

## Tratamento de Imunodeficiências Primárias por Deficiência predominante de Anticorpos – Protocolo de seguimento

### Treatment of Predominantly Antibody Primary Immunodeficiency Diseases

Emilia Faria<sup>1\*</sup>, Susana Silva<sup>2\*</sup>, Teresa Español<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Assistente de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra e Consultor de Imunodeficiências Primárias no Hospital Pediátrico de Coimbra*

<sup>2</sup> *Interna de Imunoalergologia da Unidade de Imunoalergologia - Hospital de Santa Maria.*

<sup>3</sup> *Pediatra - Chefe da Unidade de Imunologia - Hospital de Vall d'Hebron - Barcelona*

\* *Protocolo realizado na sequência do estágio efectuado nas Unidade de Imunologia e nas Consultas Imunodeficiências do Hospital de Vall d'Hebron.*

#### Resumo

As imunodeficiências primárias (IDP) por défice predominante de anticorpos são as IDP mais frequentes.

Apresentam fenótipos muito diversos, com espectro de manifestações clínicas muito variável que pode atrasar o diagnóstico.

O seguimento destes doentes implica na maioria dos casos, a instituição a longo prazo de terapêutica substitutiva com gamaglobulina intravenosa ou subcutânea. A dose terapêutica com gamaglobulina deve ser ajustada a cada doente com o objectivo de manter os níveis de IgG superiores a 500mg/dl.

Apresenta-se um protocolo, elaborado a partir da experiência partilhada no estágio efectuado no Hospital de Vall d'Hebron. Inclui-se as doses, forma de administração de GGIV, reacções adversas e medidas de avaliação clínica e laboratorial da sua eficácia e eventual iatrogenia.

São referidas as principais complicações associadas a este tipo de IDP: infecciosa, envolvendo diversos sistemas e outras menos frequentes como doenças autoimunes, neoplásicas e linfoproliferativas.

O diagnóstico precoce e instituição terapêutica adequada são factores determinantes na evolução clínica, qualidade de vida e prognóstico destes doentes.

**Palavras-chave: Imunodeficiências primárias, Terapêutica com Gamaglobulina, Complicações da Deficiência Primária de anticorpos, Protocolo de Seguimento, Sobrevida.**

### Summary

*Primary Immunodeficiency Diseases (PID) with predominant antibody deficiency are the most frequent PID's.*

*Diagnosis may be delayed by the great diversity of clinical and immunological phenotypes that have been described in association with PID's.*

*The most frequent management of these patients is based on long term substitution therapy with intravenous or subcutaneous gammaglobulin. The dose required for adequate gammaglobulina substitution therapy should be adapted to the needs of the individual patient with the objective to maintaining the IgG level higher than 500mg/dl.*

*The authors present a guideline proposal, carried out after the training in Vall d'Hebron Immunodeficiency Unit Hospital. The gammaglobulin monitoring, mode of administration, adverse reactions were evaluated. The efficacy and iatrogenic effect were evaluated by clinical and immunological parametes.*

*Pulmonary and intestinal infections are the most frequent complications in these patients. Others less frequent such as autoimmune, neoplastic and linfoproliferative complications are also discussed.*

*Early diagnosis and adequate therapy are the most important factors regarding clinical evolution, quality of life and prognosis of these patients.*

**Key-words: Primary immunodeficiency diseases, Gammaglobulin treatments, Primary antibody deficiency complications, Guideline proposal, Follow-up, Survival.**

## 1-INTRODUÇÃO

As Imunodeficiências Primárias (IDP) com deficiência predominante de anticorpos são as mais frequentes. A classificação e diagnóstico das IDP é actualizada regularmente pelo comissão científica de IDP da OMS<sup>1-3</sup>. A classificação e as principais características das IDP com deficiência predominante de anticorpos estão referidas no quadro I.

Assiste-se nos últimos anos à identificação de distintos fenótipos e das diferentes mutações genéticas neste grupo de IDP nomeadamente na

Imunodeficiência Comum Variável (IDCV), no Síndrome de Hiper-IgM e Agamaglobulinémia<sup>4-8</sup>.

## 2 - TERAPÊUTICA SUBSTITUTIVA COM GAMAGLOBULINA

### 2.1. Indicações

A administração regular de gamaglobulina intravenosa (GGIV) ou subcutânea (GGSC) é a base do tratamento das IDP com predomínio de deficiência de anticorpos.

<b>Quadro I – Principais características das Imunodeficiências primárias com deficiência predominante de anticorpos</b>				
	<b>Igs séricas (IgG, IgA, IgM)</b>	<b>n °de Linf. B</b>	<b>Hereditariedade</b>	<b>Patologia associada</b>
<b>Hipogamaglobulinémia transitória da infância</b>	Diminuição IgG e IgA	Normal	Defeito da diferenciação: atraso da maturação da função helper	<i>Alguns casos:</i> Infecções ORL e/ou pulmonares nos primeiros anos de vida
<b>Deficiência selectiva de IgA</b>	Ausência ou acentuada diminuição da IgA1 e IgA2	Normal	Indeterminada	<i>Alguns casos:</i> Doenças alérgicas Doenças autoimunes Infecções ORL e/ou pulmonares
<b>Deficiência de subclasse IgG</b>	Diminuição de um ou mais isotipos IgG	Normal	Defeitos na diferenciação do isotipo IgG	<i>Alguns casos:</i> Infecções ORL e/ou pulmonares
<b>Imunodeficiência Comum Variável</b>	Diminuição de IgG e IgA com IgM normal ou diminuída	Normal ou diminuído	Indeterminada	Diferentes fenótipos incluem doenças distintas (Infecções recorrentes moderadas a graves)
<b>Agamaglobulinémia: Ligada X ou Autossómica recessiva</b>	Diminuição todas as Igs	0 ou muito baixo	Mutação btk  Mutação genes cadeias $\alpha$ ou $\beta$ de Igs ou outras	Infecções bacterianas graves
<i>Outras mais raras:</i> - Deficiência de Anti-corpos com Igs normais - Deficiência de AID “activation induced cytidine deaminase” (variante da Síndrome de Hiper-IgM)				

Deve ser ponderada em todos os casos de IDP com comprovada deficiência de anticorpos associada ou não a alterações funcionais da imunidade celular T<sup>1,4,9</sup>. Está contra-indicada na deficiência selectiva de IgA.

Os casos de deficiência de IgA, hipogamaglobulinémia transitória da infância ou deficiência de subclasses IgG não têm indicação para

gamaglobulina, excepto nos doentes com infecções recorrentes e comprovada deficiência de anticorpos<sup>9</sup>. Deve efectuar-se o tratamento durante pelo menos 6 meses e, 3 meses após da sua suspensão, reavaliar a resposta na produção de anticorpos após vacinação<sup>10</sup>.

Esta terapêutica está ainda indicada em alguns casos de imunodeficiência secundária grave<sup>9</sup>.

Os métodos de purificação e inactivação viral actualmente utilizados na preparação das diferentes formas de gamaglobulina, permite minimizar o risco de transmissão de doenças infecto-contagiosas, nomeadamente hepatite B, C e HIV <sup>11</sup>. Tem sido recentemente discutida a possibilidade de transmissão transfusional de pirões humanos <sup>12</sup>.

## 2.2. Dose, frequência e velocidade de administração de GGIV

A dose e frequência de administração devem ser ajustadas em cada caso, com o objectivo de atingir níveis basais de IgG superiores a 500 mg/dL e, deste modo, diminuir a frequência e gravidade das infecções, o número de hospitalizações e retardar o agravamento da função pulmonar <sup>9,13</sup>. Vários estudos têm comprovado o benefício clínico acrescido de altas doses de GGIV (adultos 600mg/kg/4 semanas, crianças 800mg/kg/4 semanas) comparativamente a doses normalmente recomendadas (adultos 300 mg/kg/4 semanas, crianças 400mg/kg/4 semanas) sem agravamento dos efeitos secundários <sup>14</sup>. Demonstrou-se que é necessário doses mais elevadas para prevenir a colonização bacteriana das bronquiectasias e o aparecimento de infecções não bacterianas, particularmente por enterovirus. Em doentes com agamaglobulinémia demonstrou-se o efeito protector na recorrência das infecções com níveis basais de IgG sérica superiores a 800 mg <sup>13</sup>.

Não há consenso em relação à velocidade de perfusão. Em geral recomenda-se uma velocidade de perfusão mais baixa nos primeiros 30 minutos de cada tratamento (0,5mg/kg/min) e aumento progressivamente da velocidade de perfusão até ao máximo de 4 ml/minuto <sup>15</sup>.

## 2.3. Reacções adversas

As reacções adversas durante o tratamento com GGIV são raras, sendo mais frequentes as reacções ligeiras comparativamente às anafilácticas. Nas séries publicadas encontra-se uma incidência de reacções adversas ligeiras entre 0,8 a 15%. Esta incidência diminui quando são excluídos factores de risco como: infecção concomitante, tratamento inicial, intervalo de tempo decorrido desde a última infusão superior a 6 semanas, infusão demasiado rápida, presença de anticorpos anti-IgA e preparado de GGIV a temperaturas baixas no momento da perfusão <sup>9,15</sup>.

São referidas por ordem decrescente de frequência: febre, tremores, cefaleias, tonturas, reacção vasomotora, rash, prurido, náuseas, vómitos, mialgias e dor torácica. Estão descritos casos raros de reacções graves como: meningite asséptica, trombose cerebral, insuficiência renal e pulmonar ou anemia hemolítica, com doses muito superiores das recomendadas normalmente na IDP <sup>9</sup>.

## 2.4. Gamaglobulina subcutânea (GGSC)

A administração de GGSC no domicílio é prescrita com frequência nos países Escandinavos e Reino Unido desde os anos 80. A dose recomendada é de 100mg/kg/semana, injectada na parede abdominal ou coxa, através de uma bomba infusora, a uma velocidade de 0,05-0,2 ml/kg/hora ou 1-3ml/hora. Apresenta vantagens, relativamente à forma intravenosa, pela maior comodidade para o doente e diminuição dos efeitos adversos sistémicos <sup>16</sup>. A eficácia e segurança são sobreponíveis em relação à administração intravenosa com a vantagem de se conseguir manutenção de níveis séricos de IgG mais constantes <sup>9,17</sup>.

Recomenda-se esta forma terapêutica nos

doentes que vivem longe de um centro hospitalar, com acesso venoso é difícil ou com antecedentes de reacções graves com GGIV <sup>9</sup>.

### **3- Eventuais complicações em doentes com IDP com predominante deficiência de anticorpos**

O tratamento adequado com gamaglobulina permite diminuir a gravidade e frequência das infecções e a incidência de complicações.

O tipo e a gravidade das complicações estão relacionados com a IDP em causa e a presença de lesões irreversíveis na altura do diagnóstico. A grande maioria dos casos de deficiência selectiva de IgA é assintomática, necessitando apenas de vigilância de eventual patologia alérgica ou autoimune e de doseamento esporádico de imunoglobulinas pois, poderá raramente, evoluir para IDCV.

As infecções recorrentes, nomeadamente sinopulmonares e gastrointestinais, são as complicações mais frequentes. De realçar que a ausência de serologia positiva (IgM e IgG) não exclui infecção activa, pelo grave compromisso na produção de anticorpos que caracteriza estas doenças.

Tem sido atribuído um risco aumentado de patologia linfoproliferativa <sup>18</sup>, neoplásica <sup>19</sup>, autoimune <sup>20, 21</sup> e neurológica <sup>22, 23</sup> comparativamente à população geral. Estas complicações devem ser investigadas na presença de sinais de alerta, pois a sua evolução é importante na sobrevida dos doentes. A infecção pulmonar crónica, linfoma e carcinoma são as principais causas de morte nas IDCV, parecendo existir uma maior incidência de linfomas no sexo feminino e de carcinoma gástrico no sexo masculino <sup>7</sup>.

### **3.1. Patologia respiratória**

As infecções sinopulmonares recorrentes, bronquiectasias e deterioração progressiva da função pulmonar são as principais complicações pulmonares encontradas na IDCV, tanto em idade pediátrica <sup>24</sup> como em adultos <sup>25</sup>.

Os agentes infecciosos identificados, por ordem decrescente de frequência, são: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Aspergillus fumigatus* <sup>5</sup>.

Têm-se demonstrado na IDCV diminuição significativa da incidência de pneumonia nos doentes sob terapêutica regular com GGIV (N1). A terapêutica antimicrobiana deve ser prescrita o mais precocemente possível e orientada pela sensibilidade aos antibióticos da cultura de expectoração.

Na presença de doença pulmonar crónica medidas de drenagem postural, incluindo cinesiterapia respiratória, use de flutter e ainda terapêutica broncodilatadora, deve ser efectuada regularmente <sup>9</sup>.

A administração profiláctica de antibióticos tem mostrado vantagens a longo prazo, na diminuição das infecções graves, na necessidade de hospitalização e na deterioração da função pulmonar <sup>9, 26</sup>. Não há, no entanto, consenso em relação às indicações de antibioterapia profiláctica, pela inexistência de estudos prospectivos controlados com placebo nas imunodeficiências primárias <sup>25</sup>. A profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis carini* é recomendada em doentes com compromisso da função celular T como no caso, do Síndrome de Hiper IgM <sup>9</sup>.

### **3.2. Patologia gastrointestinal**

Encontra-se uma incidência elevada de queixas gastrointestinais na IDCV e deficiência selectiva

de IgA. Entre as principais causas de diarreias crônicas salienta-se causas infecciosas por *Giardia lamblia*, *Campylobacter pilory*, *Cryptosporium*, doença celíaca e doença inflamatória intestinal crônica nomeadamente doença de Crohn ou colite ulcerosa. A hiperplasia nodular linfoide ou a gastrite atrófica, frequentes na IDCV, poderão justificar quadros de mal absorção <sup>7</sup>.

### 3.3. Doenças linfoproliferativas

As doenças linfoproliferativas mais frequentes nos doentes com agamaglobulinémia e IDGV são: linfomas não-Hodgkin de células B, seguido de linfomas Hodgkin <sup>18</sup>. A suspeita clínica obriga à realização de biopsia ganglionar ou medular. O diagnóstico histológico exige a observação atenta por um anatomopatologista com experiência em IDP. A infecção crónica induz estimulação linfática, hiperplasia linfoide atípica e alterações da estrutura ganglionar que associada a hipoplasia ou ausência dos centros germinativos torna difícil o diagnóstico diferencial com linfomas <sup>7, 18</sup>.

### 3.4. Neoplasias sólidas

O carcinoma do estômago é a neoplasia mais frequente nos doentes com IDCV. Com menor frequência encontram-se casos de carcinoma do cólon, sobretudo na agamaglobulinémia, carcinoma do útero, ovário ou próstata <sup>19</sup>. É discutível o interesse do doseamento regular de anticorpos antitumorais no rastreio do cancro.

### 3.5. Doenças autoimunes

Várias doenças autoimunes são descritas em mais de 25% dos doentes com deficiência selectiva de IgA, IDCV ou Hiper IgM <sup>20,21</sup>. Encon-

tramos com maior frequência: Doença celíaca, Citopénias, Anemia e trombopenia associada - Síndrome de Evans <sup>27</sup> e, em casos mais raros, Artrite reumatóide e Lúpus eritematoso sistémico, Síndrome de Sjögren, Cirrose biliar primária, Anemia perniciosa e Hipertiroidismo <sup>20, 21</sup>.

### 3.6. Outras complicações raras

Estão descritos casos de patologia neurológica na agamaglobulinémia e com menor frequência em doentes com IDCV <sup>22,23</sup>. A meningoencefalite cónica é a complicação neurológica a mais grave. Estão referidos na literatura casos de mielopatia progressiva, retinopatia, perda auditiva neurosensorial, dermatomiosite, poliomiosite e atrofia cerebral. A infecção a enterovirus (mais frequentemente ecovirus) é provavelmente a principal causa de patologia no sistema nervoso central nestes doentes <sup>22,23</sup>. Outros vírus têm sido identificados pelo que, na presença de forte suspeita clínica, se recomende a pesquisa por PCR de herpes tipo 1 e 6, CMV, EBV, HTLV, parvovirus, varicela e micoplasma.

A doença granulomatosa sistémica pode ocorrer com frequência associada a esplenomegalia e adenomegalias. Os doentes apresentam-se em geral assintomáticos, não exigindo tratamento específico. A esplenomegalia pode condicionar o aparecimento de citopenias por sequestro. A detecção de granulomas não caseosos no pulmão, baço, pele ou fígado pode sugerir o diagnóstico de sarcoidose e retardar o diagnóstico de IDP <sup>28</sup>.

Estão descritos casos raros de infiltrados sistémicos linfocitárias de células T com grave compromisso da função pulmonar e/ou digestiva <sup>29</sup>.

#### 4 - PROTOCOLO DE SEGUIMENTO DE DOENTES COM DEFICIÊNCIA PREDOMINANTE DE ANTICORPOS

Não está publicado um protocolo consensual no seguimento das crianças ou adultos com IDP por deficiência de anticorpos. É a experiência clínica que permite uma actuação terapêutica mais eficaz e o diagnóstico precoce de eventuais complicações. A avaliação das complicações exige, logicamente, a colaboração de uma equipa multidisciplinar.

O contacto com os clínicos do Hospital de Vall d'Hebron, com experiência em IDP há mais de 20 anos, a troca de experiências e a observação dos procedimentos diagnósticos e de seguimento, permitiu a elaboração deste protocolo que assenta nos seguintes pontos:

##### a) Diagnóstico correcto:

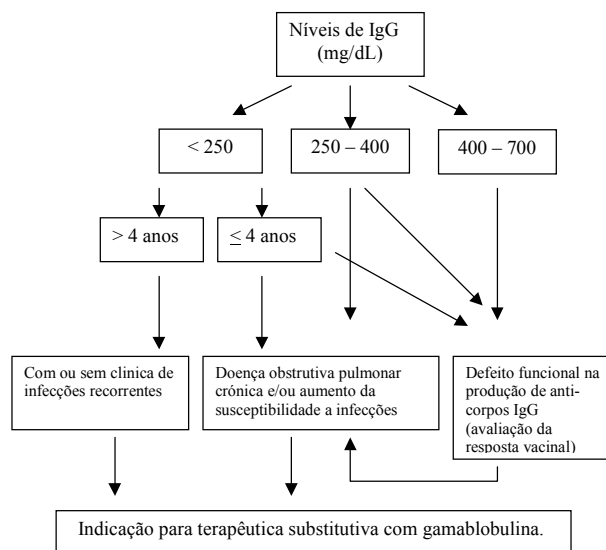
Efectuado com base na caracterização clínica e imunológica, em que se demonstra uma Imunodeficiência Primária com compromisso da produção de anticorpos. As variações dos níveis séricos de IgG total são os indicadores mais importantes para terapêutica substitutiva com gamaglobulina (Quadro II).

##### b) Avaliação pré tratamento com GGIV:

- Avaliação clínica e exame objectivo (incluindo peso e altura).
- Avaliação laboratorial: hemograma com fórmula leucocitária, bioquímica completa, doseamento de imunoglobulinas, velocidade de sedimentação e anticorpos antinucleares.
- Ag para hepatite B e HIV1 e PCR para vírus da hepatite C.
- Pesquisa de ovos, quistos e parasitas nas fezes.
- Estudo Funcional Ventilatório
- Estudo imagiológico: TAC torácica de alta resolução e TAC abdominal.

**Quadro II** – Indicações para terapêutica substitutiva com gamaglobulina em relação à gravidade da hipogamaglobulinémia e níveis séricos de IgG.

(Adaptado de Wolf H.M. ESID Educational Symposium 2002)



##### c) Dose a administrar:

Primeira administração de GGIV: 300 mg a 400mg/kg repetida nas 2 semanas subseqüentes e seguida de doseamento de IgG, 21 dias após o 3º tratamento. Se atingiu uma concentração de IgG superior a 600mg, efectuar novo tratamento 3 semanas depois.

No caso de lactente com infecção activa preconiza-se na primeira administração 150mg/kg/semana, devendo o intervalo de administração ser ajustado em relação com a gravidade do quadro clínico e níveis de IgG obtidos pré-tratamento.

Administrações seguintes: ajustar a dose ao caso clínico, com o objectivo de manter uma dose basal de IgG sérica superior a 500mg/dl, podendo a dose de GGIV variar entre 200-600mg/kg em cada 3 ou 4 semanas.

Deve ser dada particular atenção aos casos mais graves: agamaglobulinémia, doença pulmonar crónica, diarreia crónica, doença neurológica

ou autoimune, pela eventual necessidade do aumento da dose e/ou frequência de GGIV.

Programar eventuais procedimentos cirúrgicos ou dentários na semana seguinte ao tratamento com GGIV.

É importante que em cada administração se proceda ao registo do nome e lote da GGIV administrada.

#### **d) Velocidade de perfusão**

No hospital de Vall d'Hebron administra-se GGIV a uma velocidade de perfusão de 0,5 mg/kg/minuto nos primeiros 30 minutos e, na ausência de reacções adversas, aumenta-se para 1 mg/kg/minuto até 2 mg/kg/minuto. Em geral, a infusão de imunoglobulinas decorre durante 2 a 4 horas.

#### **e) Reacções adversas**

Reacção anafiláctica: suspender de imediato a perfusão e administrar terapêutica com anti-histamínicos, corticoides e eventualmente adrenalina. A perfusão deve ser reiniciada uma semana depois e se possível optar por fórmulas de gamaglobulina com menor concentração de IgA. Efectuar-se 30 minutos antes do novo tratamento um bólus de corticoides EV (0,5mg/kg) e anti-histamínico. Recomenda-se, nos primeiros 30 minutos, uma velocidade de perfusão inferior a 0,5mg/kg/hora.

Reacções adversas ligeiras: desaparecem minutos após a suspensão da GGIV, podendo necessitar da terapêutica sintomática. Pode ser ponderada a alteração da fórmula de GGIV e eventualmente a administração profiláctica de paracetamol, ácido acetilsalicílico oral, anti-histamínico ou hidrocortisona 30 minutos antes da retomar a perfusão.

#### **f) Avaliação clínica e analítica antes de cada perfusão com GGIV:**

Clínica: Tipo e frequência de infecções, recurso a antibioterapia, alteração do estado geral, investigação de alteração da sintomatologia respiratória, digestiva, articular, pre-

sença de alterações neurológicas, adenomegalias ou organomegalias.

Laboratorial: Hemograma com fórmula leucocitária, transaminases e doseamento de imunoglobulinas. Se aumento das transaminases deve ser efectuado o doseamento de antigénio da hepatite B e PCR para vírus da hepatite C.

#### **g) Realizar anualmente:**

- TAC torácica, Ecografia abdominal.
- Pesquisa de ovos, quistos e parasitas. Coproculturas.
- Mamografia bilateral (mulheres com idade superior a 35 anos)
- Ecografia prostática (homens com idade superior 60 anos)
- Estudo funcional ventilatório, incluindo difusão alveolo-capilar.

#### **h) Na presença de sintomatologia sugestiva de patologia associada, deve ser efectuada investigação complementar:**

- Alterações do sistema nervoso central como alterações do comportamento, cefaleias, encefalopatia, convulsões, alterações sensoriais, sensitivas ou motoras. Deve efectuar-se TAC crânio-encefálica, EEG, punção lombar com identificação por PCR de echovirus, citomegalovirus, herpes, varicela e adenovirus.

Nestes casos proceder ao tratamento antiviral adequado e aumentar a dose GGIV para manter os níveis de IgG superiores a 800mg/dL. Estão descritos casos onde se conseguiu a erradicação do echovirus com a administração intratecal de gamaglobulina.

#### **- Infecção respiratória baixa:**

Colheita de expectoração e cultura com antibiograma e com pesquisa de bactérias, vírus, fungos, BK e *Aspergillus*.

No caso de colonização bacteriana (mais frequentemente *Haemophilus influenza*) ou por *Pseudomonas aeruginosas* tentar



irradiação com antibioterapia profiláctica de acordo com o antibiograma.

Nos casos de colonização de bronquiectasias por *Haemophilus* efectua-se, no Hospital de Vall d'Hebron, tratamento profiláctico com azitromicina 250 a 500mg/dia durante 3 dias/semana, em semanas alternadas e depois uma vez por mês, até se conseguir a irradiação bacteriana.

**- Diarreia crónica:**

Avaliação de malabsorção (teste de xilose, gorduras nas fezes), coproculturas (pesquisa de *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Aeromonas*, *Candida*, *Vibrio*, *Yersinia*, *Cryptosporidium*, *Rotavirus*, *E. Coli*).

Pesquisa de ovos, quistos e parasitas, trânsito gastrointestinal e biopsia intestinal (de preferência com imunohistoquímica).

Deve ser excluída doença celíaca e outras doenças inflamatórias intestinais crónicas.

**- Doenças linfoproliferativas:**

No caso de alterações do estado geral, perda de peso, adenomegalias, hepatoesplenomegalia e anemia, proceder a avaliação clínica e laboratorial completa com doseamento de  $\beta 2$  microglobulina e timidina quinase, mielograma, TAC torácica e abdominal e biopsia ganglionar e/ou biopsia óssea.

- Na suspeita de carcinomas do tubo digestivo ou de outra localização a investigação deve ser dirigida em função do quadro clínico.

- No caso de sintomatologia sugestiva de patologia autoimune a investigação deve ser orientada pela clínica. De referir que a ausência de autoanticorpos não exclui a possibilidade de doença autoimune, pelo que uma avaliação periódica e exclusão de causa infecciosa deve ser efectuada antes do inicio do tratamento. A terapêutica immunossupressora pode ser efectuada sendo recomendado nestes casos o aumento das

doses de IGIV para manter os níveis de IgG acima dos 800 mg/dl.

**i) Outras recomendações:**

Recomendam-se cuidados gerais de higiene corporal e de evicção do contacto com indivíduos infectados.

A vacinação com organismos vivos atenuados (varicela, polio oral, sarampo, rubéola, tosse convulsa e BCG) está contra-indicada nos casos de IDP grave como na IDCIV, Agamaglobulinemia e todos os casos com deficiência completa da resposta humoral. Não há consenso em relação às vacinas de organismos inactivados ou toxoides. Alguns autores recomendam o cumprimento do calendário vacinal nos casos em que a função imunológica celular T está intacta enquanto outros clínicos, como acontece no Hospital de Vall d'Hebron não efectuam qualquer tipo de vacinas nestes doentes.

A terapêutica substitutiva com GG permite o aumento da sobrevivência, da melhoria da qualidade de vida destes doentes e minimiza as restrições associadas a eventuais complicações. O aumento da sobrevivência vai, no entanto, aumentar o risco de patologias associadas pelo que a vigilância periódica é fundamental. As formas de IDP de transmissão genética identificadas beneficiam de aconselhamento genético e eventual diagnóstico pré-natal.

**Agradecimentos**

Ao Dr. JM Bertrán da Unidade de Imunologia Infantil, Serviço de Pediatria e Dr. A Alvarez e Dr. X De Gracia da Consulta de Imunodeficiências Primárias, Serviço de Pneumologia do Hospital Geral de Vall d'Hebron, Barcelona, pela oportunidade que lhes proporcionaram de assistir regularmente às consultas e pela frutuosa discussão de casos clínicos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Primary Immunodeficiency Diseases. Report of IUIS PID Group. *Clin Exp Immunol.* 1999; 118 (Suppl. 1): 1-28.
2. Chapel H, Geha R, Rosen F for the IUIS PID Classification Committee. Primary immunodeficiency diseases: an update. *Clin Exp Immunol.* 2003; 132: 9-15.
3. www.esid.org
4. Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 581-91.
5. Bonilla F, Geha RS. Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: S571- S81.
6. Ochs HD, Smith CIE, Puck JM. Primary Immunodeficiency diseases. A molecular and genetic approach. Oxford U. Press 1999.
7. Cunningham-Rundles C, Bodian Carol. Common Variable Immunodeficiency: Clinical and Immunological Features of 248 patients. *Clin Immunol.* 1999; 92: 34-48.
8. Warnatz K, Denz A, Dräger R et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27+IgM-IgD-) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood.* 2002; 99: 1544-51.
9. Stiehm ER. Conventional Therapy of Primary Immunodeficiency Diseases In Ochs HD, Smith CIE, Puck JM ed. Primary Immunodeficiency Diseases. A Molecular and Genetic Approach. Oxford U. Press 1999: 448-58.
10. Rodrigo MJ, Vendrell M, Cruz MJ, Miravittles et al. Utility of the Antibody Response to a Conjugated Haemophilus influenzae Typeb B Vaccine for Diagnosis of Primary Humoral Immunodeficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1462-5.
11. Chapel HM. Safety and availability of immunoglobulin replacement therapy in relation to potentially transmissible agents. *Clin Exp Immunol.* 1999; 118: 29-34.
12. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet.* 2004; 363: 417-21.
13. Quartier P, Debré M, De Blic J. et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: A retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr.* 1999; 134: 589-96.
14. Eijkhout HW, van der Meer JWM, Kallenberg CGM et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with Primary Hypogammaglobulinemia. *Ann Intern Med.* 2001; 135: 165-74.
15. Brennan VM, Salomé-Bentley NJ, Chapel HM. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol.* 2003; 133: 247-51.
16. Hansen S, Gustafson R, Smith CI, Gardulf A. Express subcutaneous IgG infusions: decreased time of delivery with maintained safety. *Clin Immunol.* 2002; 104: 237-41.
17. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol.* 2000; 20: 94-100.
18. Gompels MM, Hodges E, Lock RJ et al. Lymphoproliferative disease in antibody deficiency: a multi-centre study. *Clin Exp Immunol.* 2003; 134: 314-20.
19. Mellekjaer L, Hammarström L, Andersen V et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol.* 2002; 130: 495-500.
20. Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev.* 2002; 16: 61-4.
21. Arkwright PD, Abinun M, Cant AJ. Autoimmunity in human primary immunodeficiency diseases. *Blood.* 2002; 99: 2694-702.
22. Ziegner UHM, Kobayashi RH, Cunningham-Rundles C, Español T et al. Progressive Neurodegeneration in Patients with Primary Immunodeficiency Disease on IVIG Treatment. *Clin Immunology.* 2002; 102: 19-24.
23. Rudge P, Webster ADB, Revesz T, Warner T, Español T, Cunningham-Rundles C and Hyman N. Encephalomyelitis in primary hypogammaglobulinaemia. *Brain.* 1996; 119: 1-15.
24. Llobet MP, Bertrán JM, Español T. Inmunodeficiencia común variable en la edad pediátrica. *Allergol et Immunopathol.* 2002; 30 (1): 42-6.
25. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with Common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 1001-4.
26. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 918-51.
27. Seve P, Pavic M, Malcus C, Le Scannff J, Gomard E, Broussolle C. Common variable immunodeficiency and Evans's syndrome. *Rev Med Interne.* 2004; 25: 96-7.
28. Spickett GP. Current perspectives on common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Allergy.* 2001; 31: 536-42.
29. Katial RK, Lieberman MM, Muehlbauer SL, Lust JA, Hamilos DL. Gama delta T lymphocytosis associated with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 1997; 17: 34-42.