

Hepatitis tóxica por imatinib: descripción de dos casos y revisión de la literatura médica

Francisco Fuster^a, Luis Medina^a, Rolando Vallansot^b, Miquel Granell^b y Miquel Bruguera^c

^aDepartamento de Gastroenterología. Hospital Naval. Viña del Mar. Chile.

^bServicio de Hematología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

^cServicio de Hepatología. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

RESUMEN

El imatinib es en la actualidad el tratamiento de elección de la leucemia mieloide crónica. Su empleo es seguro, aunque se han descrito algunos casos de hepatitis tóxica inducida por este agente.

Se presentan 2 casos tratados con este fármaco que desarrollaron una hepatitis aguda anictérica meses después de iniciar el tratamiento, y se revisan 20 casos publicados como casos individuales, con el objetivo de caracterizar la hepatitis por imatinib.

La hepatitis asociada a imatinib tiene un período de latencia variable que con frecuencia es de varios meses, es anictérica en la mitad de los casos, y tiene un curso habitualmente benigno. Una particularidad clínica de la hepatitis por imatinib es el aumento transitorio de las transaminasas en los casos diagnosticados de hepatitis en las semanas que siguen a la supresión de la medicación. La reintroducción del fármaco induce una recaída de la hepatitis, que se puede evitar con la administración simultánea de prednisona.

IMATINIB-INDUCED TOXIC HEPATITIS: DESCRIPTION AND REVIEW OF THE LITERATURE

Imatinib is currently the treatment of choice in chronic myeloid leukemia. The use of this drug is safe, although some cases of imatinib-induced toxic hepatitis have been reported.

We present 2 patients treated with this drug who developed acute anicteric hepatitis months after starting treatment. We also review 20 reports of individual cases to characterize imatinib-induced hepatitis.

Imatinib-induced hepatitis has a variable latency period, frequently of several months. Half of the patients develop

anicteric hepatitis and the clinical course is generally benign. A distinguishing feature of this entity is a transitory increase in transaminase levels in patients diagnosed with hepatitis in the weeks after treatment withdrawal. Resumption of imatinib use provokes hepatitis recurrence, which can be avoided by simultaneous prednisone administration.

INTRODUCCIÓN

Uno de los eventos críticos en la transformación neoplásica es la disregulación de las proteínas tirosincinasas. Por ello, su inhibición constituye el blanco predilecto de las nuevas terapias antitumorales. Uno de los primeros fármacos ensayados con este objetivo ha sido el imatinib (Glivec[®], Novartis, Basilea, Suiza), inhibidor específico de la proteína tirosincinasa BCR-ABL, producto de la translocación 9;22 que da como resultado el cromosoma Filadelfia, marcador de la leucemia mieloide crónica (LMC). Dicha proteína está implicada en la patogenia de la enfermedad, al conferir una ventaja proliferativa a las células hemopoyéticas neoplásicas e inhibir su apoptosis. El imatinib ha demostrado su eficacia tanto en la LMC, enfermedad en la que actualmente constituye el tratamiento de elección^{1,2}, como en otras enfermedades, como el síndrome hipereosinofílico idiopático con reordenamiento del gen *FIP1L1/PDGFR3*³ y los tumores metastásicos de la estroma gastrointestinal (*gastrointestinal stromal tumors* [GIST])⁴⁻⁶. Más recientemente se ha ensayado imatinib en otros tumores asociados a alteraciones moleculares, como los gliomas multiformes recidivantes⁷ y el dermatofibrosarcoma protuberans metastático⁸, con resultados iniciales prometedores.

El imatinib se metaboliza fundamentalmente en el hígado a través del citocromo CYP3A4 y su metabolito activo tiene una vida media de aproximadamente 40 horas. En dosis de 400-600 mg/día es, en general, bien tolerado, y provoca fundamentalmente efectos secundarios leves, entre los que predominan las mialgias, los calambres musculares, el edema palpebral, las náuseas y la erupción cu-

Correspondencia: M. Bruguera.
Servicio de Hepatología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España
Correo electrónico: bruguera@clinic.ub.es

Recibido el 10-5-2007; aceptado para su publicación el 14-5-2007.

TABLA I. Resumen de las características de los casos de hepatitis tóxica por imatinib publicados en la literatura médica, a los que se han sumado dos observaciones no publicadas de los autores

N.º de casos	20 (13 publicaciones)
Sexo femenino	16/20 (80%)
Edad mediana en años (rango)	56 (22-79)
Leucemia mieloide crónica como enfermedad de base	18/20 (95%)
Dosis de imatinib (400 mg/día)	16/18 (89%)
Tiempo mediano de tratamiento, semanas (rango) ^a	26 (2-80)
Ausencia de síntomas (%)	10/18 (56)
Ictericia (%)	8/18 (44)
Fallecimientos (%)	3/20 (15)
Tiempo medio para la recuperación ^b	7 semanas
Reintroducción del fármaco	14 casos
Recidiva sin esteroides	8/8 casos
Recidiva con esteroides	1/6 casos

^aLapso entre el inicio del tratamiento y el inicio de la hepatitis.

^bTiempo entre la suspensión del fármaco y la normalización de las pruebas hepáticas.

tánea, la mayoría de los cuales desaparecen sin necesidad de suspender la medicación¹. En los ensayos en fases II y III se ha observado una ligera elevación de las transaminasas y de la bilirrubina en el 2-5% de los pacientes^{9,10}. Dicha alteración suele aparecer en los 2-3 primeros meses de tratamiento y desaparece al suspender éste o reducir la dosis del fármaco.

Desde su introducción en el tratamiento de la LMC se han publicado 18 casos de hepatitis tóxica por imatinib, a los que deben añadirse los 2 observados por los autores del presente artículo (tabla I). En esta revisión se examinan las características clínicas de los casos identificados a través de la búsqueda mediante Pub-Med, utilizando como palabras clave «hepatotoxicidad» e «imatinib», se añaden 2 casos de la casuística de los autores y se hacen algunas recomendaciones relacionadas con el manejo de las complicaciones hepáticas del fármaco (tabla II).

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1

Varón de 58 años de edad, sin antecedentes de interés hasta inicios del año 2006, en que se le diagnostica un GIST gástrico extenso, que se extirpa con hemigastrectomía en abril de 2006. Inicia terapia con imatinib, 400 mg/día, a principios de mayo de ese año. Los exámenes hematológicos, de función hepática, renal y perfil bioquímico eran normales antes de iniciar el tratamiento y en los controles mensuales posteriores. El paciente no recibió otro tipo de medicación ni productos de herboristería y consumía alcohol muy ocasionalmente, menos de 20 g a la semana. En el control del 8 de enero de 2007 se detectó una elevación asintomática de transaminasas, con AST de 63 U/l (valor normal [VN] de 5-34 U/l), y ALT de 119 U/l (VN de 1-55 U/l), sin otra alteración en las pruebas hepáticas ni hematológicas. Se suspendió el imatinib y el paciente se mantuvo inicialmente asintomático y realizando sus actividades normales. En las semanas posteriores siguió asintomático pero las transaminasas continuaron subiendo, hasta llegar a un pico de 242 U/l la AST y 490 U/l la ALT, el 28 de febrero, manteniéndose el resto de los exámenes hematológicos y de función hepática en rangos normales. Los estudios etiológicos de hepatitis virales A, B, C, E, citomegalovirus, herpes virus y virus de Epstein-Barr fueron negativos, al igual que los marcadores de autoinmunidad y hemocromatosis. Se efectuó una ecotomografía, que mostró un hígado y un bazo normales, con una vía biliar y una vena porta de aspecto normal. Con posterioridad, el paciente ha permanecido clínicamente bien y sus transaminasas han ido mejorando de forma progresiva (valores actuales de 133 U/l de AST y 281 U/l de ALT).

Caso 2

Mujer de 50 años de edad, con antecedente de tiroidectomía por bocio nodular en el año 2001, en tratamiento sustitutivo con tiroxina. Fue diagnosticada de LMC en fase crónica en febrero de 2003, tratada inicialmente con imatinib en dosis de 400 mg/día. A los 6 meses de tratamiento la paciente se encontraba en respuesta citogenética completa y la tolerancia al tratamiento era buena, habiendo presentado únicamente edema palpebral. Sin embargo, a los 7 meses de tratamiento, en septiembre de 2004, en una analítica de seguimiento la paciente presentaba una alteración grave del perfil hepático (AST 552 U/l, ALT 833 U/l) y la bilirrubina, la fosfatasa alcalina y la gamma-GT eran normales. Se solicitaron serologías de hepatitis (antígeno de superficie del virus de la hepatitis B e inmunoglobulina G del virus de la hepatitis C), cuyo resultado fue negativo. Se suspendió imatinib y se inició tratamiento con prednisona en dosis de 1 mg/kg/día. La evolución fue favorable, por lo que se pudo iniciar el descenso de la dosis de corticoides al mes del inicio del cuadro. A los 2 meses las transaminasas se habían normalizado, por lo que la paciente reinició imatinib a 300 mg/día, manteniéndose la prednisona a 30 mg/día. La toxicidad no reapareció, por lo que pudo suspenderse la prednisona y, posteriormente, aumentarse la dosis de imatinib a 400 mg/día. En el último control, realizado en marzo de 2007, la paciente presenta un perfil hepático normal, se encuentra en remisión molecular mayor de la LMC y continúa en tratamiento con imatinib a 400 mg/día.

REVISIÓN DE LOS CASOS DE HEPATOTOXICIDAD POR IMATINIB

Edad y sexo

Como puede observarse en la tabla I, la mayoría de los pacientes eran mujeres mayores de 50 años, cuya mediana de edad era de 56 años, lo que coincide con la de los pacientes con LMC al diagnóstico de la enfermedad.

Enfermedad de base

Dieciocho de los 20 pacientes fueron tratados por LMC¹¹⁻²¹ (caso 1), un paciente presentaba mielofibrosis pospoliemia vera²² y otro un tumor GIST (caso 2). Puesto que, con mucho, la LMC constituye la principal indicación de imatinib, no es de extrañar que la mayoría de pacientes que presentan toxicidad hepática por dicho fármaco padecieran esta enfermedad.

Ocho de los 18 pacientes con LMC habían sido tratados previamente con interferón (IFN), fármaco que era el tratamiento de elección de la LMC antes de la aparición de imatinib. Se ha postulado que el IFN podría favorecer el daño hepático causado por imatinib al inhibir la acción del citocromo P450¹⁷. Sin embargo, casi la mitad de los pacientes con toxicidad hepática por imatinib no habían recibido previamente IFN^{16,17,19-22}, o lo habían suspendido bastante antes del inicio del imatinib, cuando presumiblemente el efecto de inhibición sobre el citocromo P450 había desaparecido.

Período de latencia

Fue muy variable. Algunos pacientes presentaron la elevación de las transaminasas a las pocas semanas del inicio del tratamiento, mientras que en otros el período de latencia fue de varios meses y en 2 casos superó el año.

TABLA II. Características de la hepatitis tóxica asociada al imatinib

<ol style="list-style-type: none"> 1. Frecuentemente anictérica y con pocas manifestaciones clínicas, aunque se han referido algunos casos mortales 2. Período de latencia variable, incluso más de un año 3. Las transaminasas pueden seguir aumentando durante varios días, o incluso semanas, a pesar de haberse suprimido la medicación 4. Resolución en varias semanas tras la supresión del fármaco; puede acelerarse con la administración de prednisona 5. La readministración del imatinib a la misma dosis induce casi inevitablemente una recidiva de la hepatitis, pero puede evitarse si se administra con una escalada progresiva de la dosis y asociándolo a prednisona 6. La asociación del imatinib con otros fármacos que ejercen un efecto de inducción enzimática o frenan su metabolismo aumenta el riesgo de hepatitis 7. Cualquier indicación del imatinib puede acompañarse de un daño hepático 8. Se desconoce el mecanismo patogénico

Manifestaciones clínicas

La mitad de los pacientes presentó síntomas de hepatitis (astenia, náuseas, anorexia). En estos casos el aumento de las transaminasas fue superior a 10 veces el límite superior de la normalidad. Un 44% de los pacientes presentó ictericia y el resto hepatitis anictérica. Excepto en 3 pacientes que presentaron una hepatitis fulminante^{9,19,22}, el curso clínico fue benigno, consiguiéndose la curación sin secuelas.

Dos de los pacientes estudiados presentaron rasgos serológicos propios de una reacción autoinmunitaria, consistentes en títulos elevados de anticuerpos anticitosol 1 e hipergammaglobulinemia en un caso¹⁸ y anticuerpos antinucleares, pero sin hipergammaglobulinemia, en el otro¹⁵. Ambos presentaron una evolución favorable al suprimir la medicación, junto con la administración de esteroides en el primer caso.

La duración del cuadro de hepatitis fue generalmente prolongada, pues el tiempo hasta la normalización de las transaminasas tras la suspensión de imatinib osciló entre 2 y 20 semanas (mediana de 7 semanas). En algunos pacientes los valores de las transaminasas continuaron aumentando después de interrumpir el fármaco hasta llegar a un acmé al cabo de algunas semanas^{12,13,15,17,21,22}, para bajar hasta cifras normales posteriormente. Ello podría estar en relación con la persistencia de valores plasmáticos elevados de imatinib¹³.

A continuación se exponen las principales características de los 3 pacientes que presentaron una hepatitis fulminante:

Caso 1

El primer paciente, descrito por Talpaz et al⁹, tenía el antecedente de trasplante alogénico de médula ósea por LMC, y había estado recibiendo tratamiento con paracetamol en dosis de 3-3,5 g/día durante el mes previo al inicio de imatinib. Tras 6 días de tratamiento con dosis de 600 mg/día, presentó ictericia y molestias en el hipocondrio derecho, así como una notable elevación de la bilirrubina y las transaminasas, por lo que se suspendió el imatinib. A pesar de ello, el paciente evolucionó desfavorablemente y falleció 5 días más tarde. Las serologías de hepatitis virales fueron negativas. No se realizó necropsia.

Caso 2

Lin et al²² describieron el caso de una mujer de 61 años de edad, con mielofibrosis pospolicitemia vera en tratamiento con imatinib en el seno de un ensayo clínico (el fármaco no está aprobado para esta indicación). La paciente tenía antecedentes de epilepsia, por la que estaba en tratamiento con fenitoína, y tromboembolia pulmonar en tratamiento con warfarina desde hacía 3 años. Sus pruebas hepáticas basales eran normales. A las 4 semanas del inicio de imatinib, 400 mg/día, la paciente presentó dolores óseos intensos que obligaron a suspender el fármaco, reiniciándose posteriormente a 300 mg/día. Tres semanas más tarde la paciente presentó un cuadro de dolor abdominal y un discreto aumento de las transaminasas (AST 129 U/l y ALT 145 U/l), por lo que se suspendió de nuevo el imatinib. En los días posteriores las transaminasas continuaron aumentando (AST 3.961 U/l y ALT 1.741 U/l), los valores de fenitoína eran subterapéuticos y el cociente internacional normalizado (INR) era de 1,7. Se realizó una tomografía computarizada abdominal, que mostró una hepatosplenomegalia moderada, y una ecografía abdominal, que mostró un hígado con la arquitectura conservada, sin signos de trombosis portal o de las venas hepáticas ni de enfermedad biliar. Las pruebas realizadas para descartar una infección bacteriana o viral fueron negativas. La paciente desarrolló hipotensión y acidosis metabólica y presentó un deterioro progresivo hasta su fallecimiento, el sexto día de la hospitalización. La necropsia mostró un hígado con necrosis submasiva y algunos trombos de fibrina en las venas y arterias hepáticas, así como en las venas esplénicas y pulmonares.

Caso 3

Cross et al¹⁹ describieron el caso de una mujer de 46 años de edad, con una LMC de 7 años de evolución, que había sido tratada con IFN alfa inicialmente, sin obtener respuesta citogenética, y con hidroxiurea en los 3 años previos al inicio del tratamiento con imatinib. Al año de recibir este fármaco en una dosis de 400 mg/día, se observó un discreto aumento de las transaminasas. A los 18 meses se constató la presencia de citopenia, que obligó a suspender el imatinib durante 2 semanas, y a los pocos días de su reintroducción la paciente presentó náuseas y vómitos. Las pruebas hepáticas mostraron una clara elevación de la AST (759 U/l). A pesar de suspenderse el imatinib, la función hepática empeoró progresivamente. El estudio etiológico fue negativo para la enfermedad viral, la hepatitis autoinmunitaria, la hemocromatosis o la enfermedad de Wilson. Tampoco había antecedentes de consumo de alcohol, fármacos o productos de herboristería. Al quinto día de su ingreso, la paciente desarrolló una encefalopatía hepática de grado III e insuficiencia renal. Se realizó un trasplante hepático, pero la paciente falleció 3 días después. El estudio anatomopatológico del explante mostró una necrosis grave reciente, sin rasgos de especificidad, mientras que todos los estudios etiológicos de inmunohistoquímica fueron negativos.

Histología hepática

En casi todos los pacientes en los que se realizó, la biopsia hepática mostró signos de hepatitis aguda, indistinguibles de los de una hepatitis viral, con o sin colestasis. Los casos de evolución mortal mostraban, además, lesiones de necrosis hepática submasiva. Sin embargo, en el caso publicado por Dhalluin-Venier et al¹⁸, en el que se hallaron autoanticuerpos anticitosol 1, la biopsia hepática mostraba cambios histológicos más sugestivos de una hepatitis autoinmunitaria, como hepatitis de interfase con células plasmáticas y necrosis en puentes.

Tratamiento

En todos los pacientes, el imatinib se suspendió cuando se estableció el diagnóstico de hepatitis y esta medida fue suficiente, por lo general, para la regresión de la hepatitis tóxica. En algunos casos se atribuyó la rapidez en la resolución del cuadro a la administración de prednisona (30 mg/día)^{7,16,20}.

Reintroducción del fármaco

En casi todos los pacientes en que se reintrodujo el imatinib tras la resolución de la hepatitis se observó un nuevo aumento de las transaminasas^{12,14,17,20}, lo que confirmaba la naturaleza tóxica del daño hepático. En estos casos, la administración de prednisona (30 mg/día) junto con el imatinib evitó la recidiva de la hepatitis tóxica^{16,17,20}.

Patogenia

El mecanismo de producción del daño hepático asociado a imatinib no está bien determinado. Algún estudio sugiere la importancia de la concentración en suero del fármaco en la génesis de la hepatopatía.

Algunos fármacos que tomaban los pacientes junto al imatinib podrían haber favorecido el aumento de la concentración de éste en sangre hasta alcanzar un potencial tóxico, al inhibir las enzimas del citocromo CP450^{12,21}, fenómeno que también podría inducir el consumo de alcohol¹⁵. Dos pacientes con hepatitis grave, una de ellas de curso fatal, habían tomado dosis elevadas de paracetamol (4 y 3,5 g/día, respectivamente) en los días previos a la aparición de la hepatitis, lo que pudo contribuir al daño hepático atribuido al imatinib^{9,16}. En uno de los casos la duración del consumo de imatinib anterior al inicio de los síntomas de hepatitis fue únicamente de 6 días⁹, mucho más breve que en los demás casos de hepatitis por este fármaco, mientras que se asemeja al breve período de latencia de los pacientes con una hepatitis tóxica por paracetamol.

Rocca et al¹⁴ sugirieron que el mecanismo de toxicidad hepática podría ser inmunoalérgico, dado que la inducción de un segundo episodio de hepatitis tras la readministración del medicamento requiere menos tiempo que el que se precisó para la aparición del primero, así como por la presencia de eosinofilia en algún caso¹¹. En el caso reportado por Ohbashiki et al¹¹ se observó un exantema cutáneo, lo que también favorecería la hipótesis de un mecanismo de hipersensibilidad.

DISCUSIÓN

Es previsible que la toxicidad hepática por imatinib constituya un problema médico creciente, dado el aumento de las indicaciones de este fármaco, por lo que los gastroenterólogos y hepatólogos deben estar capacitados para reconocerlo y manejarlo adecuadamente. Por ello, a los pacientes que reciben este fármaco se les deben realizar un seguimiento periódico para detectar de forma precoz una elevación de las transaminasas que pudiera indicar la existencia de hepatotoxicidad. Teniendo en cuenta que se han descrito casos de hepatitis tóxica con un período de latencia superior a un año, dicho seguimiento debería mantenerse durante todo el tratamiento. Probablemente, ante elevaciones leves de las transaminasas no deba suspenderse la medicación, porque en algunos de los casos publicados las transaminasas se normalizaron espontánea-

mente sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Un aumento moderado de las transaminasas obliga a vigilar más de cerca el comportamiento enzimático, interrumpiendo el tratamiento únicamente en el caso de que se aprecie un aumento progresivo de los valores o si éste se acompañase de síntomas compatibles con hepatitis, como astenia, anorexia, náuseas o dolor epigástrico.

Es recomendable no administrar simultáneamente, en la medida de lo posible, medicamentos con un potente efecto de inducción enzimática que pueden interferir con la metabolización del imatinib y aumentar las concentraciones de sus metabolitos o retrasar su catabolismo, aumentando así su concentración sanguínea.

En caso de hepatitis, parece claro, por la experiencia acumulada, que la administración de prednisona puede ser útil para acelerar la resolución del episodio agudo y permitir la reintroducción del fármaco sin exponerse a la recidiva de la hepatitis. No obstante, en el caso descrito por Dhalluin-Venier et al¹⁸, la administración, en un segundo tiempo, de prednisona junto al imatinib no impidió la reaparición de la hepatitis, lo que obligó a la suspensión definitiva del tratamiento. En el caso de reintroducir el imatinib a un paciente con el antecedente de hepatitis tóxica, deberá administrarse el fármaco en dosis crecientes junto con prednisona (30 mg/día), vigilando de cerca la evolución de las transaminasas. Con este método no se ha observado en ningún caso la reaparición de los signos de daño hepático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Savage D, Antman K. Imatinib mesylate: a new oral targeted therapy. *N Engl J Med.* 2002;346:683-93.
2. Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. *The Oncologist.* 2004;9:271-81.
3. Pardanani A, Tefferi A. Imatinib targets other than bcr/abl and their clinical relevance in myeloid disorders. *Blood.* 2004;104:1931-9.
4. Joensuu H, Roberts P, Sarlomo-Rikala M, Andersson L, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumour. *N Engl J Med.* 2001;344:1052-56.
5. Dagher R, Cohen M, Williams G, Rothmann M, Jogarrao G, Robbie G, et al. Imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumours. *Clin Can Res.* 2002;8:3034-8.
6. Demetri G, Von Mehren M, Blanke C, Van den Abbeele A, Eisberg B, Roberts P, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumours. *N Engl J Med.* 2002;347:472-80.
7. Dreseman G. Imatinib and hydroxyurea in pretreated progressive glioblastoma multiforme: a patient series. *Ann Oncol.* 2007;16:1702-8.
8. McArthur G. Molecularly targeted treatment for dermatofibrosarcoma protuberans. *Semin Oncol.* 2004;2 Suppl 6:30-6.
9. Talpaz M, Silver R, Druker B, Goldman J, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F, et al. Imatinib induces durable haematologic and cytogenetic responses in patient with accelerated phase chronic myeloid leukaemia: results of a phase 2 study. *Blood.* 2002;99:1928-37.
10. O'Brien S, Guilhot F, Larson R, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase myeloid leukemia. *N. Engl J. Med.* 2003;348:994-1004.
11. Ohyashiki K, Kuriyama Y, Nakajima A, Tauchi T, Ito Y, Miyazawa K, et al. Imatinib mesylate-induced hepatotoxicity in chronic myeloid leukemia demonstrated focal necrosis resembling acute viral hepatitis. *Leukemia.* 2002;16:2160-1.

12. James C, Trouette H, Marit G, Cony-Makhoul P, Mahon F. Histological features of acute hepatitis after imatinib mesylate treatment. *Leukemia*. 2003;17:978-9.
13. Kikuchi S, Muroi K, Takahashi S, Kawano-Yamamoto C, Takatoku M, Miyazato A, et al. Severe hepatitis and complete molecular response caused by imatinib mesylate: possible association of its serum concentration with clinical outcomes. *Leukemia Lymphoma*. 2004;45:2349-51.
14. Rocca P, Jastimi S, Troncy J, Scoazec J, Boucher A, Vial T, et al. Imatinib mesylate-induced acute cytolytic hepatitis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;9:18-9.
15. Ayuob W, Geller S, Tran T, Martín P, Vierling J, Poordad F. Imatinib (gleevec)-induced hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:75-7.
16. Ikuta K, Torimoto Y, Jimbo J, Inamura J, Motohiro S, Sato K, et al. Severe hepatic injury caused by imatinib mesylate administered for the treatment of chronic myeloid leukemia and the efficacy of prednisolone for its managements. *Int J Hematol*. 2005;82:343-6.
17. Yamazaki R, Okamoto S, Chen C, Tada S, Hidetane S, Shibata R, et al. Successful management of liver injury caused by imatinib mesylate in a patient with previously untreated chronic myelogenous leukaemia in the chronic phase. *Leukemia Lymphoma*. 2006;47:1427-30.
18. Dhalluin-Venier V, Besson C, Dimet S, Thiro-Bibault A, Tchernia G, Buffet C. Imatinib mesylate-induced acute hepatitis with autoimmune features. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:1235-7.
19. Cross T, Bagot C, Portmann, Wendon J, Gillet D. Imatinib mesylate as a cause of acute liver failure. *Am J Hematol*. 2006;81:189-92.
20. Ferrero D, Pogliani E, Rege-Cambrin G, Fava C, Mattioli G, Dellacasa C, et al. Corticosteroids can reverse severe imatinib-induced hepatotoxicity. *J Hematol*. 2006;91:357.
21. Mindikoglu A, Regev A, Bejarano P, Martínez E, Jeffers L, Schiff E. Imatinib mesylate (gleevec) hepatotoxicity. *Dig Dis Sci*. 2007;52:598-601.
22. Lin N, Sarantopoulos S, Stone J, Gallinsky I, Stone R, Deangelo D, et al. Fatal hepatic necrosis following imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2003;102:3455-6.