

CICLOSPORINA

Riscos em Idade Pediátrica

João ANTUNES, Catarina GOUVEIA, Maria João BRITO

RESUMO

Introdução: A eficácia e segurança da ciclosporina têm sido demonstradas em patologias inflamatórias dermatológicas, nomeadamente psoríase e eczema, em adultos e crianças. Na idade pediátrica o seu uso é no entanto ainda limitado. Apresentamos três casos clínicos em que a ciclosporina, foi interrompida por aparecimento de complicações. Este trabalho visa alertar para potenciais efeitos secundários da ciclosporina, a fim de evitar utilizações abusivas.

Casos clínicos: Foram submetidas a terapêutica com ciclosporina oral duas crianças de quatro e 13 anos de idade com eczema e uma criança de dois anos, com psoríase eritrodérmica. No primeiro caso interrompeu-se terapêutica pelo aparecimento de impétigo ao sexto dia de ciclosporina. Iniciou corticóides e inibidores tópicos da calcineurina com boa resposta. No segundo caso, a ciclosporina foi interrompida pelo aparecimento de herpes facial exuberante e toxicidade hepática e renal no quarto dia de tratamento. No último caso, de psoríase generalizada e impétigo, medicado com flucloxacilina e gentamicina, a terapêutica foi interrompida ao sexto dia por angioedema e urticária generalizados por quadro de angioedema e urticária generalizados, interpretado como reacção de hipersensibilidade a beta-lactâmicos, não sendo contudo possível excluir papel da ciclosporina.

Discussão: Os dados sobre a utilização da ciclosporina em crianças são ainda escassos. A utilização deve ser limitada a casos com indicações precisas, após considerar riscos e benefícios.

SUMMARY

RISKS OF CYCLOSPORINE Therapy in Paediatric Age

Introduction: Cyclosporine has been found to be effective and safe in many inflammatory skin disorders such as psoriasis and atopic dermatitis (AD), in adults and in children. Its use in paediatrics is still under scope. We present three patients who started cyclosporine but stopped due to complications. It is our aim to warn about potential side effects of cyclosporine and recommend cautious utilization.

Clinical cases: Two children, aged 4 and 13 years, with AD and one child, aged 2 years, with erythrodermic psoriasis, were treated with oral cyclosporine.

First case: developed secondary impetigo on the 6th day of treatment. Started topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors afterwards, with no relapses. **Second case:** developed herpetic infection, hepatic and renal impairment (eventual drug interaction) on the 4th day of treatment. **Third case:** Psoriasis and impetigo, treated with flucloxacillin, gentamicin. Generalized angioedema and urticariform lesions after 6 days of cyclosporine. Beta lactam hypersensitivity reaction under study. Eventual cyclosporine toxicity to consider. **Comments:** The data on cyclosporine use in children is still scarce. Use should be limited to cases with precise indication, after considering risks and benefits.

J.A., C.G., M.J.B.: Serviços de Imunoalergologia, Unidade de Infecçiology. Hospital Dona Estefânia. Lisboa

© 2010 CELOM

INTRODUÇÃO

A ciclosporina é um imunomodulador utilizado frequentemente na prática clínica¹. É um decapeptido derivado do fungo *Tolypocladium infantum*, sintetizado inicialmente na década de 60 e comercializado em 1978. Actua por ligação a proteínas intracelulares (peptidil-prolil-cis-trans-isomerases ou imunofilinas), formando um complexo citoplasmático inibidor da calcineurina, enzima responsável pela activação de múltiplos factores de transcrição genética (NFAT)².

A modelação da expressão genética decorrente da inibição da calcineurina resulta na diminuição da síntese de numerosas citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente IL-2, IL-3, IL-4 e INF gama, promovendo assim uma supressão não selectiva da resposta imunológica, com inibição da proliferação das linhagens T e B, apoptose pós-activação de linfócitos B e inibição da exocitose de grânulos da linhagem monocítica-macrofágica². A ciclosporina actua ainda por interferência directa na via de transdução de sinal do receptor das células T (TCR), inibindo desta forma a activação linfocitária³.

Alguns estudos reportam a utilização da ciclosporina em idade pediátrica, com níveis de eficácia semelhantes aos obtidos em adultos embora com melhor tolerabilidade⁴. Além da experiência na área da transplantação e reumatologia, existe evidência científica crescente sobre a utilização da ciclosporina em dermatoses inflamatórias, nomeadamente no eczema atópico e psoríase^{4,5}.

Relativamente aos efeitos secundários, parte da informação disponível provém da extrapolação de dados de adultos ou de estudos com limitações metodológicas, pelo pequeno número de casos estudados e natureza das patologias em causa. A maioria inclui crianças transplantadas ou com doenças autoimunes, que necessitam de tratamentos prolongados e doses elevadas de ciclosporina⁵.

Em doentes transplantados, expostos a doses elevadas (7-15mg/kg/d) de ciclosporina em associação com outros imunossuppressores de forma crónica, por períodos superiores a dois anos, são descritos linfomas e neoplasias cutâneas^{1,5}. A hipertensão e a nefrotoxicidade são associados esquemas de duração superiores a dois meses e em doentes com patologia renal prévia. Em esquemas curtos, os efeitos adversos mais comuns são os neurológicos, nomeadamente cefaleias¹.

São contra-indicações absolutas para o uso da ciclosporina a insuficiência renal, hipertensão arterial não controlada, infecções concomitantes graves e neoplasias. Deve ter-se em atenção ainda as interacções medicamentosas como utilização de antibióticos (macrólidos e quino-

lonas), responsáveis por aumento dos níveis plasmáticos de ciclosporina⁵.

Salienta-se, neste contexto, a importância do presente trabalho, que visa alertar para potenciais efeitos secundários da ciclosporina, a fim de evitar utilizações abusivas. Apresentamos assim, três casos clínicos em que se iniciou ciclosporina posteriormente interrompida por aparecimento de complicações.

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1: Criança do sexo masculino, de quatro anos de idade, com sibilância recorrente até aos três anos e eczema desde os seis meses, com exacerbações frequentes (SCORAD 52) e internamento dois meses antes por exacerbação do eczema e impétigo. Família nuclear mal estruturada e más condições socioeconómicas, não cumprindo terapêutica em ambulatório.

Por agravamento clínico, de acordo com dermatologia, iniciou ciclosporina oral, 4mg/kg/dia, mantendo terapêutica tópica, com melhoria clínica significativa. Ao quinto dia de terapêutica suspendeu-se terapêutica imunossupressora por sobreinfecção cutânea estafilocócica e instituiu-se flucloxacilina. As populações linfocitárias, doseamento de imunoglobulinas (IgA, IgM e IgG total e subclasses), estudo do complemento (C3, C4 e CH100) e função fagocítica foram normais. Apresentava hipereosinofília (1560/ μ l – 11,5%) e IgE total elevada (5888UI/ml). Foi referenciado ao Serviço Social e Consulta de Infecçiology, Dermatologia e Imunoalergologia. Tem estado clinicamente controlado desde que iniciou terapêutica tópica com emolientes e, nas crises, corticóides tópicos e sistémicos e inibidores da calcineurina tópicos.

Caso clínico 2: Adolescente do sexo feminino de 13 anos, com sibilância recorrente até aos sete anos de idade. Eczema desde os três meses, com internamento prévio por eczema impetiginizado dois meses antes. Medicada em ambulatório com emolientes e anti-histamínicos, e nos períodos de exacerbação com corticóides tópicos. Internada por impétigo e exacerbação do eczema (SCORAD 50) refractário a corticoterapia tópica. Não fora instituída corticoterapia sistémica. Foi medicada com flucloxacilina por via parentérica, associando-se posteriormente gentamicina. De acordo com dermatologia iniciou ciclosporina oral, em dose controlada. Ao quarto dia de tratamento surgiu infecção herpética facial extensa e alteração de parâmetros hepáticos (alanina aminotransferase 206 U/l e aspartato aminotransferase 160 U/l) e renais (ureia 58 mg/dl e creatinina 1,5 mg/dl). Instituiu-se aciclovir e suspendeu ciclosporina e gentamicina. Obteve-se melhoria clínica e norma-

lização dos parâmetros referidos. Manteve-se terapêutica com emolientes e posteriormente corticóides e inibidores da calcineurina tópicos com boa resposta. O estudo imunológico, conforme descrito no caso anterior, foi normal, à excepção de IgE total elevada (26070 UI/ml).

Caso clínico 3: Criança do sexo masculino de três anos, com psoríase diagnosticada aos cinco meses de idade. Medicado em ambulatório com emolientes e análogos da vitamina D tópicos. Internado por psoríase eritrodérmica e impétigo estafilocócico com sete dias de evolução, sem melhoria após claritromicina, prescrita em ambulatório. Iniciou em internamento flucloxacilina e gentamicina. Por agravamento do quadro, com eritrodermia e descamação marcadas, irritabilidade e recusa alimentar, de acordo com dermatologia, associou-se ciclosporina oral na dose de 4mg/kg/dia que interrompeu ao sexto dia (décimo primeiro dia de flucloxacilina e gentamicina), juntamente com a anti-bioterapia instituída, por angioedema e urticária generalizada. Manteve terapia tópica com tacalcitol e corticóides tópicos e, por manter febre com leucocitose (17430/μl) e proteína C reactiva elevada (10mg/dl) introduziu-se cefotaxime, que manteve durante dez dias, com boa evolução clínica e normalização dos parâmetros referidos. O estudo imunológico, conforme descrito no primeiro caso, revelou apenas elevação de IgE total (15184 UI/ml).

DISCUSSÃO

As indicações para o tratamento do eczema atópico estão hoje bem definidas⁶ (Figura 1).

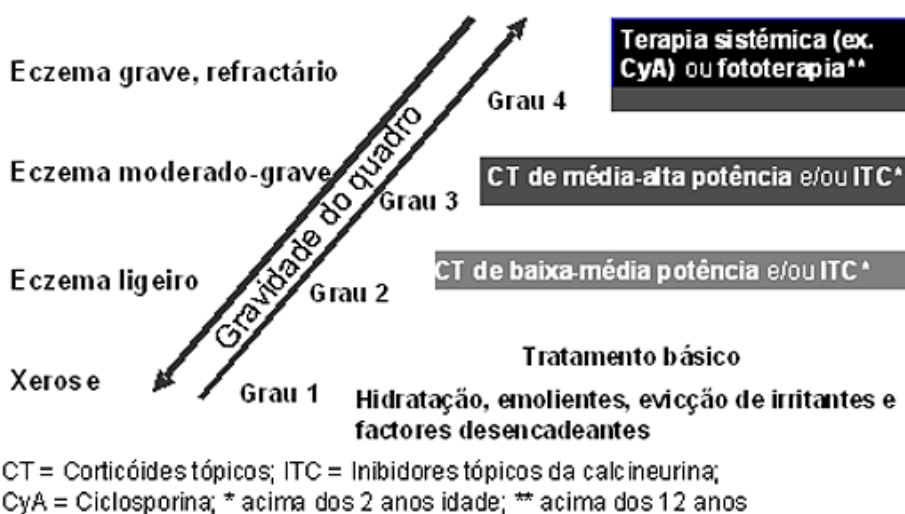


Fig. 1 – Indicações terapêuticas no eczema atópico
 Adaptado de: Akdis CA, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: EAACI/ AAAAI/PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol, 2006;118: 152-169

Nas situações de eczema moderado a grave recomenda-se a utilização de corticóides tópicos de potência crescente e imunomoduladores tópicos (tacrolimus e pimecrolimus), de acordo com a gravidade e extensão das lesões. A terapêutica sistémica com corticóides ou ciclosporina deve ser reservada para doentes com lesões extensas e refractárias à terapêutica tópica⁶. Inicialmente devem ser administrados ciclos curtos com a menor dose eficaz, intensificando-se simultaneamente as medidas antes descritas. Múltiplos estudos têm demonstrado a eficácia da ciclosporina em crianças e adultos com eczema atópico e, apesar de recidivas frequentes após suspensão do fármaco, a gravidade das lesões mantém-se abaixo do inicialmente observado⁶.

Nos dois casos de eczema pela gravidade do quadro clínico e por não se terem identificado contra-indicações à administração de imunossuppressores – nenhum caso apresentava «*ab initio*» infecções não controladas – optou-se pela terapêutica com ciclosporina. No primeiro caso, a não adesão à terapêutica em ambulatório justificava por si só a gravidade das lesões mas o seu desconhecimento levou à introdução de ciclosporina antes de se esgotarem opções terapêuticas mais conservadoras, a que o doente veio a responder favoravelmente.

Relativamente à utilização de corticóides sistémicos, são frequentes as recidivas após interrupção terapêutica e os efeitos adversos associados a tratamentos prolongados (alterações de crescimento, osteoporose, cataratas e linfopenia) desaconselham o uso crónico de corticóides orais em idade pediátrica⁶. Ciclos curtos são recomenda-

dos nas exacerbações, considerando-se uma alternativa eficaz e segura⁶. De facto, no segundo caso teria sido possível procurar o controlo da doença primeiramente com corticoterapia sistémica por um curto período, antes de iniciar ciclosporina.

Relativamente às intercorrências infecciosas, embora as infecções cutâneas por *Staphylococcus aureus*, pelo compromisso da integridade estrutural e biológica da pele, sejam comuns nos doentes com eczema grave como aconteceu no primeiro caso, não pode ser excluída a actividade imunossupressora da ciclosporina.

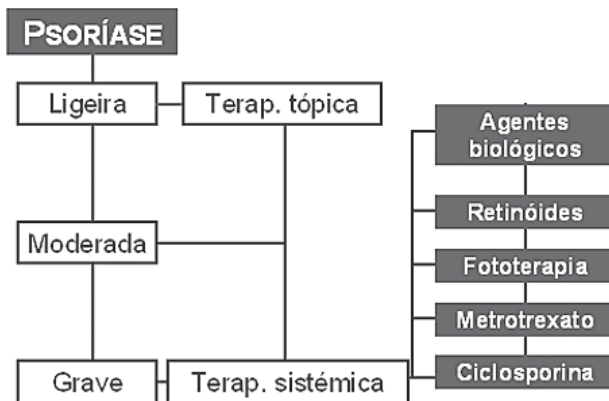


Fig. 2 – Alternativas terapêuticas nas formas graves de psoríase
 Adaptado de: Nast A et al.: German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris. Arch Dermatol Res 2007;299:111-138

Nos estudos realizados em idade pediátrica, com patologia dermatológica e doses entre 2,5-10 mg/kg/dia, as reacções mais frequentemente descritas são cefaleias, náuseas e vômitos, hipetricose, hipertensão arterial ligeira e alterações pouco significativas das funções renal e hepática^{1,4}. A maioria destes efeitos é bem tolerada e reversível após a redução da dose. A suspensão temporária da terapêutica imunossupressora, necessária apenas numa minoria de doentes, está reservada aos casos com reacções adversas graves⁵. Os principais riscos associados à utilização prolongada de ciclosporina são hipertensão arterial e nefrotoxicidade, considerados efeitos dose-dependentes e reversíveis após interrupção^{1,5}. Os resultados terapêuticos surgem entre as duas a oito semanas de tratamento, não havendo aparentemente diferenças significativas entre ciclos curtos ou tratamento contínuo no que concerne a efeitos adversos⁷. No segundo caso, as alterações metabólicas detectadas podem ser atribuíveis à ciclosporina embora a administração concomitante de múltiplos fármacos hepatotóxicos e nefrotóxicos possa também ter estado implicada.

No tratamento da psoríase, dentro dos agentes tópicos disponíveis, os corticóides, análogos da vitamina D3 e inibidores da calcineurina, geralmente em

associação com agentes queratolíticos e quera-torreguladores são os mais utilizados, podendo contudo, recorrer-se a derivados do alcatrão, antralina e retinóides⁸ (Figura 2).

A terapia sistémica deverá cingir-se apenas às formas graves de psoríase generalizada, nomeadamente as formas eritrodérmica, pustulosa e artropática, podendo recorrer-se a combinações e esquemas rotativos de agentes, de forma a minimizar os efeitos adversos. Dos agentes disponíveis salientam-se os retinóides, metotrexato, ciclosporina, fototerapia a novos agentes biológicos^{4,8,9} (Quadro 1).

No terceiro caso clínico, pela gravidade do quadro e por se considerar os retinóides ou metotrexato menos eficazes e com mais riscos optou-se pela ciclosporina oral. Poderá contudo questionar-se a não introdução de corticóides ou inibidores da calcineurina tópicos.

As reacções alérgicas a ciclosporina são muito raras (0,1%), havendo porém vários registos de reacções de hipersensibilidade a um dos excipientes utilizados (cremofor EL), por mecanismos imunológicos e não imunológicos, em doentes submetidos a terapêutica por via parentérica, considerando-se em geral segura a administração por via oral¹⁰. No terceiro caso, o quadro de angioedema e urticária generalizados poderá dever-se a múltiplas causas etiológicas, nomeadamente hipersensibilidade a beta-lactâmicos. Todavia, a interacção com a ciclosporina poderá ter potenciado a reacção.

Quadro 1 – Terapias sistémicas para formas de psoríase generalizada

	Eficácia	Segurança (Indução)	Segurança (Manutenção)	Custo/Benefício
Fototerapia				
UVB	+++	+++	Não indicado	++
PUVA	+++ /++++	+ /++	Não indicado	++
Acitretina				
Acitretina	+	+	+	+/-
Biológicos				
Efalizumab	+	++	++	+
Etanercept	+ /++	++	++	+
Infliximab	+++ /++++	+	++	+
Ciclosporina				
Ciclosporina	++ /+++	+	+	++
Ác. Fumárico				
Ác. Fumárico	++	+	+++	+++
Metotrexato				
Metotrexato	++	+	+	+++

Adaptado de: Nast A, et al. German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris. Arch Dermatol Res 2007;299: 111-38.

CONCLUSÃO

A utilização de fármacos imunomoduladores na patologia dermatológica tem sido amplamente estudada e aprovada em adultos, com eficácia e segurança comprovadas em múltiplas situações. Na criança deve ser reservada para casos graves e refractários a terapêuticas de primeira linha.

Os dados sobre a sua utilização em crianças são ainda escassos, justificando assim a importância de mais estudos neste âmbito. Deve dar-se especial atenção à seleção de doentes, dose e duração do tratamento, com monitorização terapêutica regular e mantendo a vigilância sobre fenómenos não documentados neste grupo.

De commodo et incommodo ou seja deve-se ponderar com rigor os benefícios clínicos sem esquecer os riscos.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. DADLANI C, ORLOW SJ: Treatment of children and adolescents with methotrexate, cyclosporine, and etanercept: Review of

the dermatologic and rheumatologic literature. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:316-340.

2. FIKRIG E, INSEL R, KNIGHTS A, LOLIS E, PAWELEC G, VITETTA E: Manipulation of the Immune Response. In: Eleanor L, Georgia B, eds. *Immunobiology, the Immune System in Health and Disease*. New York: Garland Science Publishing; 2005;613-662

3. CRABTREE GR: Generic signals and specific outcomes: signaling through Ca²⁺, calcineurin and NF-AT. *Cell* 1999;96:611-4

4. SCHMITT J, SCHMITT N, MEURER M: Cyclosporin in treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:606-619

5. NAST A, KOPP I, AUGUSTIN M et al: German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res* 2007;299:111-138

6. AKDIS CA, AKDIS M, BIEBER T et al: Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:152-169

7. HARPER JL, AHMED I, BARCLAY G: Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000;142:52-8

8. PINTO GM, GONÇALO MM, RESENDE C, PEREIRA A: Psoríase – Recomendações terapêuticas: *Acta Med Port* 2001; 14:221-245

9. KILIÇ SS, HACIMUSTAFAOGLU M, ÇELEBI S, KARADENİZ A, ILDIRIM I: Low dose cyclosporin A treatment in generalized pustular psoriasis. *Pediat Dermatol* 2001;18:246-8

10. VOLCHECK GW, VAN DELLEN RG: Anaphylaxis to intravenous cyclosporine and tolerance to oral cyclosporine: case report and review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:159-163

