366.



Discuții

- Colchicina a provocat stres oxidativ care a fost responsabil pentru dezvoltarea leziunii hepatocelulare și creșterea activității enzimelor (ALAT, ASAT). Acest lucru se datorează faptului, că colchicina ca toxic intracelular modifică diviziunea celulară, transportul intracelular, structura nucleară și motilitatea citoplasmică.
- Sursa din literatură!!!!

Discuții



- **A:** Caracteristici histologice ale biopsiei hepatice, care prezintă anisonucleoză semnificativă, tulburare ușoară a plăcilor celulare hepatice, pierderea polarității nucleare, hepatocitelor și nucleelor glicogenate și steatoza macrovesiculară focală
- **B:** Figuri mitotice frecvente (săgeată).
- **C:** Pata trichromă care evidențiază fibroza peri-centrovenulară .
- **D:** Pata trichromă care evidențiază fibroza peri-sinusoidală / peri-hepatocelulară

**Abbott C.E.et al. Colchicine-Induced Hepatotoxicity. ACG Case Rep J. 2017; 4:
 Elshama S. S. et al. Hepatotoxicity and nephrotoxicity of colchicine prolonged use in the rats.
 International Journal of Advanced Research (2014), Volume 2, Issue 4 ,1012-1023.**

Concluzii

- **S-a constatat o reacție hepatotoxică a colchicinei dependentă de doză și timp, confirmată prin sindromul de citoliză care s-a normalizat după suspendarea preparatului;**
- **Hepatotoxicitatea colchicinei, poate fi determinată de:**
 - **acțiunea citotoxică directă;**
 - **formarea metaboliților și circulația enterohepatică;**
 - **dezvoltarea stresului oxidativ;**
 - **Asocierea cu inhibitorii CYP 3A**
- **Administrarea colchicinei trebuie efectuată strict conform indicațiilor și unui regim de dozare adecvat cu controlul funcțiilor hepatice la inițierea tratamentului, îndeosebi la pacienții cu comorbidități și asocierea cu inhibitorii CYP 3A**



Mulțumesc pentru atenție!

