

# USO DE CORTICOIDE PARA TRATAR HEPATOTOXICIDADE ASSOCIADA A ESTANOZOLOL E AINES. RELATO DE UM CASO

## CORTICOSTEROIDS USE TO TREAT STANOZOLOL AND NSAIDS INDUCED HEPATOTOXICITY. CASE REPORT.

FERNANDA BARROS VIANA<sup>1</sup>, LÍGIA APARECIDA MACHADO<sup>2</sup>, LILIANA SAMPAIO COSTA MENDES<sup>3</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A lesão hepática induzida por drogas (L HID) pode ser em decorrência de diversos agentes. É classificada em dose-dependente ou idiosincrática, a depender de características da droga e do usuário. À partir do relato de um caso e com base em revisão da literatura, discutiremos a patogênese da L HID, a modulação imunológica deflagrada pela droga e o uso de corticoterapia como terapêutica. **Apresentação do caso:** Paciente de 28 anos usou anabolizante esteroide estanozolol por um mês e em seguida de diclofenaco por duas semanas. Evoluiu com colestase e aumento de transaminases, com FAN reagente. Foram excluídas hepatites virais, HIV, sífilis, hepatite autoimune, hemocromatose e o ultrassom de abdome foi normal. Por manter aumento progressivo de bilirrubinas, a despeito da suspensão das drogas, bem como novo aumento das transaminases, foi optado por iniciar prednisona. Evoluiu com melhora clínica e de bilirrubinas, porém mantinha aumento considerável das transaminases e as canaliculares ainda estavam acima do valor de referência. Foi optada pela realização de biópsia hepática, a qual evidenciou hepatite colestática. **Após o desmame do corticoide, o paciente manteve-se assintomático, com bioquímica normal.** **Discussão:** Apresentamos um caso de L HID mista após associação de anabolizante e anti-inflamatório não esteroide. A corticoterapia foi realizada pela possibilidade de L HID autoimune-like ou hepatite autoimune idiopática deflagrada por droga. A biópsia não foi conclusiva acerca de nenhuma das afecções. O paciente teve melhora com o corticoide, estando assintomático sem a droga. Acreditamos que a corticoterapia possa reduzir o tempo de doença em pacientes com risco para cronicidade.

**DESCRITORES:** LESÃO HEPÁTICA INDUZIDA POR DROGAS; ESTANOZOLOL; ESTEROIDE ANABOLIZANTE; ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDE.

### ABSTRACT

**Introduction:** Drug-induced liver injury (DILI) may be due to several agents. It is classified as dose-dependent or idiosyncratic, depending on the characteristics of the drug and the user. Based on a case report and based on a literature review, we will discuss the pathogenesis of L HID, the immunological modulation triggered by the drug and the use of corticosteroid therapy. **Case presentation:** A 28-year-old patient used the anabolic steroid stanozolol for one month and then diclofenac for two weeks. He developed cholestasis and increased transaminases, with reagent antinuclear antibodies. Viral hepatitis, HIV, syphilis, autoimmune hepatitis, hemochromatosis were excluded and abdominal ultrasound was normal. Due to the progressive increase in bilirubin levels, despite the suspension of drugs, as well as a new increase in transaminases, it was decided to start prednisone. He presented clinical improvement and decrease of serum bilirubin but maintained a considerable increase in transaminases and canalicular enzymes were still above the reference value. Liver biopsy was performed and revealed cholestatic hepatitis. After weaning from corticosteroids, the patient remained asymptomatic, with normal biochemistry. **Discussion:** We present a case of mixed L HID after the association of anabolic

1 - Residência médica em Gastroenterologia - Instituto Hospital de Base do Distrito Federal. Residência médica em Clínica Médica - Universidade de São Paulo.

2 - Técnica de Enfermagem no Instituto Hospital de Base do Distrito Federal. Farmacêutica especialista em análises clínicas e toxicológicas. Vínculo Institucional: Técnica de enfermagem no Instituto Hospital de Base do Distrito Federal.

3 - Médica gastroenterologista pela FBG. Doutora em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica coordenadora da residência de Hepatologia do Instituto Hospital de Base do Distrito Federal.

*steroid and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Corticosteroid therapy was performed due to the possibility of autoimmune-like LHID or idiopathic autoimmune hepatitis triggered by drugs. The biopsy was not conclusive about any of the conditions. The patient improved with corticosteroids and remained asymptomatic without this drug. We believe that corticosteroid therapy can reduce disease duration in patients at risk for chronicity.*

**KEYWORDS: DRUG INDUCED LIVER DISEASE (DILI); STANOZOLOL; ANABOLIC STEROID; NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY AGENTS.**

## INTRODUÇÃO

A lesão hepática induzida por drogas (LHID) é definida como uma injúria hepática causada pela exposição a drogas ou agentes tóxicos não infecciosos, levando a anormalidade em testes hepáticos ou a disfunção hepática, após exclusão de outras causas<sup>1,2</sup>.

É um desafio diagnóstico pela falta de marcadores específicos e pela possibilidade de mais de um agente agressor ao mesmo tempo<sup>3</sup>. Ao longo dos anos, diversos estudos buscaram definir pontos de corte bioquímicos para a lesão hepática induzida por droga<sup>1</sup>. Em 2011 um grupo internacional de experts sugeriu critérios para uniformizar a definição da agressão hepática: 1) alanina aminotransferase (ALT) maior que 5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) ou 2) ALT maior que 3 vezes o LSN e bilirrubina total maior que 2 vezes o LSN ou 3) fosfatase alcalina (FAL) maior que 2 vezes o LSN<sup>4</sup>.

A LHID é classificada em dose-dependente ou idiossincrática. Na forma dose-dependente, também conhecida como toxicidade direta, o efeito é previsível, reproduzível e se desenvolve após pouco tempo do consumo da droga (horas a dias), como no caso clássico do paracetamol. Na forma idiossincrática, a agressão não depende da dose, tem o efeito imprevisível e geralmente ocorre com níveis terapêuticos da droga. Um exemplo é o diclofenaco<sup>1,3</sup>. Alguns estudos classificam a agressão hepática pelo anabolizante esteroide como do tipo dose-dependente<sup>5</sup>, porém outros estudos mostram que eles não se enquadram nas categorias de idiossincrasia ou dose-dependência, tendo características de ambos<sup>3,6</sup>.

Apesar de ser considerada um evento raro, a LHID tornou-se um problema clínico importante pelo grande uso de medicamentos, chás e outras drogas. Nos Estados Unidos da América (EUA), é responsável por mais de 50% dos casos de falência hepática aguda. Apesar do paracetamol ser principal causa, casos de idiossincrasia também contribuem de forma importante<sup>7</sup>.

Fatores de risco para LHID idiossincrática (LHIDI) incluem a lipofilicidade da droga, idade mais avançada, sexo feminino, metabolização hepática, variação genética e polimorfismo no antígeno leucocitário humano (HLA)<sup>7</sup>.

A patogênese da agressão hepática depende da lipofilicidade e da biotransformação da droga. Os metabólitos da droga se ligam de forma covalente às proteínas, induzem o

estresse oxidativo, ativam vias de sinalização de transdução e resultam no estresse das organelas, como mitocôndrias e retículo endoplasmático. Interferem ainda com o transporte de ácidos biliares e podem levar à necrose e apoptose, como ocorre nas formas dose-dependentes, ou induzir à resposta adaptativa, a qual amortece esse processo, com a formação de defesa anti-oxidante e biogênese de mitocôndrias<sup>3,7</sup>.

Na LHID idiossincrática a chave da patogênese é uma disfunção do sistema imune adaptativo. O mecanismo mais provável envolve a teoria dos haptenos. A droga seria metabolizada a componentes reativos que se ligariam a proteínas endógenas e formariam peptídeos- haptenos. Estes seriam apresentados pelos macrófagos como抗ígenos no complexo principal de histocompatibilidade (MHC) II, os quais seriam reconhecidos pelo sistema imune adaptativo em certos indivíduos com polimorfismos no HLA. No entanto, os haptenos não seriam o bastante para induzir à injúria hepática, assim, o estresse oxidativo gerado após a metabolização da droga faria uma coestimulação do sistema imune adaptativo<sup>7,8</sup>.

O presente estudo justifica-se pela relevância da discussão, a partir do relato de um caso e baseado em revisão da literatura, sobre a patogênese da LHID, a modulação imunológica deflagrada pela droga e o uso de corticoterapia em casos de LHID.

## RELATO DO CASO

Trata-se de um estudo retrospectivo do tipo relato de caso que teve início após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE:08267519.0.0000.8153) e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo paciente.

Relato o caso de um paciente de 28 anos, sexo masculino, previamente hígido, sem história de ingestão alcoólica. Com o intuito de ganhar massa magra, fez uso do anabolizante esteroide de estanozolol por um mês, com 15 aplicações intramusculares, em dias alternados, na dose de 50mg ao dia, com início no dia 21 de fevereiro de 2018.

Ao término do ciclo do esteroide, apresentou trauma em perna durante exercício físico, fazendo uso de diclofenaco, um anti-inflamatório não esteroide (AINE), na dose de 100mg ao dia. Evoluiu com dor abdominal em hipocôndrio direito, sensação de empachamento e náusea pós-prandial, suspendendo o AINE por conta própria após duas semanas do uso. Na

semana seguinte teve início quadro colestático, com icterícia, colúria e acolia fecal. Nos exames laboratoriais à admissão ambulatorial, apresentava aumento de transaminases, com ALT:384 U/L (VR: até 37) e AST:111 U/L (VR: até 43) e de bilirrubina (bilirrubina total de 12mg/dl, sendo a bilirrubina direta de 7mg/dl). Tempo de protrombina, albumina e função renal normais. Não havia exames de fosfatase alcalina (FAL) e gama glutamil transferase (GGT) à admissão ambulatorial.

Na investigação, foram excluídas hepatites A, B, C, HIV, sífilis e hemocromatose e o ultrassom de abdome não mostrou alterações. Apresentou fator antinúcleo (FAN) 1:160 padrão nuclear, sem especificação do subtipo, anti-músculo liso 1:20, eletroforese de proteínas e imunoglobulina G (IgG) normais e anti-LKM1 negativo.

Evoluiu com aumento progressivo das bilirrubinas e prurido importante, com resposta parcial com colestiramina. As transaminases inicialmente caíram, porém voltaram a subir, sem que o paciente relatassem novo sintoma ou uso de nova medicação. Por apresentar curva ascendente de bilirrubinas (bilirrubinas totais chegaram a 35 mg/dL, com 22 mg/dL de bilirrubina direta) e novo aumento das transaminases, com enzimas canaliculares mantendo-se alteradas, por três meses após o início da droga anabolizante e por quase dois meses após a suspensão da mesma, optamos por iniciar prednisona 40mg ao dia, no dia 21 de maio.

O paciente evoluiu com melhora sintomática (redução do prurido e da dor abdominal) e queda progressiva das bilirrubinas após uma semana do início do corticoide (Gráfico 1). Apesar da queda importante das bilirrubinas, as transaminases flutuaram ainda por 20 dias até a queda progressiva (Gráfico 2). A FAL e a GGT mantiveram-se elevadas, porém sem chegar a duas vezes o limite superior da normalidade e tiveram normalização após pouco mais de um mês em uso de corticoide (Gráfico 3). Durante todo o acompanhamento, o tempo de protrombina (TAP) e a função renal mantiveram-se normais e o paciente não apresentou encefalopatia hepática.

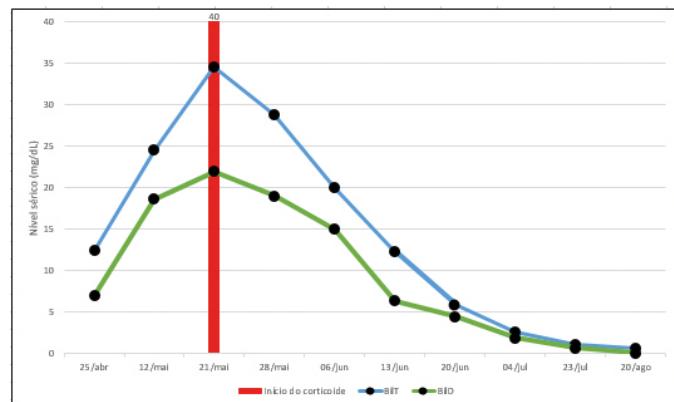


Gráfico 1: Evolução das bilirrubinas.

BIT: bilirrubinas totais.

BID: bilirrubina direta.

Linha vermelha: início do corticoide.

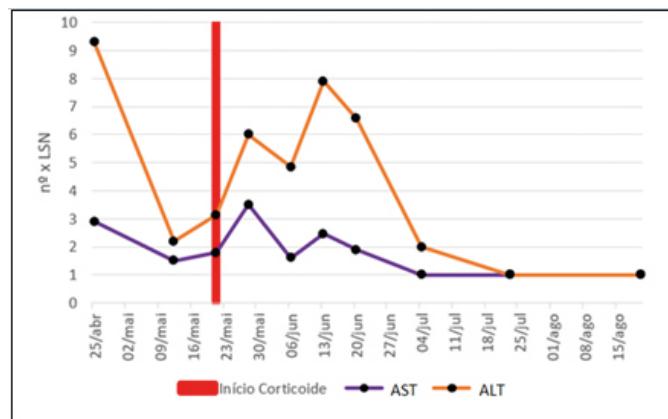


Gráfico 2: Evolução das transaminases hepáticas.

AST: Aspartato aminotransferase. ALT: Alanina aminotransferase.

LSN: limite superior da normalidade.

Linha vermelha: início do corticoide.

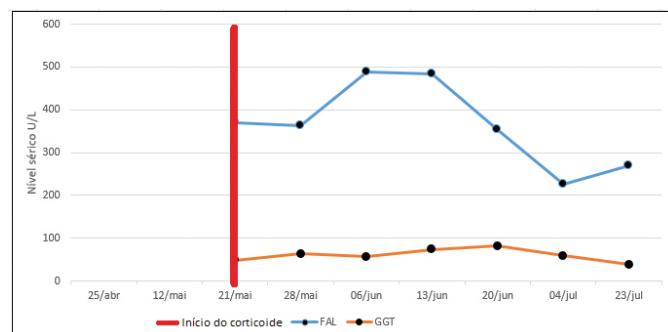


Gráfico 3: Evolução das enzimas canaliculares.

FAL: Fosfatase alcalina. GGT: Gama glutamil transferase.

Linha vermelha: início do corticoide.

A biópsia hepática foi realizada já em vigência de 28 dias de corticoide, no dia 18 de junho, por manter aumento importante das transaminases, com ALT oito vezes o LSN, e bilirrubinas e enzimas canaliculares ainda acima do LSN, na vigência de FAN positivo com título 1:160.

Foram obtidos oito espaços-porta, com leve alargamento fibroso, sem emissão de septos. Havia leve infiltrado inflamatório portal constituído por linfócitos e raros polimorfonucleares, notando-se extravasamento de raros linfócitos na interface. No parênquima, havia tumefação hepatocitária acompanhada de necrose de hepatócitos e de agregados de linfócitos em vários focos. Presença de colestase importante com deposição de pigmento biliar no citoplasma dos hepatócitos, no citoplasma das células de Kupffer e nos canalículos biliares. Não havia plasmócitos, eosinófilos, necrose em saca bocados ou rosetas. A conclusão da biópsia foi de hepatite colestática.

O desmame do corticoide foi iniciado após quatro semanas de uso. Clinicamente, o paciente manteve-se em melhora expressiva, com normalização das transaminases, bilirrubinas e canaliculares, mesmo com o desmame progressivo do corticoide.

Atualmente, após quase dois anos desde a suspensão do corticoide, mantém acompanhamento no ambulatório de hepatologia, estando completamente assintomático e com exames de bioquímica normais.

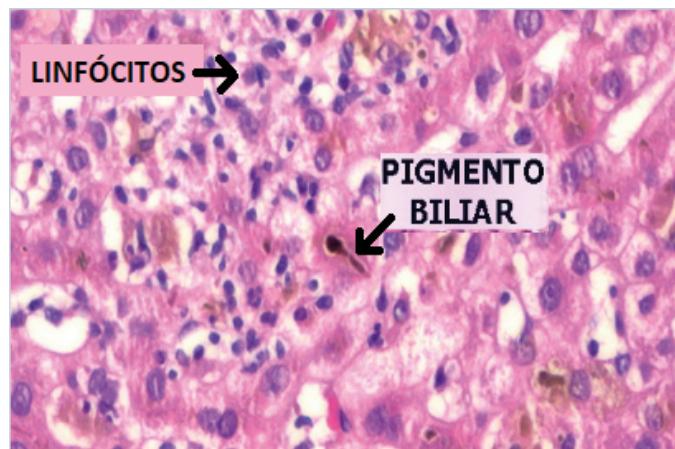


Figura 1: Biópsia hepática. Coloração hematoxilina e eosina.

Foto cedida pela Dra. Laura Cardoso Vasconcelos.

## DISCUSSÃO

Apresentamos um caso de lesão hepática induzida por droga após uso do anabolizante estanozolol e de AINE.

Os anabolizantes podem causar injúria hepática por agressão hepatocelular, colestase, peliose hepática ou pela formação de tumores<sup>9</sup>. O dano hepatocelular geralmente é autolimitado, com aumento não maior que 2 a 3 vezes das enzimas hepáticas, nem sempre exigindo a suspensão da droga<sup>10</sup>. A colestase hepática aguda pelo estanozolol ocorre em cerca de 1% dos usuários. Em geral, ela acontece em um a quatro meses após o início do anabolizante, mas pode ser deflagrada até 24 meses após o início dele ou mesmo após desmame da droga. A peliose hepática e a formação de tumores estão associados ao uso crônico da droga<sup>11</sup>.

A hepatotoxicidade causada por AINES geralmente é do tipo hepatocelular por idiossincrasia. A elevação das transaminases tem sido reportada em até 15% dos pacientes em uso crônico de diclofenaco, mas um aumento maior que três vezes o limite superior da normalidade foi descrito em apenas 2 a 4%. Icterícia por diclofenaco é muito rara, ocorrendo em 1 a 5 pessoas para cada 10.000 exposições. O tempo para início dos sintomas pode ser de uma semana até um ano, mas geralmente é entre 2 e 6 meses. Pode haver rápida recorrência da lesão hepática em uma nova exposição, mesmo anos após a primeira, o que pode ser explicado pelo componente imunoalergênico na injúria pelo diclofenaco<sup>12</sup>.

O paciente iniciou os sintomas de náusea e dor abdominal duas semanas após o término do anabolizante, período esse em

que estava usando o anti-inflamatório diclofenaco. O quadro de colestase surgiu uma semana após o início dos sintomas, isto é, três semanas após o término do anabolizante. Chegou a ter transaminases nove vezes o valor de referência, o que pode ter ocorrido pela associação das drogas, uma vez que não é característica de nenhuma individualmente. O paciente não desenvolveu disfunção hepática ou renal, o que já é descrito na literatura com essas drogas<sup>13</sup>.

A gravidade dos casos de LHID pode ser dividida em leve, moderada, grave e fatal ou com necessidade de transplante, de acordo com o "International DILI Expert Working Group". O paciente em questão se enquadra na classificação de moderada gravidade (Tabela 1)<sup>4</sup>.

Tabela 1: Classificação de gravidade da LHID.

Leve	ALT $\geq$ 5 OU FAL $\geq$ 2 E BiLT < 2x LSN
Moderado	ALT $\geq$ 5 OU FAL $\geq$ 2 E BiLT $\geq$ 2x LSN OU hepatite sintomática
Grave	ALT $\geq$ 5 OU FAL $\geq$ 2 E BiLT $\geq$ 2x LSN OU hepatite sintomática E 1 dos abaixo: Fatal/Transplante Ascite e/ou encefalopatia, duração da doença < 26 semanas, sem cirrose.
Fatal/Transplante	Outra falência orgânica pela LHID.
Fatal/Transplante	Óbito ou transplante hepático

Fonte: International DILI Expert Working Group<sup>4</sup>.

Para determinação do tipo de injúria, foi calculado o "fator R": hepatocelular (R>5), colestática (R<2) ou mista (R 2-5). Ele consiste na divisão da alanina aminotransferase (ALT) pelo valor de referência (VR), sobre a fosfatase alcalina (FAL) pelo valor de referência desta: (ALT/ VR)  $\div$  (FAL/ VR). Como não possuímos o valor de fosfatase alcalina à admissão, o "fator R" foi calculado mais tarde, resultando no valor de 3, configurando injúria mista.

O escore de causalidade, Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM), para injúria hepática mista, foi de 4 pontos, com resultado de "possível" lesão hepática induzida por droga. Houve a limitação de não ter sido possível excluir outras causas virais, como Citomegalovírus, Epstein Barr, Herpes Simples, Hepatite E. O RUCAM considera o tempo de início da droga até a alteração hepática, o curso da FAL, os fatores de risco, o uso concomitante de outra droga, a exclusão de outros diagnósticos diferenciais, o potencial hepatotóxico da droga, a resposta à re-exposição 14.

O escore de hepatite autoimune antes da biópsia hepática foi de 6, após perda de 4 pontos pela associação de drogas hepatotóxicas.

O paciente mantinha bilirrubina em ascensão e estava muito sintomático mesmo após dois meses desde a suspensão do anabolizante. A fosfatase alcalina ainda estava acima do LSN e a manutenção de níveis altos de bilirrubina e FAL após 30 a 60 dias do diagnóstico de LHID pode predizer desfecho para cronicidade<sup>15</sup>. Assim, havia um maior risco de evolução para cronicidade, bem como a possibilidade de hepatite autoimune – like, uma vez que o paciente possuía FAN positivo e as transaminases haviam demonstrado queda inicial, porém vinham em nova curva ascendente. Por esses motivos, optamos por iniciar corticoterapia.

É possível que ele tivesse tido melhora do quadro a despeito do corticoide, uma vez que a colestase por anabolizante pode durar meses, no entanto, acreditamos que reduziu o tempo da doença, bem como foi fundamental para o quadro sintomático do paciente.

A biópsia hepática está indicada quando há dúvida sobre o diagnóstico de LHID, para diferenciar hepatite autoimune – like de hepatite autoimune idiopática que foi deflagrada por droga, para avaliar casos crônicos e para apresentações agudas atípicas<sup>3</sup>.

Em um estudo com 35 casos de LHID e 28 casos de hepatite autoimune, a inflamação portal e a colestase hepatocelular eram indicativos de LHID, enquanto plasmócitos intra-acinares, rosetas e emperipolese favorecia o diagnóstico de hepatite autoimune<sup>16</sup>.

Estudos mostram que a elevação das aminotransferases em conjunto com colestase aumenta o risco de desfecho desfavorável<sup>3</sup>. No nosso paciente, a biópsia hepática foi indicada por ter FAN positivo, pela manutenção de altos níveis de transaminases (oito vezes o LSN), e pelas bilirrubinas e enzimas canaliculares ainda estarem elevadas, a despeito do uso de corticoide. O histopatológico evidenciou hepatite colestática, porém não foi conclusivo para hepatite autoimune, uma vez que não havia predomínio linfoplasmocitário, hepatite de interface ou rosetas de hepatócitos, tampouco foi conclusivo para LHID, uma vez que não foram encontrados eosinófilos, os quais aumentariam as chances desta afecção.

Foram obtidos apenas oito espaços-porta, o que tecnicamente não é o ideal, e já estava em vigência de corticoide por quase um mês, o que pode ter dificultado a avaliação do infiltrado de linfócitos e eosinófilos.

Alguns estudos mostraram que em pacientes com o diagnóstico de hepatite autoimune, 2-9% foram deflagrados por droga e de todos os pacientes com LHID, 9% são hepatite autoimune droga-induzida<sup>17</sup>.

Quando há a remissão bioquímica e melhora clínica, deve-se iniciar o desmame do corticoide. Se o paciente tiver hepatite

autoimune idiopática, estudos mostram que em 63% das vezes ele terá recidiva em 1 ano e 75% em 5 anos<sup>3</sup>.

Apresentamos o caso de um paciente com LHID mista com provável modulação imunológica após uso combinado de drogas com agressão hepática. A diferenciação entre hepatite autoimune-like e hepatite autoimune idiopática deflagrada pela droga continua sendo um desafio diagnóstico, que muitas vezes apenas se confirmará após a suspensão da corticoterapia e a recidiva da doença autoimune.

Avento-se com o caso exposto a possibilidade de uso do corticoide em pacientes com quadro arrastado, mantendo elevação de bilirrubinas e enzimas hepáticas uma vez que pode predizer cronicidade. Acreditamos que a corticoterapia possa reduzir o tempo de doença e melhorar mais rapidamente os sintomas. Mais estudos são necessários para determinar se essa impressão pode ser extrapolada a todos os pacientes com hepatotoxicidade de curso prolongado.

## REFERÊNCIAS

1. Marrone G, Vaccaro FG, Biolato M, Miele L, Liguori A, Araneo C, Ponziani FR, Mores N, Gasbarrini A, Grieco A. Drug-induced liver injury 2017: the diagnosis is not easy but always to keep in mind, European Review for Medical and Pharmacological Sciences; 2017 Mar;21(1 Suppl):122-134.
2. Suk K.T, Kim D.J., Drug-induced liver injury: present and future. Clin Mol Hepatol. 2012 Sep. 18(3):249-257.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol (2019).
4. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. Clin Pharmacol Ther 2011;89:806–815.
5. Díaz-García JD, Córdova-Gallardob J, Torres-Viloriaa A, Estrada-Hernández R, Torre-Delgadillo A. Lesión hepática inducida por fármacos secundaria al uso de esteroides anabólicos. Revista de Gastroenterología de México. 2019.
6. Cabb, E, Baltara S, Powers DW, Mohan K, Martinez A, Pitts E. The Diagnosis and Manifestations of Liver Injury Secondary to Off-Label Androgenic Anabolic Steroid Use. Case Rep Gastroenterol 2016;10:499–505.
7. Noureddin N, Kaplowitz N. Overview of mechanisms of drug-induced liver injury (DILI) and key challenges in DILI research. In: Will Y, Chen M, editors. Drug-induced liver toxicity. methods in pharmacology and toxicology. Humana Press; 2018. p. 3–18.
8. Yuan L, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver injury. Clin Liver Dis 2013;17:507–518.
9. Chitturi S, Farrell GC. Adverse effects of hormones and hormone antagonists on the liver. In, Kaplowitz N, DeLeve LD, eds. Drug-induced liver disease. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2013, p. 610.
10. Stepien PM, Reczki K, Wieczorek A, Zarebska-Michaluk D, Pabjan P, Król T, Kryczka W. Severe intrahepatic cholestasis and liver failure after stanozolol usage – case report and review of the literature, Clin Exp Hepatol. 2015 May;1(1):30-33.
11. U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, U.S. Department of Health & Human Services, LIVERTOX. Disponível em: <http://livertox.nih.gov/>. Procurar por “Androgenic steroids”. Último acesso em 27 de fevereiro de 2020.
12. U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, U.S. Department of Health & Human Services, LIVERTOX. Disponível em: <http://livertox.nih.gov/>. Procurar por “Diclofenac”. Último acesso em 27 de fevereiro de 2020.
13. Almukhtar SE, Abbas AA, Muhealdeen DN, Hughson MD. Acute kidney injury associated with androgenic steroids and nutritional supplements in bodybuilders. Clin Kidney J. 2015 Aug; 8(4): 415–419.
14. Dana G, Teschke R, RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update, Int J Mol Sci. 2016 Jan; 17(1): 14. Published online 2015 Dec 24.

15. Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, End P, Benesic A, Gerbes AL, Aithal GP. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. *GUT*, 2017 Jun;66(6):1154-1164.
16. Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, Miquel R, Smyrk TC, Andrade RJ, et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis vs. drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011;54:931–939.
17. Kaliyaperumal K, Grove JI, Delahay RM, Griffiths WJH, Duckworth A, Aithal GP. Pharmacogenomics of drug-induced liver injury (DILI): molecular biology to clinical applications. *J Hepatol* 2018;69:948–957.