

MICOFENOLATO DE MOFETIL NO ECZEMA ATÓPICO INFANTIL

Rita Guedes¹, Inês Leite¹, Armando Baptista², Eduarda Osório Ferreira³

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

²Chefe de Serviço, Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Head of Dermatology and Venereology Department

³Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology

Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia-Espinho, EPE; Portugal

RESUMO – O eczema atópico é uma dermatose inflamatória crónica, que atinge sobretudo crianças. Na maior parte dos casos pode ser controlado apenas com terapêutica tópica, mas numa percentagem significativa é necessário recorrer a tratamento sistémico. Os efeitos secundários associados a tratamentos sistémicos de longa duração e a insuficiente resposta terapêutica em alguns doentes têm obrigado à procura de novas alternativas terapêuticas.

Descreve-se o caso clínico de uma criança com eczema atópico grave sem resposta satisfatória com a medicação instituída. Iniciou micofenolato de mofetil aos 6 anos de vida, com total resolução das lesões inflamatórias aos 5 meses de tratamento. Os resultados terapêuticos apresentados neste caso clínico levantam novas questões sobre a imunossupressão na dermite atópica e sugerem uma alternativa terapêutica promissora para casos refractários aos tratamentos clássicos.

Até à data está publicado apenas um trabalho reportando o tratamento em idade pediátrica com este fármaco numa pequena série de doentes.

PALAVRAS-CHAVE – Eczema Atópico; Criança; Imunossupressores; Micofenolato de Mofetil.

MYCOPHENOLATE MOFETIL FOR CHILDHOOD ATOPIC ECZEMA

ABSTRACT – Atopic eczema is a chronic inflammatory dermatosis that affects mostly children. In most cases it can be treated with topical therapy, but in a significant number of patients it is necessary to use systemic agents. In some patients side effects associated with long-term systemic treatment and insufficient therapeutic results oblige searching for new therapies. The authors describe a clinical case of a child with severe atopic eczema without a satisfactory response to prescribed therapy. Mycophenolate mofetil was started at 6 years of life, with complete resolution of inflammatory lesions at 5 months of treatment.

Therapeutic results presented in this article raise new questions about immunosuppression in atopic dermatitis and suggest a promising therapeutic alternative for cases refractory to classical treatments.

To date there is only one published study reporting the treatment with this drug in a small series of pediatric patients.

KEY-WORDS – Dermatitis, Atopic; Child; Immunosuppressive Agents; Mycophenolic Acid.

Conflitos de interesse: Os autores negam conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Correspondência:

Dr.ª Rita Guedes

Serviço de Dermatologia – CHVNG

Rua Conceição Fernandes

4434-502

Vila Nova de Gaia, Portugal

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

O eczema atópico é uma patologia inflamatória crónica, controlável, na maioria dos casos, apenas com tratamento tópico. Até à data, para os casos mais severos, não existem tratamentos inteiramente satisfatórios e/ou desprovidos de efeitos laterais importantes.

O micofenolato de mofetil (MM) é um imunossupressor conhecido desde a década de 80¹, que induz inibição selectiva da proliferação dos linfócitos. O seu uso no eczema atópico ainda não está muito divulgado, mas trabalhos publicados no âmbito do tratamento em adultos parecem apontar para um efeito promissor².

CASO CLÍNICO

Os autores descrevem o caso de um doente do sexo masculino, observado na consulta de Dermatologia aos 12 meses de vida. Segundo os pais a criança apresentava todo o tegumento cutâneo extremamente xerótico desde os 3 meses de vida e com manifestações de prurido intenso. Na avaliação clínica observavam-se áreas de eczematização com fissuração e exsudação generalizadas, mais intensas ao nível das pregas.

Analicamente salientava-se apenas uma anemia normocrómica, normocítica (10.7g/dl). O estudo imunológico efectuado mostrava uma reactividade classe 2 para o *Dermatophagoides pteronyssinus*, sem outras alterações, nomeadamente no doseamento de IgE.

A história clínica e o exame objectivo eram compatíveis com o diagnóstico de eczema atópico. O doente iniciou tratamento com corticoterapia oral (betametasona 0.5mg/dia), anti-histamínico oral (hidroxizina 0.5mg/kg/dia) e corticóide tópico, para além de cuidados gerais que incluem a hidratação cutânea regular com emolientes. Verificou-se uma melhoria clínica marcada das lesões, embora com agravamento sistemático sempre que se tentava a redução gradual da corticoterapia, não tendo sido possível, no período de 2 anos, reduzir a mesma para valores inferiores a 0,2mg/kg/dia.

Aos 3 anos iniciou ciclosporina oral (3mg/kg/dia), com resposta clínica favorável, mas perda de eficácia ao final de 13 meses com a dose de 4mg/kg/dia (Figs. 1 A e B).

Aos 4 anos foi proposto para fototerapia UVB, mas ao final de 2 meses e após 39 sessões com uma dose cumulativa de 1,6J/cm² não apresentava melhoria clínica. Reiniciou corticoterapia oral, com os mesmos resultados aos inicialmente observados aquando dos primeiros tratamentos.

De salientar que dada a insuficiente resposta aos tratamentos instituídos repetiu estudo imunológico, que não mostrou alterações valorizáveis. Foi também

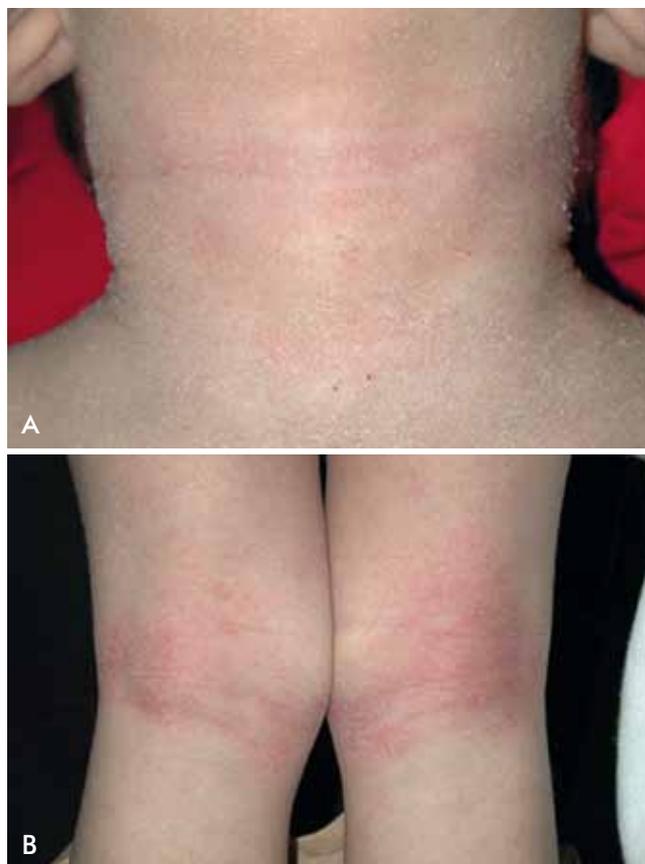


Fig. 1 - Áreas de eczematização observadas aos 3 anos de vida, no final do tratamento com ciclosporina. As lesões eram mais evidentes ao nível das pregas. A: prega cervical; B: fossa poplíteia.

submetido a testes epicutâneos com a série básica do Grupo Português de Estudo das Dermatites de Contacto (GPEDC) de 2008, com positividade para o sulfato níquel (5%), cloreto de cobalto (1%) e formaldeído (1%). Efectuou também biopsia cutânea que confirmou o diagnóstico clínico.

Aos 6 anos, e após aprovação da comissão de ética do hospital, iniciou micofenolato de mofetil (500 + 500mg/dia, equivalente a uma dose de 45mg/kg/dia) com melhoria clínica acentuada aos 15 dias de tratamento (Fig. 2A). Manteve o tratamento durante 10 meses, altura em que se optou por reduzir a dose para 500mg/dia (Fig. 2B). Nas avaliações subsequentes não mostrou qualquer recidiva, e após redução gradual suspendeu o tratamento aos 17 meses (Fig. 2C). Ao final de 18 meses de *follow-up*, mantém-se sem tratamento sistémico e apenas com lesões de eczema localizadas à face anterior de ambas as pernas, que controla com a aplicação diária de corticóide (Fig. 2 D).

Caso Clínico



Fig. 2 - Evolução clínica com o tratamento com micofenolato de mofetil. A: após 1 mês; B: após 10 meses; C: após 17 meses; D: após 18 meses de seguimento com áreas de eczema limitadas às faces anteriores das pernas.

DISCUSSÃO

O eczema atópico é uma doença inflamatória crónica com uma prevalência de 10-20% nos doentes em idade pediátrica³. Para além da diminuição da função da barreira cutânea na dependência dos genes envolvidos na cornificação, como a filagrina e a loricrina,

pensa-se que mecanismos imunológicos possam também estar na sua génese, nomeadamente com a participação de linfócitos Th2 e linfócitos B.

Actualmente as opções terapêuticas para casos de eczema ligeiro são os corticóides e/ou imunomoduladores tópicos, associados aos antihistamínicos orais não sedativos, para controlo do prurido⁴. No entanto,

Caso Clínico

dado o elevado custo que comportam, os imunomoduladores tópicos continuam a não ser acessíveis a todos os doentes.

A fototerapia poderá ser uma opção para casos moderados e recorrentes⁴. Os UVA1 (340-400nm) poderão ser utilizados para as agudizações, enquanto que para as formas crónicas moderadas, os UVB de banda estreita, comparativamente aos UVA1, têm uma eficácia semelhante e com menos efeitos secundários⁵⁻⁷. Segundo as *guidelines* europeias para o tratamento da dermatite atópica, a fototerapia não deverá ser utilizada em idades pediátricas inferiores a 12 anos⁴. Acresce o facto que, nesta faixa etária, só poderá ser utilizada a partir do momento em que a criança desenvolve capacidades que lhe permitam permanecer sozinha dentro da cabine de fototerapia.

Em casos mais severos, de eczema persistente, recorre-se ao tratamento sistémico. Os fármacos mais frequentemente utilizados são os corticóides e a ciclosporina, que poderão associar-se a efeitos secundários importantes: no caso da corticoterapia, a supressão do eixo hipotálamo-hipofisário, a diminuição da curva de crescimento e a osteoporose, entre outros; no caso da ciclosporina, a nefrotoxicidade e a imunossupressão.

Os casos sem resposta aos tratamentos anteriores deverão ser submetidos a tratamentos alternativos menos divulgados, como é o caso do micofenolato de mofetil. Como forma esterificada do ácido micofenólico, este fármaco apresenta uma maior biodisponibilidade e segurança do que este último². Actualmente está aprovado para a imunossupressão do transplante renal alogénico⁸. No entanto o seu uso está amplamente divulgado no tratamento de patologias dermatológicas (lupus eritematoso cutâneo, pênfigo vulgar, pioderma gangrenoso, psoríase) e não dermatológicas (uveíte, síndrome nefrótico)^{9,10}. A posologia actualmente preconizada para a imunossupressão do transplante nos adultos é de 30mg/kg/dia, e nas crianças de 30-60mg/kg/dia. Nas crianças de menor idade, deve ser tido em conta que o MM tem uma maior depuração hepática, pelo que deverão ser usadas, dentro dos limites previstos, doses mais elevadas. Nas doenças auto-imunes e inflamatórias cutâneas as doses que têm sido descritas são de 2-2.5g/dia¹¹, embora haja relatos do uso de 3.6 g/dia na psoríase vulgar¹². À semelhança de outros tratamentos, como a ciclosporina, alguns autores questionam-se se não haverá doentes com eczema atópico que necessitem de doses mais elevadas¹³.

O micofenolato de mofetil, quando administrado por via oral, é transformado no tracto gastrointestinal na sua forma activa². A nível hepático sofre uma inactivação para voltar a ser activado no estômago e pele, locais mais visados pelos efeitos terapêuticos e secundários.

Este fármaco actua pela inibição não competitiva da inosina monofostato desidrogenase, levando à diminuição da produção de novo de purinas, o que em última análise, leva à diminuição da proliferação dos linfócitos B e T. Ao contrário de outras células, os linfócitos dependem sobretudo da via da biossíntese de novo das purinas para proliferarem². Desta forma, os efeitos do micofenolato fazem-se sentir mais notoriamente ao nível dos linfócitos, minimizando outros efeitos indesejados noutras células². Este fármaco também actua ao inibir o recrutamento de leucócitos e a glicosilação das glicoproteínas linfocíticas, envolvidas na adesão às células endoteliais².

Os efeitos secundários mais frequentes do MM são os verificados a nível gastrointestinal, nomeadamente náuseas, vômitos, diarreia e desconforto abdominal². O risco aumentado de infecções cutâneas com este fármaco tem sido ultimamente um assunto de debate¹⁴. Estudos recentes não sugerem um aumento das infecções nos doentes em tratamento para doenças auto-imunes, ao contrário do verificado nos doentes transplantados renais⁹, que são simultaneamente submetidos a outros tratamentos. Acresce o facto de não se ter provado que o fármaco aumente o risco de infecção herpética, potenciando, inclusivamente, o efeito de anti-víricos orais como o aciclovir¹⁵. Efeitos laterais mais raramente observados são a supressão da medula óssea e a ocorrência de neoplasias linfoproliferativas que, à semelhança das infecções por herpes simples, parecem raras nos doentes submetidos a este fármaco em monoterapia.

Até à data está publicado apenas um trabalho reportando o uso de micofenolato de mofetil em eczema atópico em idades pediátricas¹⁶. Heller e colegas descrevem o tratamento de 14 doentes com idades inferiores a 18 anos, com eczema atópico severo e refractário, tratados com o micofenolato. Os doentes foram submetidos a doses iniciais que variaram dos 12-40mg/kg/dia, com aumentos graduais até ao controlo clínico ou até atingir a dose máxima de 75mg/kg/dia ou 3g/dia. O período de tratamento variou de 2-24 meses e apenas um doente teve uma resposta inadequada ao mesmo. Como limitações deste trabalho apontamos o facto de o período em que decorreu o tratamento ter variado de 2-24 meses, não tendo os autores especificado os critérios que os levaram a suspender o MM, e que esquemas de redução utilizaram. Fica também por esclarecer o tempo de seguimento a que estes doentes foram submetidos.

O primeiro trabalho publicado reportando o uso de micofenolato de mofetil em eczema atópico em idade adulta data de 1999. Desde então, foram publicados mais 7 trabalhos, com número variável de doentes^{2,12,13,17-21}. Na grande maioria, os doentes já tinham sido anteriormente submetidos a tratamentos diversos, como é o caso dos corticóides, ciclosporina, fototerapia

(UVA, UVB), acitrefina, metotrexato e azatioprina. As doses utilizadas variaram de 1-2,5g/dia e em dois trabalhos não se mostrou benefício com este tratamento^{12,17}. Grundmann-Kollmann e colegas assumem o micofenolato como mais eficaz do que os corticóides e a ciclosporina, no tratamento da dermite atópica moderada a severa. De salientar que, embora raro, foram reportados efeitos secundários graves como septicemia e endocardite por *S. aureus*¹², retinite herpética² e elevação das transaminases hepáticas¹⁹; estes deverão ser tidos em conta aquando da introdução do fármaco.

CONCLUSÃO

Os autores concluem que o micofenolato de mofetil pode constituir uma alternativa promissora no eczema atópico grave, refractário e de difícil controlo. Este fármaco parece ter um melhor perfil de segurança relativamente a outros imunossuppressores, com uma resposta mais sustentada. Serão, no entanto, precisos mais relatos e estudos para que o micofenolato de mofetil possa ser utilizado mais amplamente em casos severos.

BIBLIOGRAFIA

1. Collier SJ. Immunosuppressive drugs. *Curr Opin Immunol*. 1989-1990; 2(6):854-8.
2. Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F, Boehncke WH, Kaufmann R, Zollner TM. Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 2001; 137(7):870-3.
3. Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010; 30(3):269-80.
4. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taïeb A, Werfel T, Oranje A, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24(3):317-28.
5. Williams HC, Grindlay DJ. What's new in atopic eczema? An analysis of the clinical significance of systematic reviews on atopic eczema published in 2006 and 2007. *Clin Exp Dermatol*. 2008; 33(6):685-8.
6. Gambichler T, Othlinghaus N, Tomi NS, Holland-Letz T, Boms S, Skrygan M, et al. Medium-dose ultraviolet (UV) A1 vs. narrowband UVB phototherapy in atopic eczema: a randomized crossover study. *Br J Dermatol*. 2009; 160(3):652-8.
7. Majoie IM, Oldhoff JM, van Weelden H, Laaper-Ertmann M, Bousema MT, Sigurdsson V et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60(1):77-84.
8. Lipsky JJ. Mycophenolate mofetil. *Lancet*. 1996; 348(9038):1357-9.
9. Enk AH, Knop J. Treatment of pemphigus vulgaris with mycophenolate mofetil. *Lancet*. 1997; 350(9076):494.
10. Böhm M, Beisert S, Schwarz T, Metze D, Luger T. Bullous pemphigoid treated with mycophenolate mofetil. *Lancet*. 1997; 349(9051):541.
11. Nousari HC, Sragovich A, Kimyai-Asadi A, Orlinsky D, Anhalt GJ. Mycophenolate mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40(2 Pt 1):265-8.
12. Satchell AC, Barnetson RS. Staphylococcal septicaemia complicating treatment of atopic dermatitis with mycophenolate. *Br J Dermatol*. 2000; 143(1):202-3.
13. Benez A, Fierlbeck G. Successful long-term treatment of severe atopic dermatitis with mycophenolate mofetil; *Br J Dermatol*. 2001; 144(3):638-9.
14. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1997; 195(1):10-9.
15. Neyts J, De Clercq E. Mycophenolate mofetil strongly potentiates the anti-herpesvirus activity of acyclovir. *Antiviral Res*. 1998; 40(1-2):53-6.
16. Heller M, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol*. 2007; 157(1):127-32.
17. Hansen ER, Buus S, Deleuran M, Andersen KE. Treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil; *Br J Dermatol*. 2000; 143(6):1324-6.
18. Neuber K, Schwartz I, Itschert G, Dieck AT. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetil; *Br J Dermatol*. 2000; 143(2): 385-91.
19. Hantash B, Fiorentino D. Liver enzyme abnormalities in patients with atopic dermatitis treated with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol*. 2006; 142(1):109-10.
20. Murray ML, Cohen JB. Mycophenolate mofetil therapy for moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32(1):23-7.
21. Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, Leiter U, Krähn G, Kaufmann R, et al. Successful treatment of severe refractory atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol*. 1999; 141(1):175-6.