

# CICLOSPORINA A — ALTERNATIVA TERAPÊUTICA NA ARTERITE DE CÉLULAS GIGANTES?

JOÃO SAMPAIO, MARIA JOÃO PAIS, LUÍS LEBRE, ANTÓNIO SOUSA, ANA PAULA MARTINS, JACINTO SIMÕES

Serviço de Medicina e Nefrologia. Hospital de Santa Cruz. Carnaxide

## RESUMO

A ciclosporina A é um imunomodulador com potencialidades terapêuticas nas doenças de causa imunológica. Os autores apresentam dois casos clínicos de Arterite Temporal que foram tratados com este fármaco, nos quais se verificou regressão rápida da sintomatologia e normalização dos indicadores laboratoriais da inflamação entre as seis e as oito semanas de tratamento. Como efeitos secundários da ciclosporina A observou-se moderada elevação dos valores da creatinina sérica e da tensão arterial, que se resolveram com o ajuste da dose do fármaco. Dados os bons resultados obtidos nestes dois doentes, os autores concluem que a ciclosporina A poderá constituir uma alternativa terapêutica válida na Arterite de Células Gigantes e sugerem melhor investigação desta hipótese em estudos controlados com maior número de doentes.

## SUMMARY

### Cyclosporine A — Alternative Therapy for Giant cell Arteritis?

Cyclosporine A (CyA) is an immunomodulator that may treat immune diseases. The authors present two cases of Temporal Arteritis treated with CyA; the two patients improved very quickly and after the first six or eight weeks of treatment there were no clinical or laboratory signs of inflammation. As to adverse effects there was a moderate increase in serum creatinine and arterial pressure levels which were controlled when the CyA dosage was reduced. In view of the good results achieved in these two patients, the authors concluded that CyA may be an alternative therapy for Giant Cell Arteritis and that this hypothesis should be further investigated in a larger group of patients.

## INTRODUÇÃO

A Arterite temporal, descrita por Horton em 1932<sup>1</sup>, é uma panarterite inflamatória que envolve a aorta e os seus ramos de forma multifocal e segmentar, e que atinge em regra doentes de idade superior a 60 anos; histologicamente corresponde a uma arterite granulomatosa de células gigantes e tem especial afinidade para a artéria temporal superficial<sup>2</sup>.

A corticoterapia durante um a dois anos é o tratamento convencional desta vasculite e verifica-se habitualmente rápida melhoria do quadro clínico após o início da terapêutica. No entanto, a ausência de resposta nalguns casos e sobretudo a grande frequência de efeitos secundários dos corticosteróides na maior parte dos doentes justificam a procura de alternativas terapêuticas a estes fármacos.

A utilização de imunomoduladores como a ciclosporina A (CyA) em vasculites e outras doenças sistémicas de determinismo auto-imune tem sido referida em diversos tra-

balhos tanto em associação com os corticosteróides como em monoterapia<sup>3,4</sup>.

Apresentamos dois casos clínicos de Arterite temporal tratados com sucesso com ciclosporina A, nos quais se verificavam contra-indicações relativas para o uso de corticosteróides pela história de úlcera péptica num caso e de osteoporose grave no outro.

## CASO CLÍNICO

**Caso 1** — Doente do sexo masculino de 66 anos, internado em Dezembro de 1987 por cefaleias, febre e emagrecimento. Cerca de 3 meses antes iniciara um quadro de cefaleias por paroxismos; foi medicado com ergotamina e analgésicos com discreta redução na intensidade da dor. O EEG e a TAC craneo-encefálica efectuados nessa data não revelaram alterações.

Dois meses após o início das cefaleias notou febre (37-38 graus C) com astenia e adinamia progressivas e perda

de 5 kg em 3 meses. Nas últimas 3 a 4 semanas antes do internamento apresentava epigastralgias (história de úlcera gástrica diagnosticada 10 anos antes). No exame objectivo só havia a assinalar a temperatura axilar de 37,7 graus C.

Os exames laboratoriais mostravam: anemia normocítica e normocrômica com Hb-10,4g/dl, Leucócitos-6000/mm<sup>3</sup> com 72% de neutrófilos; vs72 mm na 1.ª horas; proteína C reactiva (PCR) positiva; creatinémia-0,7mg/dl; bilirrubina total 3,1 bil, directa-0,19 mg/dl, fosfatase alcalina-109 U/l, transaminases e gama-glutamil transpeptidase com valores normais, proteínas totais 7,1 g/dl com albumina 46% globulinas alfa 1 5,1%; alfa2 13,9% beta 12%; gama 23%; IgG-1830; IgA-237 IgM-130 mg/dl, anticorpos antinucleares negativos. O exame da urina não mostrava elementos anormais ou alterações do sedimento. A radiografia do tórax e o ECG não revelaram anomalias assim como a Ecotomografia hepato-biliar e renal. O exame radiológico do esqueleto mostrou lesões osteodegenerativas, mais acentuadas na coluna cervical e lombar. Na endoscopia alta observava-se intensa inflamação da mucosa do antro gástrico — gastrite (confirmada por biópsia).

Pelas cefaleias e pelo síndrome inflamatório, mesmo na ausência de sinais inflamatórios das artérias temporais, suspeitou-se de Doença de Horton. A angiodinografia carotídea revelou perturbação do fluxo sanguíneo no território da carótida externa esquerda com importante refluxo sistodiastólico. A biópsia da artéria temporal superficial esquerda confirmou a existência de Arterite de células gigantes.

O doente iniciou terapêutica com CyA (8 mg/kg/dia) sendo a dose diária posteriormente ajustada pelos doseamentos bissemanais dos níveis sanguíneos da CyA por RIA monoclonal.

As duas semanas de terapêutica tinham desaparecido a febre as cefaleias e os sinais de colestase, e a VS apresentava o valor de 39 mm. Aos 3 meses de tratamento a Hemoglobina era de 14,8g/dl, a VS de 36 mm e a PCR negativa (quadro 1); aos 6 meses o doente mantinha-se assintomático, com recuperação do peso e a repetição do estudo angiodinográfico mostrava ausência do refluxo sistodiastólico anteriormente detectado.

QUADRO 1 — Evolução do Caso 1

	Inicial	3M	6M	12M	24M
Hemoglobina g/dl	10,4	14,8	13,3	14,0	15,0
VSmm na 1.ª hora	72	36	17	8	6
PCR	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
Creatinina mg/dl	0,7	1,5	1,6	1,4	1,3

Quanto aos efeitos secundários da CyA houve elevação da creatinina para 2,3 mg/dl às 6 semanas de terapêutica com CyA na dose de 5 mg/kg/dia; a dose foi reduzida para 3 mg/kg/dia e a creatinina desceu para 1,4 mg/dl. Os valores tensionais elevaram-se concomitantemente ficando controlados com a prescrição de Diltiazem e redução da dose de CyA.

Aos 16 meses de tratamento suspendeu-se a CyA; nos meses seguintes o doente manteve-se assintomático com 1,3 mg/dl de creatinina e com os indicadores laboratoriais

de inflamação dentro do normal. Um ano após a paragem da terapêutica o doente mantinha-se clinicamente estável.

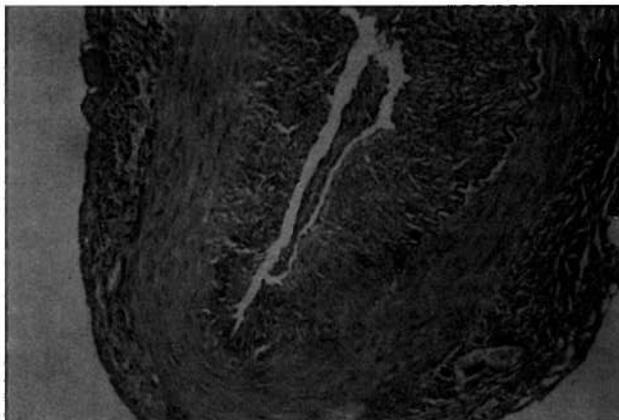


Fig. 1. CASO 1— Secção transversal da artéria temporal onde se observa destruição da lâmina elástica interna e acentuada diminuição do calibre devido a espessamento da íntima.

**Caso 2** — Doente de 77 anos, sexo feminino, com queixas de astenia e adinamia nos dois meses anteriores ao internamento (Setembro 1988) e uma semana antes desta data início de cefaleias pulsáteis de localização parietal, recorrentes, de grande intensidade e surgindo por vezes durante a noite. Não teve outros sinais neurológicos nem febre. Desde há 3-4 anos apresentava dores ósseas generalizadas e algias esporádicas das grandes articulações sem sinais inflamatórios. Hipertensão arterial ligeira diagnosticada 5 anos antes, tratada com dieta hipossalina. Histerectomia e ooforectomia aos 42 anos por útero miomatoso. No exame objectivo havia a valorizar:

TA 180-90 mm de Hg; Artérias temporais superficiais procidentes, de trajecto tortuoso, duras e dolorosas à palpação; na auscultação cardíaca sopro sistólico aórtico grau II/VI irradiando para o pescoço; espessamento das articulações interfalângicas das mãos; Hallux valgus bilateral; percussão dolorosa da coluna torácica.

Laboratorialmente apresentava; Hb-11,4 g/dl VGM-97 micra 3 VS-105 mm 1.ª hora; PCR positiva; anticorpos antinucleares negativos; RA teste e Waller-Rose negativos; IgG-1140 IgA-181 IgM-160 mg/dl; creatinina-1,0 mg/dl; urina: sem hematúria ou proteinúria.

O exame radiológico do esqueleto revelava espondilartrose, artroses dos joelhos e marcada osteoporose.

A biópsia da artéria temporal mostrou lesões compatíveis com Arterite de células gigantes; na angiodinografia carotídea observam-se calcificações das duas bifurcações carotídeas e provável estenose ao nível da carótida interna direita.

Iniciou CyA (8 mg/kg/dia) com redução progressiva da dose de acordo com os níveis do fármaco no sangue. A evolução foi favorável com desaparecimento da sintomatologia e progressiva descida dos valores da VS, negatização da PCR e subida da hemoglobina (quadro 2). Aos 4 meses de terapêutica com CyA na dose de 4,7 mg/kg/dia houve elevação súbita da creatinina de 1,7 para 4,3 mg, HTA e tremor fino das mãos. A CyA foi suspensa por 72 horas com descida da creatinina para 1,4 mg/dl; recomeçou a medicação com 2,7 mg/kg/dia, que manteve como dose

QUADRO 2 — Evolução do Caso 2

	Inicial	3M	6M	12M	24M
Hemoglobina g/dl	11,8	13,2	13,4	12,9	12,6
VSmm na 1.ª hora	105	32	32	22	34
PCR	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
Creatinina mg/dl	1,0	1,7	1,4	1,4	1,3

de manutenção. Aos 12 meses de terapêutica parou a CyA, continuando assintomática e com valores laboratoriais estáveis na reavaliação efectuada um ano depois.

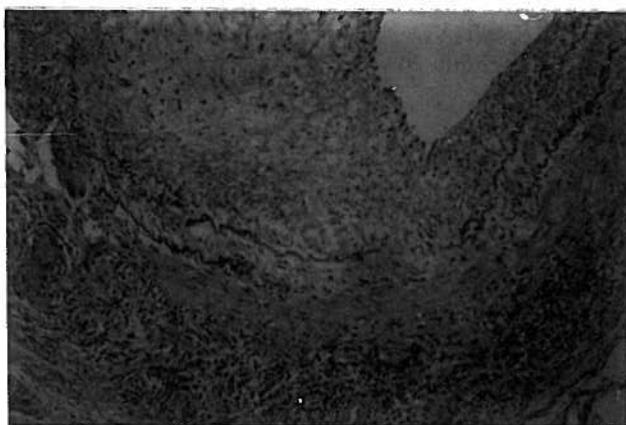


Fig. 2. CASO 2 — Infiltração da parede da artéria temporal por células inflamatórias predominantemente mononucleadas, fragmentação da lâmina interna e reação de corpo estranho com células gigantes multinucleadas

## DISCUSSÃO

A etiologia da Arterite de células gigantes é desconhecida; o envolvimento das grandes e médias artérias com parede rica em fibras elásticas levanta a hipótese de que o envelhecimento dos vasos possa alterar alguns dos constituintes da parede vascular, como a elastina, os quais em terreno genético favorável funcionarão como antígenos desencadeando uma doença auto-imune<sup>5,6</sup>.

O estudo das populações linfocitárias nos doentes com Arterite de células gigantes mostrou a existência de um déficit de células T supressoras/citotóxicas, com predomínio de células helper; verificou-se também que entre as células mononucleadas que infiltram a parede das artérias atingidas predominam os linfócitos T helper<sup>7,8</sup>. Assim sendo, é lógico esperar que a CyA, cujo principal mecanismo de acção é o bloqueio da libertação da Interleucina 2 com inibição da activação dos linfócitos T e consequentemente da expressão da população helper, possa actuar *selectivamente* nas respostas dependentes dos linfócitos T, modificando a reacção imunológica<sup>9</sup>.

As referências na literatura à utilização da CyA em vasculites primárias são pouco frequentes; em relação ao tratamento da Arterite de células gigantes com este imunomodulador encontramos uma única referência bibliográfica

a dois casos clínicos tratados com CyA associada à Prednisona nos quais a utilização dos corticosteróides como terapêutica única não tinha sido bem sucedida<sup>10</sup>.

À escassez de referências bibliográficas à terapêutica com CyA na Arterite de Células Gigantes poderá estar relacionada por um lado com a habitual boa resposta aos corticosteróides e por outro com o facto de a CyA ser um imunomodulador recente, de início utilizado na transplantação de órgãos e só mais recentemente ensaiado nas doenças de causa imunológica.

Apesar dos corticosteróides oferecerem a vantagem da larga experiência a sua utilização terapêutica, são igualmente de considerar os riscos destes fármacos em dose elevada e por períodos longos numa população idosa como a atingida pela Arterite temporal. Têm particular relevância o agravamento da osteoporose com fracturas frequentes, a retenção hidrossalina com hipertensão e insuficiência cardíaca e ainda os riscos acrescidos de infecção, de descompensação metabólica e de insuficiência supra-renal após suspensão da terapêutica.

Nos nossos doentes a monoterapia com CyA provou ser uma terapêutica eficaz e indutora de resposta rápida; poucos dias após o início do tratamento verificou-se franca melhoria clínica com desaparecimento da sintomatologia e progressiva normalização dos indicadores laboratoriais da inflamação. A situação clínica nos dois casos manteve-se estável durante os 16 e os 12 meses de tratamento respectivamente, e um ano após a suspensão da CyA os doentes continuavam sem sintomas e com valores laboratoriais dentro do normal.

Dos efeitos secundários da CyA o mais grave e frequente é a nefrotoxicidade; esta alteração parece ser mediada por um mecanismo hemodinâmico, resultante do efeito vasoconstritor arteriolar induzido pela CyA e ainda por provável toxicidade directa glomerular e tubular<sup>11</sup>. Inicialmente a deterioração da função renal é reversível com a suspensão do fármaco ou com a redução da dose<sup>12</sup>; no entanto a terapêutica prolongada e em doses elevadas (superiores a 5 mg/kg/dia) pode ocasionar lesão irreversível do rim por arteriopatía estabelecida, glomerulosclerose, atrofia tubular e fibrose do interstício renal<sup>13</sup>. Actualmente a prescrição de CyA em dose baixa (3 mg/kg/dia), ajustada pela monitorização frequente dos níveis sanguíneos do fármaco e pela vigilância da função renal permitem a sua utilização terapêutica com maior segurança<sup>14</sup>. Nos dois casos clínicos apresentados verificou-se elevação dos valores da creatinina e da tensão arterial nas primeiras semanas de terapêutica, facilmente controlados com o ajuste da dose da CyA e com a utilização de bloqueadores dos canais de cálcio.

Embora não seja possível tirar conclusões de dois casos clínicos, os bons resultados obtidos após um ano de tratamento sugerem que a ciclosporina pode ser uma alternativa terapêutica válida na arterite de células gigantes, sendo no entanto necessário estudos controlados com maior número de doentes para confirmação definitiva desta hipótese.

## BIBLIOGRAFIA

1. HORTON B. T., MAGATH T. B. et BROWN G. E.: An undescribed form of arteritis of temporal vessels. Proc. Staff Meet Mayo Clin, 1932; 7: 700.

2. VRAISSAIRAT M., HOUSSET E: La maladie de Horton. In *Maladies Systémiques*, Flammarion 1986, 511-517.
3. KAHAN B. D.: Cyclosporine: application in autoimmune diseases Grune and Stratton In, 1988.
4. VON GRAFFENRIED B: Sandimmun (Ciclosporin) in autoimmune diseases: overview on early clinical experience. *Am. J. Nephrol* 1989; 9 (suppl 1): 51-56.
5. KIMMELSTIEL P., GILMOUR M. T., HODGES H. H.: Degeneration of elastic fibres in granulomatous giant cell arteritis (temporal arteritis). *Arch Pathol* 1952; 54, 157-168.
6. ARMSTRONG R. D., BEHN A., MYLES A., et al: Histocompatibility antigens in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *J Rheumatol*, 1983; 26: 1201.
7. BANKS P. M., CHOEN M. D., GINSBUG W. W., et al: Immunohistologic and cytochemical studies of temporal arteritis. *Arthr and Rheum* 1983; 26: 201.
8. ANDERSON R., JONSSON R., TARKOWSKY A., et al: T cells subsets and expression in immunological activation markers in the arterial walls of patients with giant cells arteritis. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 915-923.
9. BOREL J, RYFFEL B: The mechanism of action of cyclosporine: a continuing puzzle. In: Schindler R, ed. *Cyclosporine in autoimmune diseases*. Berlin: Springer-Verlag, 1985; 24-32.
10. WENDLING D, HORY B, BLANC D.: Cyclosporine: a new adjuvant therapy for giant cell arteritis? (letter). *Arthritis Rheum* 1985 Sep, 28 (9): 1078-1079.
11. KAHAN BD: Cyclosporine nephrotoxicity: pathogenesis, prophylaxis, therapy and prognosis. *Am J Kidney Dis*, 1986; 5: 323-331.
12. GREENBERG A, EGEL J. THOMPSON M., et al: Early and late forms of Cyclosporine nephrotoxicity: studies in cardiac forms of Cyclosporine nephrotoxicity; studies in cardiac recipients. *Am J Kidney Dis*, 1987; 1: 12-22.
13. MYERS B. D.: Cyclosporine nephrotoxicity *Kidney Int*, 1986; 30: 964-947.
14. FAVRE H., MIESCHER P. A., HUANG Y. P., CHATELANAT F, MIHATSCH M. J.: Cyclosporine in the treatment of Lupus nephritis. *Am J Nephrol* 1989; 9 (suppl 1): 57-60



Hospital de Santa Cruz. Carnaxide.