

# Encefalopatia hepàtica secundària a l'ús d'eltrombopag

Marina Orozco-Martin<sup>1</sup>, Olalla Rodríguez-Losada<sup>2</sup>, Thais Murciano-Carrillo<sup>3</sup>, Maria Mercadal-Hally<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Servei de Pediatria; <sup>2</sup> Unitat d'Urgències Pediàtriques, Servei de Pediatria; <sup>3</sup> Servei d'Hematologia i Oncologia Pediàtrica i <sup>4</sup> Unitat d'Hepatologia i Trasplantament hepàtic pediàtric, Servei de Pediatria. Hospital Universitari Infantil i de la Dona Vall d'Hebron. Barcelona

## RESUM

**Introducció.** Entre les múltiples causes d'encefalopatia hi ha l'encefalopatia hepàtica, un conjunt de trastorns neuropsiquiàtrics derivats de la pèrdua de la funció depuradora del fetge. Pot estar provocada, entre altres, per diferents tòxics o fàrmacs, com l'eltrombopag, un agonista del receptor de la trombopoetina utilitzat en el tractament de la trombocitopènia immunitària primària.

**Cas clínic.** Nen de 23 mesos diagnosticat de trombocitopènia immunitària primària, en tractament amb eltrombopag, que acudeix a urgències per somnolència alternada amb episodis d'irritabilitat de dotze hores d'evolució. Presenta un Glasgow de 10 punts, amb midriasi bilateral, hipotonia axial i hepatomegàlia d'un centímetre. En l'anàlisi destaca una hipertransaminasèmia amb hiperamonièmia i alteració de les proves de coagulació. Després de fer un diagnòstic diferencial extens que resulta negatiu, es conclou que la causa de la insuficiència hepàtica aguda és l'efecte hepatotòxic de l'eltrombopag.

**Comentari.** Al fer el diagnòstic diferencial d'alteració del nivell de consciència, sempre cal tenir en compte la possible exposició de l'infant a fàrmacs o altres tòxics que poden afectar el sistema nerviós central. Davant la sospita que es pugui deure a aquesta exposició, cal interrompre l'administració del possible tòxic i iniciar precoçment el tractament de la insuficiència hepàtica aguda.

**Paraules clau:** Encefalopatia hepàtica. Eltrombopag. Irritabilitat. Hiperamonièmia. Coagulació. Transaminases.

## ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA SECUNDARIA AL USO DE ELTROMBOPAG

**Introducción.** Dentro de las múltiples causas de encefalopatía se encuentra la encefalopatía hepática, un conjunto de trastornos

## Correspondència

Marina Orozco Martin  
Hospital Universitari Infantil i de la Dona Vall d'Hebron  
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona  
marina.orozco@vallhebron.cat

Treball rebut: 19.09.2022 - Treball acceptat: 06.10.2023

Orozco-Martin M, Rodríguez-Losada O, Murciano-Carrillo T, Mercadal-Hally M.  
**Encefalopatia hepàtica secundària a l'ús d'eltrombopag.**  
Pediàtr Catalana. 2024;84(1):22-5.

neuropsiquiàtrics derivados de la pérdida de la función depuradora del hígado. Puede ser provocada, entre otras, por diferentes tóxicos o fármacos, como eltrombopag, un agonista del receptor de la trombopoetina utilizado en el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria.

**Caso clínico.** Niño de 23 meses diagnosticado de trombocitopenia inmune primaria en tratamiento con eltrombopag que acude a urgencias por somnolencia alternada con episodios de irritabilidad de doce horas de evolución. Presenta un Glasgow de 10 puntos, con midriasis bilateral, hipotonía axial y hepatomegalia de un centímetro. En la analítica destaca hipertransaminasemia e hiperamoniemia, junto a una alteración de las pruebas de coagulación. Tras realizar un diagnóstico diferencial extenso, se concluye que la causa del fallo hepático agudo es el efecto hepatotóxico de eltrombopag.

**Comentario.** Al hacer el diagnóstico diferencial de alteración del nivel de conciencia, hay que tener en cuenta la posible exposición del niño a fármacos u otros tóxicos que pueden afectar al sistema nervioso central. Ante la sospecha de que pueda deberse a esta exposición, hay que interrumpir la administración del posible tóxico e iniciar precozmente el tratamiento del fallo hepático agudo.

**Palabras clave:** Encefalopatía hepática. Eltrombopag. Irritabilidad. Hiperamoniemia. Coagulación. Transaminasas.

## HEPATIC ENCEPHALOPATHY SECONDARY TO THE USE OF ELTROMBOPAG

**Introduction.** Hepatic encephalopathy is a set of neuropsychiatric disorders resulting from the loss of liver cleansing function. This can be caused by drugs or toxins, such as eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist used in the treatment of primary immune thrombocytopenia.

**Case report.** 23-month-old boy diagnosed with immune thrombocytopenic purpura under treatment with eltrombopag attended the emergency room due to a twelve-hour history of drowsiness alternated with episodes of irritability. He had a Glasgow score of 10, with bilateral mydriasis, axial hypotonia and hepatomegaly. Blood tests revealed hypertransaminasemia, hyperammonemia and altered coagulation tests. After performing an extensive differential diagnosis, it was concluded that the cause of the acute liver failure was the hepatotoxic effect of eltrombopag.

**Comment.** During the differential diagnosis of altered level of consciousness, the exposure to drugs or other toxins that can affect the central nervous system must be considered. If it is suspected that it may be due to this exposure, the administration of the possible drug must be interrupted immediately, and the management of the acute liver failure must be started as soon as possible.

**Keywords:** Hepatic encephalopathy. Eltrombopag. Irritability. Hyperammonemia. Coagulation. Transaminases.

## Introducció

L'arribada d'un infant a urgències amb alteració de la consciència suposa un repte diagnòstic i terapèutic. Entre les múltiples causes hi ha l'encefalopatia hepàtica, que engloba un conjunt de trastorns neuropsiquiàtrics que cursen des d'una alteració lleu de la consciència fins al coma, i que poden fluctuar ràpidament d'un estadi a un altre. Una de les teories més acceptades és que es deu a l'acumulació de substàncies neurotòxiques com a conseqüència d'una pèrdua de funció depuradora del fetge<sup>1</sup>. Aquesta insuficiència hepàtica, al seu torn, pot ser deguda a múltiples causes, i dins d'aquestes cal destacar la secundària a fàrmacs. La més freqüent al nostre medi es deu al paracetamol<sup>2</sup>, però no és l'únic. L'eltrombopag, utilitzat en el tractament de la trombocitopenia immunitària primària, també pot en rares ocasions provocar una insuficiència hepàtica aguda<sup>3</sup>.

## Cas clínic

Nen de 23 mesos que, com a antecedents patològics d'interès, fa 8 mesos va ser diagnosticat de trombocitopenia immunitària primària (PTI) en context d'una infecció per herpesvirus humà 6. Davant de la PTI persistent, el pacient es trobava en tractament amb eltrombopag, amb dosis màximes (75 mg/dia) des de feia dues setmanes.

Acudeix a urgències per un quadre de vòmits de tres dies d'evolució al qual s'afegeix en les últimes dotze hores somnolència amb rebuig de la ingesta oral alternada amb episodis d'irritabilitat, sense antecedent de traumatisme cranioencefàlic. Els dies previs se li havia administrat dues vegades paracetamol, en dosis correctes pel pes del nen i una infusió de rooibos adquirida al supermercat. Al domicili, els pares disposen de metadona i neguen la presència d'altres substàncies d'abús.

En l'exploració física, presenta un triangle d'avaluació pediàtric (TAP) inestable per aparença, amb un Glasgow de 10 punts, midriasi bilateral, hipotonia axial i hepatomegàlia d'un centímetre. Es troba hemodinàmicament i respiratòriament estable, amb constants correctes per l'edat, a excepció de la temperatura axil·lar, de menys de 35,5 °C.

Es fa una glucèmia capil·lar i una gasometria, sense alteracions destacables. L'analítica sanguínia és de baix risc infeccios, amb 15.400 leucòcits, 10.000 neutròfils i proteïna C reactiva (PCR) de 0,03 mg/dL. Es cursa hemocultiu i s'inicia cefotaxima, i posteriorment s'obté el resultat negatiu.

En mostra d'orina, es fa cribratge toxicològic, que és negatiu, i estudi d'àcids orgànics, que és normal. També es fa un estudi d'aminoàcids a la sang, que resulta normal.

Pel que fa a la funció hepàtica, presenta hipertransaminasèmia amb aspartat aminotransferasa (AST) de 839 U/L i alanina aminotransferasa (ALT) de 928 U/L, bilirubina d'1,4 mg/dL, i INR d'1,78, i nivells d'amoni de 110 mg/dL. S'inicia tractament de suport amb N-acetilcisteïna i profilaxi segons el protocol d'insuficiència hepàtica aguda (cefuroxima, omeprazol). Es fa estudi de patologia hepàtica (Taula I), mitjançant serologies de virus hepatotòpics, que resulta negatiu, i una ecografia Doppler abdominal, sense troballes destacables.

### TAULA I

#### Etiologia de la insuficiència hepàtica aguda en pediatria

##### Infecçioses

- **Virus hepatotòpics:** VHS, enterovirus, echovirus, adenovirus, VEB, virus hepatitis (A,B,C,D,E), parvovirus, xarampió, HHV-6, dengue, flavivirus (febre groga), virus de Lassa.
- **Bacteris:** *Leptospira*.

##### Intoxicacions

- **Fàrmacs:** paracetamol, AAS, àcid valproic, isoniacida, IMAO, tetraciclins.
- **Vitamines:** vitamina A.
- **Toxines:** enverinament per bolets, toxina *Bacillus cereus*.
- **Drogues d'abús:** èxtasi.

##### Cardiovascular

- **Cardiopaties congènites:** ventricle esquerre hipoplàstic.
- **Causes de disfunció cardíaca aguda:** cop de calor, xoc, asfíxia, cirurgia cardíaca.
- **Altres malalties del cor:** miocarditis, ICC.
- **Alteració del flux venós del fetge:** síndrome de Budd-Chiari.

##### Metabòlic / Immunitari

- **Hepatitis autoimmunitària.**
- **Metabolopaties:** defecte de β-oxidació dels àcids grassos, galactosèmia, tirosinèmia, malalties mitocondrials.
- **Trastorns de la sang:** disfunció de cèl·lules NK, protoporfíria, síndrome hemofagocítica, leucèmia.
- **Trastorns hereditaris amb acumulació de substàncies:** malaltia de Wilson, hemocromatosis, Niemann-Pick de tipus C.
- **Fetge gras de l'embaràs.**

VHS: virus herpes simple; VEB: virus d'Epstein-Barr; HHV-6: herpesvirus 6; AAS: àcid acetilsalicílic; IMAO: inhibidor de monoamina-oxidasa; ICC: insuficiència cardíaca congestiva; NK: natural killer.

Pel que fa al sistema nerviós central (SNC), es fa una tomografia computada (TC) cranial urgent que descarta la presència d'hemorràgia intracranial. S'obté una mostra del líquid cefalorraquidi per punció lumbar, que mostra citoquímica normal i s'inicia tractament empíric amb aciclovir endovenós. A la tinció de Gram no s'observen microorganismes. Les serologies per a virus neuròtrocs són negatives. L'electroencefalograma urgent mostra signes d'afectació encefàlica difusa d'intensitat lleu-moderada i de caràcter inespecífic, i no s'observen anomalies epileptiformes o esdeveniments ictals. De forma diferida es va fer

una ressonància magnètica (RM) cerebral en què no es van observar alteracions.

A la fitxa tècnica de l'eltrombopag consta com a efecte secundari l'hepatotoxicitat. Es retira el tractament de base del pacient (presentava xifres de plaquetes normals, de manera que no va necessitar altres tractaments per la PTI), i s'evidencia la resolució de l'encefalopatia en menys de 24 hores.

Al cap d'un any de seguiment, el pacient està sense seqüeles neurològiques i amb perfil hepàtic normal.

## Discussió

El diagnòstic diferencial de l'encefalopatia aguda en pediatria inclou causes infeccioses, tòxiques, traumàtiques i altres (Taula II)<sup>4</sup>. Ens trobem davant d'un pacient amb TAP alterat per aparença, alteració del nivell de consciència i, com a antecedents rellevants, PTI i tòxics al domicili, per la qual cosa es plantegen com a diagnòstics diferencials inicials:

TAULA II

### Etiologia de l'encefalopatia en pediatria

#### Hiperagut (minuts a hores)

- Convulsions.
- Lesions secundàries a traumatismes o maltractament: hemorràgia intracranial o subdural.
- Lesió hipoxicoisquèmica.
- Alteracions metabòliques: hipo o hiperglucèmia, cetoacidosis diabètica, hipocalcèmia, hiponatrèmia.
- Intoxicació.
- Síndrome d'encefalopatia posterior reversible.
- Migranya.

#### Agut (hores a dies)

- Infecció: bacteriana, viral.
- Vascular: ictus, trombosi venosa cerebral.
- Causes de hiperamonèmia: defectes en el metabolisme de la urea o dels aminoàcids, insuficiència hepàtica aguda.
- Causes inflamatòries: postencefalitis infecciosa, autoimmunitària (ex: encefalitis anti-NMDA), condicions desmielinitzants agudes.
- Trastorns psiquiàtrics primaris: atacs de pànic, esquizofrènia, trastorn bipolar.

#### Subagut (dies a setmanes)

- Hidrocefàlia.
- Infecció: TBC, fongs, paràsits.
- Inflamació: postencefalitis infecciosa, autoimmunitària, condicions desmielinitzants agudes.
- Vasculitis.

#### Crònic (setmanes a mesos)

- Infeccions: TBC, VIH.
- Trastorns neurometabòlics.
- Síndromes genètiques.
- Encefalopaties epilèptiques.
- Neoplàsies: tumors cerebrals primaris, metàstasi.

NMDA: N-metil-Daspartat; TBC: tuberculosi; VIH: virus de la immunodeficiència humana.

- Hemorràgia intracranial, que poden patir entre el 0,1 i el 0,5% de pacients amb PTI<sup>5</sup>; queda descartada mitjançant TC cranial.
- Intoxicació per drogues d'abús, degut a l'antecedent de presa de substàncies a l'entorn familiar, de manera que cal fer el cribatge de tòxics en orina<sup>6</sup>.
- A nivell infecció, es va descartar una sèpsia oculta. La presència de disfunció orgànica es defineix per una puntuació SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment Score*) pediàtric  $\geq 2$  punts i el del pacient era de 3 punts (bilirubina d'1,4 mg/dL i Glasgow de 10 punts), però l'estabilitat hemodinàmica i els reactants de fase aguda negatius feien poc probable aquest diagnòstic. En qualsevol cas, en cas de sospita cal recordar fer un hemocultiu i iniciar precoçment antibioteràpia<sup>7</sup>. Per l'alternança d'episodis d'irritabilitat amb somnolència, una altra possibilitat és que es tracti d'una encefalitis vírica. Està indicat fer una punció lumbar, fer serologies de virus neuròtrofs, iniciar aciclovir empíric i, quan sigui possible, fer una RM, ja que és la prova d'imatge d'elecció per al diagnòstic<sup>4-8</sup>.

Davant un cas d'encefalopatia amb hiperamonèmia s'ha de descartar una metabolopatia mitjançant una gasometria, nivells de glucosa i lactat, aminoàcids en sang i àcids orgànics en orina<sup>9</sup>.

L'alteració de la consciència també pot ser deguda a un empitjorament de la funció depuradora del fetge, amb la conseqüent acumulació de substàncies neurotòxiques. L'encefalopatia hepàtica pot resultar d'una insuficiència hepàtica aguda o de la descompensació d'una hepatopatia. En ambdues situacions cal fer una ecografia abdominal (lesions ocupants d'espai, signes d'hipertensió portal) i fer un cribatge de virus hepatotòpics i causes habituals d'insuficiència hepàtica aguda en el pacient pediàtric (Taula I)<sup>1-2</sup>.

El diagnòstic d'encefalopatia hepàtica és clínic. Mitjançant un examen neurològic i ocasionalment un electroencefalograma, es classifica el pacient en quatre estadis (Taula III). A partir de l'estadi III aug-

TAULA III

### Estadis evolutius de l'encefalopatia hepàtica

Estadi	Característiques clínicques	Mortalitat
<b>I Pròdroms</b>	Alteració de l'orientació espacial, el ritme del son, la motricitat i el comportament (irritabilitat).	Mortalitat del 45%
<b>II Confusió</b>	Taquipnea, hipertonia, alternança entre somnolència i irritabilitat.	
<b>III Estupor</b>	Dorm gairebé tota l'estona, respon a estímuls, només obeeix ordres senzilles.	Mortalitat > 75%
<b>IV Coma</b>	a. Respon a estímuls dolorosos. ROT presents, hipotonia. b. No respon a estímuls dolorosos, absència de ROT, postura de decorticació o descerebració.	

ROT: reflexos osteotendinosos.

menta el risc d'edema cerebral i d'hipertensió intracranial. Aquesta clínica no sempre és evident en nadons i infants petits. A més, els pacients pediàtrics poden fluctuar d'un estadi a un altre ràpidament. No hi ha correlació entre el grau d'encefalopatia i la xifra d'amonièmia, però sí que hi ha relació entre el grau d'hiperamonièmia i el risc d'edema cerebral<sup>1-9</sup>.

Davant el diagnòstic, malgrat no tenir-ne filiada l'etiologia, cal iniciar precoçment el tractament de la insuficiència hepàtica aguda, amb l'objectiu de prevenir el dany neurològic irreversible<sup>1</sup>.

Finalment, el cas es va orientar com a encefalopatia hepàtica secundària a l'ús d'eltrombopag. Es tracta d'un agonista del receptor de la trombopoetina i es desconeix la fisiopatologia per la qual causa hepatotoxicitat<sup>10</sup>. En més del 10% dels pacients amb PTI en tractament amb eltrombopag s'eleven els nivells d'ALT. De manera freqüent (entre l'1 i el 10%), s'eleva també l'AST i la bilirubina. Només de forma infreqüent (0,1-1%) apareix un patró de colèstasi o dany hepàtic i és rar que causi una insuficiència hepàtica aguda en població pediàtrica. L'hepatotoxicitat sol ser reversible amb la disminució de la dosi o la suspensió del tractament<sup>3</sup>.

Com a conclusió, davant de qualsevol pacient amb un tractament farmacològic, sempre s'ha de considerar incloure'l en el diagnòstic diferencial com a possible causant del quadre clínic observat.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ortega López J, Quintero Bernabeu J, Renter Valdovinos L; Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. Protocolo diagnóstico terapéutico: Insuficiencia hepática aguda - fallo hepático fulminante. 2013. Accessible a la xarxa [data de consulta: 10-04-22]. Disponible a: <https://pediatraselche.files.wordpress.com/2014/11/protocolo-insuficiencia-hepatica-2013.pdf>
2. Jiménez J. Fallo hepático agudo. A: Peña L, ed. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Madrid: Ergón; 2012. p. 611-37.
3. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica*. 2019;104(6):1112-23.
4. Lim YXJ, Kwek SY, How CH, Chan WSD. A clinical approach to encephalopathy in children. *Singapore Med J*. 2020;61(12):626-32.
5. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2019;381(10):945-55.
6. Fernández MA, Zamora M. Intoxicaciones por tóxico desconocido. A: Mintegi S, ed. Manual de intoxicaciones en pediatría. Madrid: Ergon; 2012. p. 271-9.
7. Gómez Cortés B; Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Urgencias de Pediatría: Sepsis. 2019. Accessible a la xarxa [data de consulta: 10-04-22]. Disponible a: [https://seup.org/pdf\\_public/pub/protocolos/12\\_Sepsis.pdf](https://seup.org/pdf_public/pub/protocolos/12_Sepsis.pdf)
8. Hardarson H, Messacar K. Acute viral encephalitis in children: Clinical manifestations and diagnosis. *UpToDate*. 2021. Accessible a la xarxa [data de consulta: 03-03-22]. Disponible a: <https://www.uptodate.com/contents/acute-viral-encephalitis-in-children-clinical-manifestations-and-diagnosis>
9. Chiriboga C. Acute toxic-metabolic encephalopathy in children. *UpToDate*. 2017. Accessible a la xarxa [data de consulta: 03-03-22]. Disponible a: <https://www.uptodate.com/contents/acute-toxic-metabolic-encephalopathy-in-children>
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Revolade 50 mg comprimidos recubiertos con película. Accessible a la xarxa [data de consulta: 15-04-22]. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10612005/FT\\_10612005.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10612005/FT_10612005.html)