

Hepatite colestática aguda pela flutamida

Flutamide induced acute cholestatic hepatitis

J. Presa*, E. Marcos**; T. Faria***

Resumo

A flutamida é um antiandrogéneo muito utilizado na terapêutica do Carcinoma da próstata, com efeitos laterais conhecidos ao nível hepático. Os autores descrevem o caso de um doente submetido a terapêutica com flutamida, que desenvolve hepatite colestática. A propósito do caso fazem revisão da bibliografia encontrada.

Palavras chave: próstata, colestase, flutamida

Abstract

Flutamide is an antiandrogenic drug used in prostatic cancer therapeutics, with very known hepatic side effects.

The case report a patients treated with flutamide, who developed a cholestatic hepatitis.

Key words: prostate, cholestasis, flutamide

Introdução

Um dos sinais mais evidentes da medicina científica actual são os avanços nos tratamentos das doenças, intimamente ligados ao desenvolvimento de fármacos mais eficazes e selectivos e que também rapidamente são substituídos por outros que habitualmente os superam em potência e especificidade, logo com maior potencial de toxicidade.

A flutamida é um antiandrogéneo oral não esteróide usado no tratamento do cancro avançado da próstata. É frequentemente combinado com agonista dos factores libertadores da hormona luteinizante (LHRH) ou com orquiectomia.¹

A metabolização é principalmente hepática, eliminando-se os metabolitos por via renal.²

*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

**Interna Complementar de Clínica Geral

***Director do Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina do Centro Hospitalar de Vila Real-Peso da Régua

Recebido para publicação a 26.09.2002

Aceite para publicação a 17.08.2004

Caso clínico

Homem de 78 anos, sem antecedentes patológicos, sem hábitos etílicos. Em 9/2/1999 é-lhe diagnosticado adenocarcinoma prostático. Em 3/3/1999 é submetido a ressecção transuretral da próstata e orquiectomia bilateral, tendo, em 8/3/1999, iniciado terapêutica com flutamida na dose de 250 mg/8h.

Três semanas depois de iniciar a flutamida, começa com um quadro de anorexia, náuseas, vômitos, colúria, icterícia, hepatomegalia de 7 cm abaixo do rebordo costal. Restante exame físico sem alterações.

O hemograma apresentava Hg 11,3g/dl; leucócitos e plaquetas normais; Bilirrubina Total 3,9 mg/dl com Bilirrubina Directa 3,2 mg/dl; TGO 400 U/L; TGP 719 U/L; Fosfatase Alcalina 1770 U/L; GGT 648 U/L; Coagulação normal. A ecografia efectuada não revelou alterações, nomeadamente na ecoestrutura hepática e na via biliar. Efectuou biopsia hepática, que mostrou infiltrado inflamatório mononuclear dos espaços porta e também do parênquima, sem necrose parcelar, com algumas células apresentando citoplasma balonizado.

Os marcadores para a Hepatite A, B e C foram negativos, assim como o estudo imunológico. O PSA era de 0,0 ng/ml.

Após a suspensão do fármaco os valores alterados foram progressivamente descendo, apresentando, aos 3 meses, os seguintes valores: TGO 24 U/L; TGP 34 U/L; FA 135 U/L; GGT 82 U/L com bilirrubinas normais.

Na actualidade o doente encontra-se bem, com provas de biologia hepática normalizadas e sem evidencia de recidiva da doença.

Discussão

Neste caso clínico, a icterícia apareceu dias depois de ter iniciado a flutamida, desaparecendo com a suspensão da mesma. Não havia qualquer evidencia radiológica de doença obstrutiva extra-hepática e foram também excluídas outras doenças hepáticas ou com atingimento hepático.

Embora incomum, uma série de efeitos laterais hepáticos estão atribuídos à flutamida, podendo ocorrer entre 0,36 e 8,82 % dos casos.^{3,4}

A lesão hepática costuma manifestar-se várias semanas após o início do tratamento, entre 12 dias a 12 semanas, embora haja casos tardios descritos com 32 semanas.⁵

A toxicidade hepática pode traduzir-se apenas por alterações assintomáticas das transaminases, mas pode originar hepatite tóxica e hepatite colestática.^{3,6,7}

Usualmente as reacções são transitórias, resolvendo com a suspensão do fármaco, embora possam ser severas ou até mesmo fatais, com casos de hepatite fulminante descritos.^{2,3,6,7}

No nosso caso as alterações clínico laboratoriais iniciaram-se precocemente (às 3 semanas), melhorando com a suspensão do fármaco, mas levando muito tempo até à

completa normalização laboratorial.

Ao contrário dos casos descritos na literatura, associados ao análogo da LHRH, sem contudo existir relação,⁸ o nosso caso ocorre após orquiectomia bilateral.

O mecanismo biológico da hepatotoxicidade pela flutamida é desconhecido.⁹ Alguns autores afirmam, que uma das possíveis vias da colestase poderia dever-se a um fenómeno mediado pela testosterona, embora a presença de eosinofilia reportada em vários casos, possa sugerir a existência de fenómenos imunoalérgicos,¹⁰ sem se poder também excluir de modo algum um mecanismo idiosincrático, explicado pela interferência com processos metabólicos celulares ou pela destruição celular por efeito tóxico directo.⁶

Outro dado a favor do mecanismo idiosincrático, é a resolução lenta e arrastada deste tipo de casos,¹¹ tal como se observou no caso presente.

No respeitante aos aspectos histológicos, o nosso doente não apresentava colestase nem necrose hepatocitária marcada, tal como está descrito na literatura, embora não invalide o diagnóstico.¹¹

Apesar de ser baixa a incidência de hepatotoxicidade pela flutamida, recomenda-se algum cuidado no controlo clínico e laboratorial destes doentes, em especial durante os primeiros meses de tratamento, aconselhando a maioria dos autores um controlo analítico antes e depois nas semanas 2, 4, 6 e 8, devendo suspender-se a droga se houver sinais de toxicidade hepática.^{3,12}

Bibliografia

1. Mendoza-Valdes A, Ocampo-del-Carpio O, De-la-Garza J. The treatment of advanced prostatic carcinoma with total androgenic blockade using orchidectomy and flutamide: Experience at National Cancer Institute in Mexico. *Semin Oncol* 1991;18:19-20.
2. Spyros P, Dourakis, Alexandra A, Alexopoulou, Stephanos J, Hadziyanis. Fulminant hepatitis after flutamide treatment. *J Hepatol* 1994; 20: 350-353.
3. Gomez JL, Dupont A, Cusan L, Tremblay M, Suburu R, Lemay M, Labrie F. Incidence of liver toxicity associated with the use of flutamide in prostate cancer patient. *Am J Med* 1992;92:465-470.
4. Crownover RL, Holland J, Chen A, Krieg R, Young BK, Roach M et al. Flutamide-induced liver toxicity including fatal hepatic necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(4):911-915.
5. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Magnani CM, Fontanarosa MC et al. Flutamide in the treatment of hirsutism: long-term clinical effects, endocrine changes and androgen receptor behavior. *Fertil Steril* 1995;64(3):511-517.
6. Moller S, Iversen P, Franzmann MB. Flutamide-induced liver failure. *J Hepatol* 1990;10:346-349.
7. Corkery JC, Bihle W, McCaffrey JA, Whitcomb FF, Levy C, Ellis R. Flutamide-related fulminant hepatic failure. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:364-365.
8. Wysowski DK, Freiman JP, Tourtelot JB, Marshall LH. Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide. *Ann Intern Med* 1993;118(11):860-864.
9. Rosman AS, Frissora-Rodeo C, Marshall AT, Reiter BP, Paronetto F. Cholestatic Hepatitis Following Flutamide. *Dig Dis Sci* 1993;38(9):1756-1759.
10. Hart W, Stricker BH. Flutamide and hepatitis (letter). *Ann Intern Med* 1989;110:943-944.

11. Scheuer PJ, Lefkowitz JH. *Liver Biopsy Interpretation*, 6th Edn. WB Saunders 2000; Ch.9: 142-143.
12. Caballeria E, Aragó JV, Sanchis A. Hepatotoxicidad por flutamida. *Med Clin (Barc)* 1994;102(11):434.