

HEPATITA LA KETOCONAZOL – CAUZĂ RARĂ DE DECOMPENSARE PARENCHIMATOASĂ LA UN PACIENT CIROTIC

Adriana Teiușanu¹, Ioan Mihai Greceanu¹,
Mircea Diculescu^{1,2}

1. *Clinica de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Spitalul
Universitar de Urgență Elias*

2. *Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie, Institutul Clinic Fundeni*

REZUMAT

Hepatita medicamentoasă este o entitate rară, cu o incidență variind între 1 și 10 cazuri la 100.000 de persoane. Se poate manifesta sub orice formă: acută, cronică, colestatică, granulomatoasă, steatozică sau de overlap. Mecanismele prin care diverse medicamente determină afectare hepatică sunt doză-dependente (predictibile) și doză-independente (idiosincrazice).

Factorii de risc pentru hepatotoxicitatea legată de doză sunt doza administrată, nivelul seric și durata de administrare. Pentru hepatotoxicitatea idiosincrazică au importanță factorii legați de gazdă: vârsta, sexul, factorii genetici, istoricul pozitiv de hepatotoxicitate medicamentoasă, expunerea concomitentă la alți agenți hepatotoci, alcoolul, statusul nutrițional, boala hepatică preexistentă, alte comorbidități.

Ketoconazolul se asociază cu creșterea enzimelor serice la 5-17% din pacienții tratați și cu hepatită simptomatică la 7-9/100.000 de indivizi expuși. Mecanismul de producere este idiosincrazic. Factorii de risc sunt genul feminin, vârsta avansată, expunerea prelungită, după apariția primelor manifestări clinice, boala hepatică preexistentă, infecția VHC.

Debutul este la 6-12 săptămâni de la inițierea terapiei. Manifestările clinice sunt constante, dominând icterul. Biologic apare coleastăz ± hepatocitoliză. Icterul se remite în aproximativ 12 săptămâni.

Tratamentul constă în întreruperea administrării drogului, tratament suportiv și simptomatic. În caz de hepatită acută fulminantă transplantul hepatic trebuie luat în considerare.

Acidul ursodezoxicolic poate fi administrat în pattern-ul colestatic și în prurit.

Glucocorticoizii au efecte controversate, dar câteva studii au arătat eficacitatea lor în tratamentul hepatitei la ketokonazol, diclofenac sau alopurinol. Ei sunt de ales în cazul formelor atipice sau refractare, cu manifestări vasculitice.

Tratamentul suportiv constă în reechilibrare hidroelectrolitică, corectarea anemiei, insuficienței hepatice sau renale precipitate de hepatotoxic.

ABSTRACT

Drug induced hepatitis is a rare condition, the incidence of different types of drug-induced liver disease is in the order of 1 per 10000 to 1 per 100000 persons exposed. Hepatic drug reactions mimic all known liver disease: acute, chronic, cholestatic, granulomatous, steatohepatitis or overlap. Drugs are divided into dose-dependent (predictable) and dose-independent (unpredictable) hepatotoxins.

Risk factors for dose-dependent hepatotoxicity are dose, serum level and duration of intake. For idiosyncratic drugs host determinants such as age, gender, genetic factors, concomitant exposure to other factors, previous history of adverse drug reactions, alcohol, nutritional status, preexisting liver disease and concomitant disease are more relevant.

Ketokonazole is associated with raised liver enzymes in 5 to 17% of treated patients. Symptomatic hepatitis occurs in 7 to 9 per 100000 exposed individuals. Mechanism is idiosyncratic. Risk factors are increasing age, female gender, exposure after the symptoms, preexisting liver disease and infection HCV.

The onset is 6 to 12 weeks after starting ketokonazole. Patients present with jaundice or symptoms of hepatitis. Liver tests are hepatocellular or mixed, but cholestasis may occur. Resolution of jaundice is usual within 12 weeks.

Management of liver disease is symptomatic and supportive, after the drug interruption. Transplantation is indicated in most severe cases.

Ursodeoxycholic acid may be used in cholestasis and jaundice. Glucocorticoids have no certain role, few studies showed benefits in hepatitis after ketokonazole, diclofenac or alopurinol. They are to be used in vasculitic, atypical forms.

Supportive treatment includes correction of anemia, renal or hepatic failure.

PREZENTAREA CAZULUI CLINIC

Pacientul B. G., de 70 de ani, din mediul urban, a fost internat în 04.2003 în Clinica de Gastroenterologie a Spitalului Universitar de Urgență Elias pentru icter sclerotegetmentar, astenie fizică marcată, insomnie, confuzie și inapetență severă. Pacientul era consumator cronic de etanol, cu-

noscut din 1998 cu boală cronică de ficat și din 2002 cu ciroză hepatică de etiologie virală C (diagnostic histologic). Avea o hipertensiune arterială esențială ușoară controlată terapeutic. Antecedentele heredocolaterale erau ne semnificative.

Pacientul, având ciroză hepatică compensată și fiind tratat cu Neocristepin pentru hipertensiune (recomandat din ambulator), a prezentat cu 2 luni

anterior internării o erupție cu aspect de dermatomicoză la nivelul antebrăului drept pentru care a beneficiat de diverse tratamente locale fără rezultat.

Cu 2 săptămâni înaintea internării s-a instituit tratament sistemic cu Ketoconazol 200mg/, timp de 5 zile, tratament local antimicotic și steroidian, antihistaminice orale (Claritin, Clorfeniramin). În cursul tratamentului apare somnolența și inapetența (bolnavul nu se alimentează 2 săptămâni), apoi se instalează insomnia și astenia marcată.

Examenul clinic efectuat la internare decelează un pacient icteric, cu o stare generală mediocră, conștient dar greu cooperant, supraponderal, astenic, afirmativ cu dureri musculare difuze și insomnie. Abdomenul era mărit de volum prin meteorism și adipozitate, cu hepatomegalie regulată, fermă la 2-3cm sub rebord, nedureroasă, fără mase palpabile sau lichid de ascită. Examenul celorlalte aparate și sisteme nu a evidențiat elemente patologice.

Din punct de vedere biologic prezenta sindrom hepatocitolitic (4 x N), hepatopriv (colesterol = 91mg/dl, activitate protrombinică = 85%), sindrom de insuficiență hepatocelulară (bil totală = 5,3mg/dl, bil directă = 2,6mg/dl, bil indirectă = 2,7mg/dl), hipopotasemie (K = 2,9mEq/l), trombocitopenie (46000/mm³).

Ecografia abdominală a pus în evidență un ficat cu dimensiuni discret mărite ale ambilor lobi, cu ecostructură neomogenă, micronodulară, fără formațiuni nodulare în ficat, fără căi biliare intrahepatice destinse, fără hipertensiune portală sau splenomegalie. Colecistul, pancreasul, ambii rinichi ecografic normali.

Radiografia pulmonară nu a evidențiat leziuni evolutive pleuropulmonare.

Endoscopia digestivă superioară a pus în evidență mucoasa gastrică la nivel antral cu aspect congestiv. Nu a evidențiat varice esofagiene.

Diagnosticul de etapă a fost ciroză hepatică de etiologie virală C decompensată parenchimatous.

Diagnosticul diferențial al cauzelor de decompensare a unei ciroze hepatice cuprinde:

1. infecția virală B (posibilă, dar nu este susținută de hepatocitoliza de 3-4 ori valorile normale)
2. hepatita etanolică (dar, anamnesticele pacientului nu a mai consumat alcool din 2002, iar valorile normale ale GGT susțin acest lucru)
3. hemoragie, cel mai frecvent digestivă (infirmitate de absența anemiei, de endoscopia fără varice și fără leziuni potențial sângerânde și de anamneză)

4. au fost luate în discuție alte infecții decât cea cu VHB, inclusiv infecția urinară, dar nu avea febră, leucocitoză, sindrom inflamator, iar urocultura a fost negativă, respiratorie, dar fără tuse, febră, sindrom inflamator sau modificări radiologice sau enterale, infirmată de absența sindromului coprologic.
5. tratament diuretic intempestiv, posibil, dar pacientul nu avusese edeme sau ascită, nu luase diuretice (Spironolactonă sau Furosemid), cu excepția unei tablete de Neocristepin la 2 zile
6. cauze mai rare, toxice hepatice

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Medicamentele care pot determina hepatită toxică sunt clasificate în funcție de mecanismul de acțiune în:

- dependente de doză, necesită metabolizare în compuși toxici ce interferă cu procesele intracelulare mitocondriale și de metabolism al bilirubinei. Injuria hepatocitară apare după o perioadă de latență de câteva ore și se caracterizează prin necroză parcellară și steatoză microveziculară.

Din această categorie fac parte paracetamolul, vitamina A, metotrexat, citostaticele, valproatul, acidul nicotinic, antiretroviralele (didanosine), fierul, cuprul.

- mecanism imunoalergic, dovedit de următoarele aspecte:
 - debut mai rapid al simptomatologiei după administrări repetate
 - infiltrate inflamatorii cu eozinofile
 - febra, rash-ul, adenopatiile și afectarea altor organe

Exemple de medicamente sunt: nitrofurantoin, metildopa, fenitoin, barbiturice, sulfonamide, sulfasalazina, tetraciclina, disulfiram, beta blocante, calciu blocante, blocante H₂

- mecanismul idiosincrazic se referă la susceptibilitatea unor indivizi de a dezvolta hepatotoxicitate la medicamente care, la doze uzuale, sunt considerate sigure („safe“). Această susceptibilitate poate fi genetică sau dobândită și vizează metabolismul drogului, secreția canaliculară, defecte mitocondriale sau de apoptoză.

Exemple de astfel de medicamente: ketoconazol, fluconazol, izoniazida, rifampicina, pirazinamida, rosiglitazona, troglitazona.

Excluzând cauzele frecvente de decompensare a unei afecțiuni cronice hepatice și având în vedere consumul de ketoconazol, diagnosticul este de hepatită toxică la ketoconazol grefată pe ciroză hepatică virală C, manifestată clinic prin icter, encefalopatie, biologic prin citoliză, sindrom hepatopriv (hipocolesterolemie, hipoprotrombinemie), asociate cu trombocitopenie și hipopotasemie, fenomene ce pot fi atribuite aceluiași toxic prin diverse mecanisme.

Diagnosticul a fost susținut de anamneză și de reversibilitatea manifestărilor la oprirea tratamentului în aproximativ 2 săptămâni.

Ketoconazolul exercită mai multe tipuri de efecte, predominant hepatice.

Este asociat cu creșterea enzimelor hepatice la 5-17% din pacienții tratați. Hepatita la ketoconazol poate fi asimptomatică sau simptomatică și apare la 7-9/100.000 de pacienți. Vârsta înaintată și sexul feminin sunt considerați factori de risc.

De asemenea, s-a constatat că hepatita postmedicamentoasă apare mai frecvent la pacienții cu boală cronică de ficat și, dintre aceștia, pre-

dominant la cei cu infecție VHC (60% din hepatitele postmedicamentoase).

Formele de hepatită sunt de obicei moderate, dispărând în mai puțin de 2 luni de la întreruperea tratamentului. Ele se manifestă clinic prin greață, vărsături, prurit, rash, amețeli.

Afectarea hepatică este de tip citolitic, cu creșterea predominant a aminotransferazelor sau colestatic, cu icter și fosfatază alcalină, GGT și bilirubină crescute.

Există și forme fulminante, cu insuficiență hepatică acută.

Rata mortalității este de 3-7%. În cazurile letale se pot decela factori favorizanți:

- întârzierea diagnosticului
- administrarea în continuare a medicamentului hepatotoxic
- tratamente anterioare cu medicamente hepatotoxice.

Clasificarea clinico-patologică a hepatopatiilor drog-induse este cuprinsă în tabelul 1.

Debutul hepatitei la ketoconazol apare de obicei la 6-12 săptămâni de tratament, rar după

Tabelul 1.
Clasificarea clinico-patologică a hepatopatiilor drog-induse

Categoria	Descriere	Exemple
Adaptare	Simptome absente GGT și AT (ALT ↑) Bil ↑	Fenitoină, varfarină
Toxicitate dependentă de doză	Simptome de hepatită Necroză parcellară, bridging ALT > 5xN	Rifampicină Acetaminofen, acid nicotinic
Steatoză acută	Steatoză microveziculară, zonală sau difuză	Valproat, didanozine
Hepatită acută	Simptome de hepatită Necroză în punți, focală sau masivă ALT > 5xN	Ketoconazol, izoniazida, halotan, fenitoin, acebutolol, troglitazona
Hepatita cronică	Peste 3 luni Bridging necroză, fibroză AT↑, autoanticorpi + Granuloame	Diclofenac, minocilimă, nitrofurantoin
Hepatită granulomatoasă	ALT; GGT; FA ↑ Absența inflamației AT>2xN	Alopurinol, carbamazepină, hidralazină, chinidină Contraceptive, androgeni
Colestază fără hepatită	Colestază și infiltrat inflamator ALT și FA↑	Eritromicină, amoxicilină/clavulanat, antidepressive triciclice Clorpromazin
Hepatită colestatică	Hepatită colestatică și laziuni de ducte biliare Colestază > 3 luni	Clorpromazin, biseptol Amiodaronă
Colestază și afectare de ducte biliare Colestază cronică Steatohepatită	Steatoză, necroză focală, fibroză, hipertensiune portală Boală venoocluzivă Hipertensiune portală	Azatioprină, mitomicină Vitamina A, metotrexat, azatioprină Contraceptive orale Contraceptive orale Contraceptive orale Contraceptive orale Arsenic, clorura de vinil
Afectări vasculare	Dilatații ale sinusoidelor Hiperplazie focală nodulară Adenoame hepatice Hemangioame	
Tumori	Hepatocarcinom Angiosarcom	

încetarea administrării (luni). Datorită mecanismului idiosincrazic implicat, nu există legătură cu doza administrată. Dozele obișnuite pot determina simptomele descrise. Dozele mari, 400-1600 mg/zi, se folosesc în tratamentul cancerului de prostată și pot determina hipertensiune severă ca urmare a creșterii nivelurilor de hormoni steroidieni și retenției hidrosaline.

Alte efecte ale ketoconazolului, în afara celor hepatice sunt:

1. *efecte gastrointestinale (nespecific)*

- greață, vărsături, dureri abdominale, constipație
- efectele par legate de doză și sunt diminuate în cazul administrării medicamentului la masă

2. *efecte endocrine*

a. scade sinteza hormonilor steroidieni prin inhibarea citocromului P450

- scade concentrația testosteronului
- crește raportul estradiol/testosteron
- explică ginecomastia

b. scade sinteza de cortizol prin inhibarea citocromului P450

- c. scade răspunsul adrenocortical la ACTH
- d. scade cortizolul liber urinar
- e. scade cortizolul seric

Ketoconazolul determină rar insuficiență adrenocorticală, dar administrarea lui necesită prudență în cazul pacienților care suferă intervenții chirurgicale, traumatisme, arsuri.

3. *efecte metabolice*

- hipoglicemie

4. *anemie hemolitică Ig G mediată*

5. *trombocitopenie*

6. *hipertensiune și retenție de fluide prin:*

- creșterea deoxicorticosteronului
- creșterea corticosteronului
- creșterea 11-deoxicortizolului

Înainte începerii tratamentului cu un medicament potențial hepatotoxic sunt necesare câteva măsuri:

- anamneza atentă
- dozarea transaminazelor
- atenționarea pacientului asupra necesității de a întrerupe tratamentul și de a anunța medicul în caz de apariție a febrei, prurit, astenie, dureri abdominale, greață, vărsături, urini hiperchrome, scaune hipocolice, icter.

În timpul tratamentului este necesară monitorizarea transaminazelor și fosfatazei alcaline.

Tratamentul hepatitei toxice la ketoconazol:

Cu excepția hepatotoxicității la acetaminofen (paracetamol), nu există tratament eficace dovedit

în hepatita toxică postmedicamentoasă. De aceea se pune accentul pe prevenție, detecția precoce a bolii hepatice cronice și pe retragerea precoce a drogului la primele semne de hepatotoxicitate.

Majoritatea drogurilor acționând prin mecanism idiosincrazic, afectarea hepatică apare rar și ar putea fi evitată prin descurajarea automedicației, cunoașterea de către pacient a reacțiilor adverse și comunicarea deschisă medic-pacient.

Diagnosticul precoce poate fi uneori salvator, pacientul trebuie sfătuit să raporteze cu promptitudine orice simptome nou apărute.

Următorul pas este întreruperea administrării drogului.

Managementul hepatitei toxice postmedicamentoase și a colestazei toxice constă în tratament suportiv și simptomatic. În caz de hepatită acută fulminantă transplantul hepatic trebuie luat în considerare.

Acidul ursodezoxicolic poate fi administrat în pattern-ul colestatic și în prurit.

Glucocorticoizii au efecte controversate, dar câteva studii au arătat eficacitatea lor în tratamentul hepatitei la ketoconazol, diclofenac sau alopurinol. Ei sunt de ales în cazul formelor atipice sau refractare, cu manifestări vasculitice.

Tratamentul suportiv constă în reechilibrare hidroelectrolitică, corectarea anemiei, insuficienței hepatice sau renale precipitate de hepatotoxic.

În cazul nostru au fost administrate parenteral 20mEq/kg/zi de potasiu. Pacientul având pierderi de aproximativ 30mEq/l cu aport alimentar nesemnificativ (era inapetent), s-a suplimentat cu KCl oral 2g/zi. În aceste condiții și reluând alimentația, potasemia s-a normalizat, valorile în dinamică fiind 2,5→2,4→2,6→2,9→3,5mg/dl.

Evoluția pacientului a fost favorabilă sub tratament, cu diminuarea asteniei, icterului, revenirea apetitului, scăderea citolizei, AST=199→135U/l, ALT=156→96U/l și bilirubinemiei 5,3→2,5mg/dl.

Particularitățile cazului **sunt următoarele:**

- sexul masculin
- asocierea hipopotasemiei datorată pierderilor renale crescute (prin mecanismele hormonale enumerate), pacientul neavând o patologie renală asociată și lipsei de aport alimentar consecutivă inapetenței
- asocierea encefalopatiei cu amoniemie normală, favorizată de hipopotasemie
- debutul precoce, la doar 5 zile de la inițierea tratamentului, explicat de prezența cirozei hepatice, de infecția cu VHC, de asocierea antihistaminicelor și de tratamentul diuretic.

BIBLIOGRAFIE

1. **Trauner M, Meier PJ, Boyer JL** – Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 339:1217, 1998.
2. **Huang L, Smit JW, Meijer DK, et al.** – Mrp2 is essential for estradiol-17beta(beta-D-glucuronide)-induced cholestasis in rats. *Hepatology* 32:66, 2000
3. **Mackay IR** – The immunological mediation of drug reactions affecting the liver. In Farrel GC (ed): *Drug-induced Liver Disease*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994, p 61.
4. **Zimmerman HJ** – Hepatotoxicity. *The Adverse Effects of Drugs and other Chemicals on the Liver*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 1999.
5. **Lewis HJ, Zimmerman HJ, Benson GD, et al.** – Hepatic injury associated with ketoconazole therapy. Analysis of 33 cases. *Gastroenterology* 86:503, 1984.
6. **Lake Bakaar G, Sherlock S** – Hepatic reactions associated with ketoconazole in the United Kingdom. *Br Med J* 294:419, 1987
7. **Chien RN, Yang LJ** – Hepatic injury during ketoconazole therapy in patients with onychomycosis: A controlled cohort study. *Hepatology* 25:103, 1997.
8. **Laurent-Puig P, Dussaix E, de Paillete, et al.** – Prevalence of hepatitis C RNA in suspected drug-induced liver diseases. *Hepatology* 19:487, 1993.
9. **Findor JA, Sorda JA, Igartua EB** – Ketoconazole-induced liver damage. *Medicina* 58:277, 1998.
10. **Sleisenger and Fordtran's**, *Gastrointestinal and Liver disease*, 7th Edition, 2002.
11. **Farrell GC** – *Drug-induced Liver Disease*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994.