

## RELATO DE CASO



## HIPERPLASIA NODULAR FOCAL DO FÍGADO OBSERVADA NUM PACIENTE SUBMETIDO À TERAPÊUTICA PROLONGADA COM KETOCONAZOL

Marcel Cerqueira Cesar Machado, José Jukemura,  
Telesforo Bacchella, Katia Ramos Moreira Leite,  
Marcel Autran Cesar Machado, Omar Reda El Hayek e  
Henrique Walter Pinotti

RHCFA/2376

MACHADO, M. C. C. e col. — Hiperplasia nodular focal do fígado observada num paciente submetido à terapêutica prolongada com ketoconazol. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo* 45(3) 132-134, 1990.

**RESUMO:** Os autores apresentam o caso de um paciente do sexo masculino com hiperplasia nodular focal do fígado e história de uso prolongado de ketoconazol, sem nenhum tratamento prévio com estrógenos ou andrógenos de qualquer espécie, e sem nenhuma causa aparente de hiperestrogenismo.

Sugerimos, neste trabalho, uma associação etiopatogênica entre o uso prolongado de ketoconazol e a hiperplasia nodular focal do fígado, visto que esta droga pode levar a uma inibição da esteroidogênese e aumento da relação estrógeno/testosterona (E/T), que apresenta importante papel na patogênese de vários tumores hepáticos.

**UNITERMOS:** Ketoconazol. Hiperplasia nodular focal do fígado. Tumores hepáticos.

Ketoconazol é um agente antifúngico de administração oral muito utilizado atualmente na prática médica, especialmente no tratamento de micoses superficiais e profundas.

Vários trabalhos já relataram o aparecimento de efeitos antiandrogênicos durante terapêutica com ketoconazol, com o ginecomastia, oligospermia, diminuição da libido e impotência entre outros<sup>11, 12</sup>. Estudos "in vivo" relataram uma diminuição nos níveis plasmáticos de testosterona com o uso desta droga, efeito este dose e tempo dependente<sup>11, 13</sup>. O efeito sobre os níveis de estradiol foi variável, contudo a relação Estradiol/Testosterona (E/T) manteve-se persistentemente elevada, sendo uma provável explicação para os efeitos antiandrogênicos do ketoconazol<sup>11</sup>.

Há um grande número de casos descritos de hiperplasia nodular focal do fígado nos quais se demonstra uma relação aparente-

mente direta entre este tumor e o uso de estrógenos em altas doses ou contraceptivos orais por tempo prolongado<sup>1, 5, 10, 15, 17</sup>.

Neste trabalho, apresentamos o caso de um paciente do sexo masculino com hiperplasia nodular focal do fígado e história de uso prolongado de ketoconazol, sem nenhum tratamento prévio com estrógenos ou andrógenos de qualquer espécie, e sem nenhuma causa aparente de hiperestrogenismo.

O objetivo deste estudo é tentar estabelecer uma possível associação entre o uso de ketoconazol e o aparecimento de hiperplasia nodular focal do fígado.

### DESCRIÇÃO DO CASO

I. R., sexo masculino, 44 anos, com história de dor epigástrica há

um ano e meio com piora à alimentação, sem intolerância alimentar, sem emagrecimento e sem nenhum antecedente mórbido importante. Não foi encontrado nenhum dado importante no exame físico, apenas a presença de um fígado palpável no rebordo costal direito sem alterações à palpação.

Foram realizados vários exames laboratoriais e radiológicos e verificou-se presença de litíase vesicular através de ultra-sonografia abdominal. Foi então internado com diagnóstico de colecistite crônica calculosa para ser submetido a uma colecistectomia e exploração das vias biliares com todos os exames laboratoriais pré-operatórios normais.

Durante a cirurgia foi achado um tumor de cerca de 5 cm de diâmetro em lobo esquerdo do fígado, tendo sido realizada além da cirurgia originalmente proposta uma hepatectomia segmento-lateral esquerda.

Trabalho realizado na Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O anátomo-patológico mostrou uma área de proliferação hamartomatosa com estruturação constituída por células de parênquima hepático, grande proliferação de ductos biliares e traves irregulares fibrosas delimitando estrutura nodular, mínima reação inflamatória, sem sinais de malignidade, compatível com hiperplasia nodular focal (fig. 1).

Sua história foi revista e constatou-se que o paciente havia feito uso de ketoconazol na posologia de um comprimido de 200 mg por dia por cerca de um ano como tratamento de uma micose, tendo terminado este esquema terapêutico cerca de um ano antes da internação.

O paciente evoluiu bem no pós-operatório imediato e tardio, tendo sido acompanhado através de ultra-sonografias periódicas que não revelaram recidiva da lesão hepática ou qualquer outra alteração.

**DISCUSSÃO**

Vários trabalhos relataram a presença de tumores benignos e malignos do fígado associados ao uso prolongado de contraceptivos orais<sup>5, 6, 7, 10, 15, 17</sup>. No entanto há ainda uma controvérsia na literatura quanto ao papel destas substâncias no desenvolvimento da hiperplasia nodular focal do fígado.

Aldinger e col.<sup>1</sup> relataram um caso de uma paciente que desenvolveu hiperplasia nodular focal do fígado após terapia com altas doses de estrógeno. Scott e col.<sup>7</sup> des-

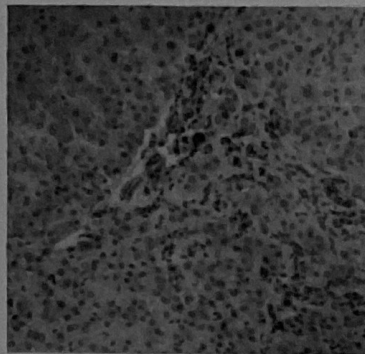


Fig. 1 — Fibrose de aspecto estrelado associado com proliferação ductal — Hematoxina eosina (400 X).

creveram um caso desta afecção que regrediu após interrupção do uso de contraceptivo oral mas que voltou a crescer após uma gravidez subsequente<sup>17</sup>. Ross e col.<sup>15</sup>, descreveram um caso semelhante e sugeriram que este tipo de lesão é hormônio dependente.

Já foi aventada a possibilidade da hiperplasia nodular ser devida a uma resposta hiperplástica do parênquima hepático a uma malformação arterial pré-existente<sup>19</sup>. Esta hipótese não exclui um papel dos estrógenos na patogênese desta anomalia. De fato, já foi demonstrado nestas lesões um número maior de receptores de estrógeno que em tecidos hepáticos normais<sup>14</sup>. Grangé e colaboradores<sup>9</sup> descreveram um caso de um paciente do sexo masculino com adenoma hepático e com altas concentrações de esteróides sexuais endógenos, relacionando o papel dos mesmos na gênese destes tumores.

Vários autores já relataram em seus estudos a ocorrência de lesões hepáticas decorrentes da terapêutica com ketoconazol e a importância de se monitorizar pacientes que fazem uso deste medicamento e de se estudar melhor o mecanismo de ação desta droga<sup>2, 3, 8, 9</sup>.

Sikka e col.<sup>18</sup> demonstraram a inibição da biossíntese de testosterona "in vitro" pelo ketoconazol. Em estudo "in vitro" com células de adrenal de ratos, Eckhoff<sup>4</sup> mostrou a ação inibitória do ketoconazol sobre a esteroidogênese. Pont e col.<sup>11</sup> administraram 600 mg de ketoconazol a voluntários do sexo masculino e mediram as concentrações plasmáticas de testosterona e estradiol total e livre em horários consecutivos e notaram uma elevação significativa na relação E/T. Este fato também foi observado em pacientes submetidos à terapia de longa duração com altas doses de ketoconazol.

Deste modo notamos que o ketoconazol pode levar a uma inibição da esteroidogênese e aumento da relação E/T. Desde que esta alteração hormonal provavelmente representa papel importante na patogenia de vários tumores hepáticos incluindo a hiperplasia nodular, conclui-se que o ketoconazol poderia representar um fator desencadeante deste tipo de alteração hepática. O caso em questão pode representar uma associação etiopatogênica entre ketoconazol e hiperplasia nodular. Na revisão que fizemos da literatura não encontramos nenhum caso em que este tipo de associação tenha sido descrito.

**S U M M A R Y**

RHCFAP/2376

MACHADO, M. C. C. et al. — Focal nodular hyperplasia of the liver observed in a patient submitted to a prolonged ketoconazole therapy. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo* 45(3): 132-134. 1990.  
The authors report on a 44 year

old man presenting focal nodular hyperplasia of the liver associated with prolonged ketoconazole therapy in the absence of known intake of either estrogens or androgens as well as of any factor that could cause hyperproduction of estrogens. It seems possible the exist-

tence of an etiopathogenic relationship between prolonged ketoconazole therapy and focal nodular hyperplasia of the liver since ketoconazole inhibits steroidogenesis and can also increase the estradiol-testosterone ratio (E/T). This hormonal alteration is

known to play an important role in the pathogenesis of several he-

patic neoplasms, including focal nodular hyperplasia.

**DESCRIPTORS: Ketoconazole. Focal nodular hyperplasia of the liver. Liver neoplasms.**

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALDINGER, K.; BEN-MENACHEM, Y. & WHALEN, G. — Focal nodular hyperplasia of the liver associated with high-dosage estrogens. *Arch. Intern. Med.*, 137: 357, 1977.
2. BENSON, G. D.; ANDERSON, P. K.; COMBES, B. & ISHAK, K. G. — Prolonged jaundice following ketoconazole-induced hepatic injury. *Dig. Dis. and Sci.*, 33: 240, 1988.
3. DELPRE, G. & KADISH, U. — Ketoconazole and the liver: further consideration. *Gastroenterology*, 87: 985, 1984.
4. ECKHOFF, C.; OELKERS, W. & BAHR, V. — Effects of two oral antimycotics, ketoconazole and fluconazole, upon steroidogenesis in rat adrenal cells in vitro. *J. steroid Biochem.*, 31: 819, 1988.
5. GRANGE, J. D.; GUECHOT, J.; LEGENDRE, C.; GIBOUDEAU, J.; DARNIS, F. & PCUPON, R. — Liver adenoma and focal nodular hyperplasia in a man with high endogenous sex steroids. *Gastroenterology*, 93: 1409, 1987.
6. KERLIN, P.; DAVIS, G. L.; MCGILL, D. B.; WEILAND, L. H.; ADSON, M. A. & SHEEDY II, P. F. — Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: Clinical, pathologic and radiologic features. *Gastroenterology*, 84: 994, 1983.
7. KLATSIN, G. — Hepatic tumors' possible relationship to use of oral contraceptives. *Gastroenterology*, 73: 386, 1977.
8. LAKE-BAKAAR, G.; SCHEUER, P. J. & SHERLOCK, S. — Hepatic reactions associated with ketoconazole in the United Kingdom. *Brit. med. J.*, 294: 419, 1987.
9. LEWIS, J. H.; ZIMMERMAN, H. J.; BENSON, G. D. & ISHAK, K. G. — Hepatic injury associated with ketoconazole therapy. *Gastroenterology*, 86: 503, 1984.
10. MARKS, W. H.; THOMPSON, N. & APPLEMAN, H. — Failure of hepatic adenomas (HCA) to regress after discontinuance of oral contraceptives. An association with focal nodular hyperplasia (FNH) and uterine leiomyoma. *Ann. Surg.*, 208: 190, 1988.
11. PONT, A.; GOLDMAN, E. S.; SUGAR, A. M.; SIITERI, P. K. & STEVENS, D. A. — Ketoconazole-induced increase in estradiol testosterone ratio. *Arch. Intern. Med.*, 145: 1429, 1985.
12. PONT, A.; GRAYBILL, J. R.; CRAVEN, P. C. — The effect of high dose ketoconazole on adrenal and testicular functions. *Arch. Intern. Med.*, 144: 2150, 1984.
13. PONT, A.; WILLIAMS, P. L.; AZHER, S.; REITZ, R. E.; ROCHRA, C.; SMITH, E. R. & STEVENS, D. A. — Ketoconazole blocks testosterone synthesis. *Arch. Intern. Med.*, 142: 2137, 1982.
14. PORTER, L. E.; ELM, M. S.; VAN THIEL, D. H. & EAGON, P. K. — Hepatic estrogen receptor in human liver disease. *Gastroenterology*, 92: 735, 1987.
15. ROSS, D.; PINA, J.; MIRZA, M.; GALVAN, A. & PONCE, L. — Regression of focal nodular hyperplasia after discontinuation of oral contraceptives. *Ann. Intern. Med.*, 85: 203, 1976.
16. SAUL, S. H.; TITELBAUM, D. S.; GANSLER, T. S.; VARELLO, M.; BURKE, D. R.; ATKINSON, B. F. & ROSATO, E. F. — The fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma. Its association with focal nodular hyperplasia. *Cancer*, 60: 3049, 1987.
17. SCOTT, L. D.; KATZ, A. R.; DUKE, J. H.; COWAN, D. F. & MAKLAND, N. F. — Oral contraceptives, pregnancy and focal nodular hyperplasia of the liver. *J. Amer. med. Ass.*, 251: 1461, 1984.
18. SIKKA, S. C.; SWERDLOFF, R. S. & RAJFER, J. — In Vitro inhibition of testosterone biosynthesis by ketoconazole. *Endocrinology*, 116: 1920, 1985.
19. WANLESS, I. R.; MAWDSLEY, C. & ADAMS, R. — On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology*, 5: 1194, 1985.

Recebido em 14/12/89.