

IMUNOGLOBULINAS ENDOVENOSAS EM DERMATOLOGIA – EXPERIÊNCIA CLÍNICA DE 7 ANOS NO HOSPITAL DE BRAGA

Catarina Araújo¹, José Carlos Fernandes², Maria da Luz Duarte³, Teresa Pereira⁴, Ana Paula Vieira², Celeste Brito⁵

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

²Assistente Hospitalar Graduado(a) de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology

³Chefe de Serviço, Serviço de Dermatologia e Venereologia/ Consultant Chief, Department of Dermatology and Venereology

⁴Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology

⁵Chefe de Serviço, Directora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/ Consultant Chief, Head of Department of Dermatology and Venereology

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

RESUMO – Introdução: Nos últimos anos tem aumentado a experiência clínica com o uso de Imunoglobulinas Endovenosas (IgEv) em Dermatologia. Apesar da informação limitada na literatura, a utilização *off-label* das IgEv tem demonstrado eficácia na terapêutica de várias dermatoses refratárias aos tratamentos convencionais. **Material e métodos:** Efetuou-se um estudo retrospectivo dos doentes com patologia dermatológica tratados com IgEv entre Janeiro de 2004 e Outubro de 2011 no Serviço de Dermatologia do Hospital de Braga. Foram analisadas as características demográficas e clínicas, as terapêuticas efetuadas, a resposta clínica e o perfil de segurança. **Resultados:** Foram tratados 21 doentes com IgEv em 10 diferentes patologias dermatológicas: quatro doentes com Pênfigo Vulgar [2 com resposta completa (RC), um com resposta parcial (RP) e outro que interrompeu o tratamento por efeito lateral grave]; dois doentes com Penfigóide Bolhoso (um com RC e outro com RP); três doentes com Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) com RC; dois doentes com Dermatômiosite (ambos com RP); quatro doentes com Urticária Crónica (um com RC, um com RP, um que não respondeu e outro que suspendeu o tratamento por efeito lateral); dois doentes com Vasculopatia Livedóide com RP; um doente com Síndrome CREST que não melhorou; um doente com Escleromixedema com RP; um doente com Pioderma Gangrenoso com RC e uma doente com Dermite Atópica que interrompeu o tratamento na sequência de gravidez. Com excepção dos 3 doentes com NET, em todos os outros a doença havia sido refratária aos tratamentos sistémicos convencionais. **Conclusões:** Apesar de a nossa experiência ser limitada, o tratamento com IgEv pode ser benéfico em determinadas patologias que não melhoram com o tratamento clássico. Atendendo ao seu custo elevado e efeito terapêutico variável, o seu uso deve ser criterioso até que mais estudos definam a relação risco-benefício.

PALAVRAS-CHAVE – Imunoglobulinas endovenosas; Doenças da pele; Dermite atópica; Penfigóide bolhoso; Necrólise epidérmica tóxica; Urticaria.

INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN IN DERMATOLOGY – CLINICAL EXPERIENCE IN HOSPITAL DE BRAGA

ABSTRACT – Introduction: In recent years, the clinical experience with the use of intravenous immunoglobulin (Ivlg) in Dermatology has increased. Despite limited information in literature, *off-label* use of Ivlg has shown efficacy in the treatment of several refractory dermatosis to conventional treatments. **Material and methods:** We conducted a retrospective study of patients with dermatological pathology treated with Ivlg between January 2004 and October 2011 in the Department of Dermatology, Hospital de Braga. We analyzed the demographic and clinical characteristics, therapies performed, clinical response and safety profile. **Results:** 21 patients were treated with Ivlg in 10 different derma-

Artigo Original

tological conditions: four patients with pemphigus vulgaris [2 with complete response (CR), one with partial response (PR) and another who interrupted treatment due to severe side effects]; two patients with bullous pemphigoid (one with CR and one with PR); three patients with Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) with CR; two patients with dermatomyositis (both PR); four patients with Chronic Urticaria (one with CR, one with PR, one who did not respond and another who discontinued treatment for side effects); two patients with livedoid vasculopathy with PR, a patient with CREST syndrome that has not improved; a patient with Scleromyxedema with PR; a patient with Gangrenous Pyoderma with CR and one patient with Atopic dermatitis who discontinued treatment due to pregnancy. With the exception of three patients with TEN, all other patients had refractory disease to conventional systemic treatments. **Conclusions:** Although our experience is limited, treatment with Ivlg may be beneficial in certain pathologies that do not improve with conventional treatment. Given its high cost and variable therapeutic effect, their use should be cautious until more studies define the risk-benefit ratio.

KEY-WORDS – Immunoglobulins, intravenous; Skind diseases; Dermatitis, atopic; Epidermal necrolysis, toxic; Pemphigoid, bullous; Urticaria.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Maio/May 2013; Aceite/Accepted – Julho/July 2013

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Correspondência:

Dr.^a Catarina Araújo

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospital de Braga, Sete Fontes – São Victor
4710-243 Braga, Portugal.
Tel.: +351-253-027-000
Fax: +351-253-027-999
E-mail: catarina.portela.araujo@gmail.com

INTRODUÇÃO

Além da indicação inicial em imunodeficiências primárias e secundárias, o uso de Imunoglobulinas humanas endovenosas (IgEv) tem aumentado significativamente no tratamento de várias doenças inflamatórias e auto-imunes¹⁻³. Ainda que a maioria da informação disponível seja referente a casos isolados ou a pequenas séries de casos, a utilização *off-label* em Dermatologia tem sido descrita de forma crescente na literatura (Tabela 1)⁴.

De acordo com as *guidelines* europeias sobre o uso de altas doses de IgEv em Dermatologia⁵, essa

terapêutica está apenas indicada como tratamento de primeira linha na Síndrome de Kawasaki (nível de evidência Ia, recomendação grau A).

Por outro lado, a Dermatomiosite é a doença onde tem sido demonstrada maior nível de evidência para o tratamento com IgEv; existem numerosos casos clínicos e pequenas séries de casos, bem como estudos controlados duplamente cegos, que demonstram a eficácia das IgEv (nível de evidência Ib, grau de recomendação A)⁵.

Resultados particularmente positivos têm sido alcançados no tratamento de vasculites primárias, nomeadamente, Granulomatose de Wegener (nível de evidência Ia, recomendação grau B), Doença de Churg-Strauss

Tabela 1 - O uso off-label de IgEv em Dermatologia

DOENÇAS BOLHOSAS AUTO-IMUNES
Pênfigo vulgar
Pênfigo foliáceo
Penfigoide bolhoso
Penfigoide cicatricial
Epidermólise bolhosa adquirida
Doença IgA linear
Penfigoide gestacional
Necrólise epidérmica tóxica
Doenças do tecido conjuntivo
Dermatomiosite
Lupus eritematoso sistémico
Esclerodermia
Doença do tecido conjuntivo misto
Vasculites
Síndrome Kawasaki
Vasculite livedóide
Vasculite associada a ANCA
Poliarterite nodosa
Vasculite ANCA-negativa
Vasculite leucocitoclásica
Doença de Behçet

URTICÁRIA
<i>Urticária crónica idiopática</i>
<i>Urticária autoimune</i>
<i>Urticária de pressão</i>
<i>Urticária solar</i>
<i>Angioedema e hipereosinofilia</i>
Dermite atópica
Escleromixedema
Mixedema pré-tibial
Dermopatia fibrosante nefrogénica
Psoríase e artrite psoriática
Pioderma gangrenoso
Sarcoma de Kaposi
Erupção polimorfa solar

Tabela 2 - Ações imunoreguladoras da IgEv

INFLAMAÇÃO
<ul style="list-style-type: none">• Atenuação dos danos mediados pelo complemento• Diminuição da inflamação mediada por imuno-complexos• Regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, TNF-α e GM-CSF; regulação positiva do antagonista do receptor da IL-1; efeitos variáveis no IFN-γ• Inibição da activação de células endoteliais• Neutralização de toxinas de microorganismos• Redução da necessidade de corticoterapia• Modulação das metaloproteinases da matriz
CRESCIMENTO CELULAR
<ul style="list-style-type: none">• Regulação das vias de apoptose e do ciclo celular• Efeitos na adesão celular
CÉLULAS T
<ul style="list-style-type: none">• Regulação da produção de citocinas• Neutralização de super-antígenos
CÉLULAS B E ANTICORPOS
<ul style="list-style-type: none">• Controlo dos repertórios emergentes de células B da medula óssea• Sinalização negativa através de receptores Fcγ inibitórios• Regulação positiva ou negativa de forma seletiva da produção de anticorpos• Neutralização de auto-anticorpos circulantes por anti-idiotipos
CÉLULAS DENDRÍTICAS
<ul style="list-style-type: none">• Inibição da diferenciação e maturação• Regulação da produção de citocinas inflamatórias
RECEPTORES Fc
<ul style="list-style-type: none">• Bloqueio dos receptores Fc das células fagocitárias• Indução da citotoxicidade celular dependente de anticorpos• Indução dos receptores Fcγ inibitórios IIB• Saturação do FcRn

(nível de evidência I, recomendação grau B) e Poliangeíte microscópica (nível de evidência Ia, recomendação grau B)⁵.

A infusão de IgEv consiste num preparado de amostras de plasma humano de milhares de doadores sanguíneos saudáveis após inativação viral. São constituídas, em mais de 90%, por moléculas de IgG policlonais, com respetivas subclasses e quantidades mínimas de IgM e IgA. Contêm também moléculas solúveis tais como CD4, CD8, determinantes HLA classe I e II, certos tipos de citocinas como TGF- β receptores de citocinas e moléculas solúveis de adesão intercelular⁶⁻⁷. São

estabilizadas com glucose, maltose, sacarose, manitol, sorbitol, glicina ou albumina.

O modo de acção das IgEv é complexo, ainda não totalmente compreendido e parece diferir dependendo da fisiopatologia da doença⁸ (Tabela 2). Há cinco principais mecanismos⁹ não exclusivos que têm sido propostos: (1) modulação da expressão e função dos receptores Fc; (2) inibição dos processos mediados pelo complemento; (3) modulação da produção de citocinas e antagonistas de citocinas nas células T, células B, monócitos e macrófagos; (4) neutralização de autoanticorpos circulantes pelos anticorpos anti-idiotipos presentes

Artigo Original

nas preparações de IgEv e (5) neutralização de patógenos envolvidos na etiologia das doenças auto-imunes.

Recentemente outro mecanismo de ação proposto inclui o bloqueio específico do recetor Fas de morte celular programada da superfície celular e o seu ligando específico (FasL, CD95L)¹⁰.

A semi-vida das IgEv é de aproximadamente 3-4 semanas. A dose ótima, a duração e o regime de manutenção ainda não foram determinados. Em Dermatologia, bem como em outras doenças autoimunes e inflamatórias, é usado como agente imunomodulador quando em altas doses, de 2-3g/Kg divididos em 3-5 dias consecutivos em ciclos mensais. O tratamento deve ocorrer durante um período de 3-6 meses no sentido de determinar a eficácia do tratamento. Deve ser administrada a cada 4 semanas; se houver boa resposta clínica, esse intervalo pode ser aumentado gradualmente para um máximo de 6 semanas (não são recomendados intervalos maiores devido à semi-vida das IgEv).

O produto reconstituente necessita de um processamento farmacêutico experiente e a infusão requer monitorização dos sinais vitais bem como dos efeitos laterais. Frequentemente, estes podem ser evitados diminuindo a taxa de infusão a uma velocidade inicial de 1ml/Kg/hora durante 30 minutos e aumentando conforme tolerado até um máximo de 5ml/Kg/hora.

As preparações de imunoglobulinas são geralmente bem toleradas. Os efeitos laterais são incomuns (<5%), têm curso auto-limitado¹¹ e podem ser classificados como sistémicos ou específicos de órgão. As reações sistémicas incluem sintomas constitucionais geralmente decorrentes de alterações vasomotoras na primeira hora após o início da infusão. Reações adversas mais graves, mas raras (<1%)¹², podem ocorrer e incluem reações de anafilaxia, principalmente em doentes com deficiência em IgA. Os efeitos laterais órgão-específicos mais comuns são neurológicos. As cefaleias são os sintomas mais comuns ocorrendo em 5-20%¹²; a maioria ocorre durante ou após o primeiro dia da infusão e respondem a analgésicos. Outro sintoma é a meningite asséptica em até 11% dos casos; geralmente ocorre nas primeiras 72 h depois da infusão de IgEv¹². A quantidade de IgEv infundidas correlaciona-se com o aumento da viscosidade sanguínea e o potencial risco de complicações cardiovasculares e tromboembólicas, embora a verdadeira incidência seja desconhecida¹³. Raramente estão descritos alguns casos de associação de insuficiência renal aguda sobretudo em preparações de IgG com sacarose (lesão do túbulo renal proximal) e em doentes com insuficiência renal pré-existente¹⁴. Lesão renal mais rápida

e grave foi descrita num doente com crioglobulinemia mista após uma única infusão¹⁵. Complicações hematológicas são raras, como hemólise em alguns doentes com auto-anticorpos contra antígenos do grupo sanguíneo ABO e Rh e neutropenia transitória, ocorrendo no 4.º a 5.º dia da infusão¹⁶. Também podem ocorrer erupções cutâneas em casos raros¹⁷⁻¹⁹.

O objetivo do nosso estudo foi analisar o uso e a eficácia clínica de IgEv em diversas patologias dermatológicas e compará-los com o referido pela literatura.

MATERIAL E MÉTODOS

Doentes

Foi efetuado um estudo retrospectivo dos doentes com patologia dermatológica tratados com imunoglobulinas endovenosas (IgEv) entre Janeiro de 2004 e Outubro de 2011 no Serviço de Dermatologia e Vene-reologia do Hospital de Braga. Procedeu-se à avaliação dos dados demográficos, diagnóstico, duração e gravidade da doença antes do tratamento com IgEv, tratamento sistémico prévio, protocolo de administração de IgEv, tipo de IgEv usadas, duração de tratamento com IgEv, tratamento concomitante, resposta ao tratamento, efeitos laterais, efeitos de *rebound* e *follow-up* após cessação do tratamento com IgEv.

Preparações de IgEv

Até Novembro de 2009 foi utilizado a preparação Octagam® e a partir daí a preparação de Flebogammadif®. Antes da sua introdução foi obtida a aprovação pela Comissão de Ética do nosso hospital e no início de cada tratamento foi assinado o consentimento informado de cada doente.

Antes do início da terapêutica foi realizada uma avaliação laboratorial que incluiu hemograma completo, ureia, creatinina, ionograma, enzimas hepáticas, perfil lipídico, serologias infecciosas (HBV, HCV, VIH 1 e 2), níveis séricos de imunoglobulinas (especialmente IgA), fator reumatóide e crioglobulinas (nos doentes em risco de desenvolver insuficiência renal).

Grau de resposta ao tratamento

A resposta clínica foi avaliada a cada 3-6 semanas e foi classificada em resposta completa (RC), parcial (RP) ou sem resposta (SR). A resolução de lesões antigas sem aparecimento de novas lesões indicou RC. A persistência das lesões antigas e o desenvolvimento de novas lesões indicou SR. A presença de lesões ativas com desaparecimento de algumas lesões indicou RP.

Tabela 3 - Características da população.

N.º DO DOENTE	GÉNERO	IDADE AO DX (anos)	PATOLOGIA	DURAÇÃO DA DOENÇA ANTES DO TRATAMENTO COM IGEV (meses)
1	F	86	Urticária crónica	12
2	F	76	Penfigoide bolhoso	4
3	F	80	Pênfigo vulgar	18
4	M	67	Escleromixedema	29
5	F	16	Dermatomiosite	43
6	M	49	Penfigoide bolhoso	48
7	F	32	Urticária crónica	72
8	M	35	Vasculopatia livedóide	44
9	M	25	Vasculopatia livedóide	30
10	F	56	Síndrome CREST	12
11	M	11	Dermatomiosite	36
12	M	41	Urticária crónica	14
13	M	41	Síndrome Lyell	0
14	F	47	Pênfigo vulgar	6
15	F	64	Pênfigo vulgar	144
16	F	32	Urticária crónica	18
17	F	6	Síndrome Lyell	0
18	M	44	Síndrome Lyell	0
19	F	74	Pioderma gangrenoso	36
20	F	26	Pênfigo vulgar	72
21	F	32	Dermite atópica	60

Análise estatística

Os dados contínuos foram expressos em média \pm desvio padrão e as variáveis categóricas foram indicadas em prevalência.

Um intervalo de confiança de 95% ($p < 0.05$) foi definido como representando significado estatístico.

A análise estatística foi efectuada com a aplicação informática SPSS Statistics 18.0® (IBM®, EUA).

RESULTADOS

Dados demográficos

Neste estudo foram incluídos 21 doentes, 8 do sexo

masculino e 13 do sexo feminino, com uma idade média de 44.8 (6-86) anos (Tabela 3).

No grupo de doentes analisados foram utilizadas Imunoglobulinas endovenosas em modalidade *off-label* para o tratamento de 10 diferentes dermatoses (Fig. 1).

Nos três doentes com Necrólise Epidérmica Tóxica o tratamento com IgEv foi utilizado como tratamento de primeira linha (2 doentes com tratamento concomitante com prednisolona e um doente em monoterapia). Todos os outros 18 doentes haviam tido doença grave refratária às terapêuticas convencionais. A média de duração do tratamento sistémico antes do tratamento com IgEv foi de 33.2 meses (0-144 meses).

Artigo Original

Tabela 4 - Características do tratamento com IgEv.

N.º DO DOENTE	PATOLOGIA	RESPOSTA	PREPARAÇÃO DE IG	REGIME IG (g/Kg)	N.º TOTAL DE CICLOS (DURAÇÃO INDIVIDUAL)	DURAÇÃO DO TRATAMENTO (meses)
1	Urticária crónica	Suspensão devido a E.L.	Octagam®	2.0	6 (3)	6
2	Penfigoide bolhoso	RC	Octagam®	2.0	2 (2)	2
3	Pênfigo vulgar	RC	Octagam®	2.0	24 (3)	36
4	Escleromixedema	RP	Flebogammadif®	2.0	23 (5)	23
5	Dermatomiosite	RP	Flebogammadif®	2.0	4 (3)	4
6	Penfigoide bolhoso	RP	Octagam Flebogammadif®	2.0	28 (3)	28
7	Urticária crónica	SR	Octagam®	2.0	1 (3)	1
8	Vasculopatia livedóide	RP	Octagam® Flebogammadif®	2.0	23 (3)	44
9	Vasculopatia livedóide	RP	Flebogammadif®	2.0	19 (3)	30
10	Síndrome CREST	SR	Octagam® Flebogammadif®	2.0	12 (3)	12
11	Dermatomiosite	RP	Flebogammadif®	2.0	8 (3)	8
12	Urticária crónica	RP	Flebogammadif®	2.0	6 (3)	6
13	Síndrome Lyell	RC	Flebogammadif®	2.0	1 (3)	NA
14	Pênfigo vulgar	RC	Octagam®	2.0	1 (3)	NA
15	Pênfigo vulgar	RP	Octagam®	2.0	25 (3)	32
16	Urticária crónica	RC	Octagam®	2.0	6 (3)	6
17	Síndrome Lyell	RC	Flebogammadif®	2.0	1 (3)	NA
18	Síndrome Lyell	RC	Octagam®	2.0	1 (3)	NA
19	Pioderma gangrenoso	RC	Octagam®	2.0	6 (3)	6
20	Pênfigo vulgar	Suspensão devido a E.L.	Octagam®	2.0	1 (3)	NA
21	Dermite atópica	Suspensão por gravidez	Octagam®	2.0	2 (3)	2

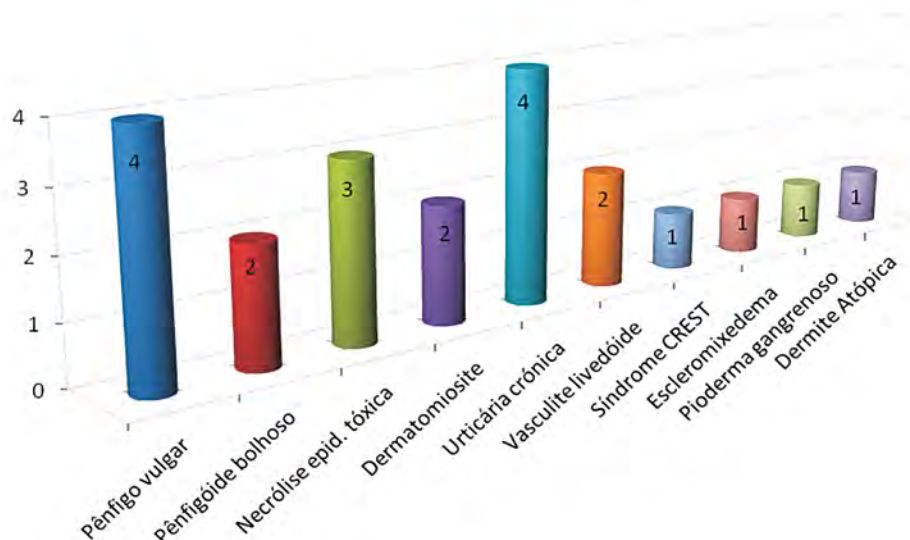


Fig 1 - Distribuição dos doentes por patologia dermatológica.

Tratamento com IgEv

A resposta ao tratamento com IgEv e os tratamentos prévios e concomitantes estão demonstrados nas tabelas IV e V, respetivamente.

A média de duração do tratamento com IgEv foi de 11.7 meses (0-44 meses). Todos os doentes receberam IgEv na dose de 2g/Kg/ciclo divididos em 3 dias exceto num doente que efetuou a perfusão em 5

dias. A maioria recebeu tratamento concomitante com glucocorticóides ou outros agentes imunossupressores (Tabela 5).

Oito (38.1%) doentes obtiveram remissão completa, oito (38.1%) doentes tiveram remissão parcial, 2 (9.5%) doentes não obtiveram resposta clínica e 3 (14.3%) doentes interromperam o tratamento (dois por efeitos laterais e um na sequência de gravidez).

Tabela 5 - Tratamento sistémico, antes e durante a terapêutica com IG.

N.º DO DOENTE/ PATOLOGIA/ RESPOSTA	TRATAMENTO SISTÉMICO PRÉVIO (dose máxima)	TRATAMENTO SISTÉMICO CONCOMITANTE (dose máxima)
1	deflazacort (30mg/d, 12m), desloratidina (15mg/d, 12m), levocetirizina (30mg/d, 12m), hidroxizina (25mg/d, 12m).	deflazacort (15mg/d, 6m), desloratidina (5mg/d, 6m), levocetirizina (10mg/d, 6m).
2	prednisolona (60mg/d, 4m), doxicilina (100mg/d, 4m), hidroxizina (25mg/d, 4m), azatioprina (100mg/d, 2m).	prednisolona (40mg/d), doxicilina (100mg/d), hidroxizina (25mg/d), azatioprina (100mg/d).
3	prednisolona (40mg/d, 6m), hidroxizina (25mg/d, 12m), ciclosporina (150 mg/dia, 12 m).	prednisolona (30mg/d)
4	acitretina (25mg/d, 12m), RePUVA (12m), talidomida (50mg/d, 5m).	-
5	prednisolona (20mg/d, 43m), metotrexato (15mg/sem, 36m), azatioprina (100mg/d, 36m), alendronato (10mg/d, 43m), diltiazem (120mg/d, 43 m) hidróxido de alumínio (0,69g/d, 43m) ciclofosfamida (450mg/sem 7sem).	prednisolona (20mg/d), metotrexato (7,5mg/sem), azatioprina (50mg/d) diltiazem (60mg/d), alendronato (10mg/d), hidróxido de alumínio (0,69g/d).

Artigo Original

Tabela 5 (Cont.)- Tratamento sistêmico, antes e durante a terapêutica com IG.

N.º DO DOENTE/ PATOLOGIA/ RESPOSTA	TRATAMENTO SISTÊMICO PRÉVIO (dose máxima)		TRATAMENTO SISTÊMICO CONCOMITANTE (dose máxima)
6	prednisolona (60mg/d, 36m), azatioprina (100mg/d, 24m), doxicilina (100mg/d, 24m);	ciclosporina (150mg/d, 12m); ciclofosfamida (450mg/sem 12m).	prednisolona (20mg/d), metotrexato (7.5mg/sem), AAS (100mg/d), pentoxifilina (1200mg/d).
7	prednisolona (20mg/d, 7m), hidroxizina (25mg/d, 7m), desloratidina (5mg/d, 7 m), cetotifeno (1mg/d, 7m),	rantidina (300mg/d, 7m), fexofenadina (120 mg/d, 7 m); ciclosporina (200mg/d, 12m).	hidroxizina (25mg/d), desloratidina (5mg/d);
8	prednisolona (60mg/d, NA), colchicina (1mg/d, NA);	pentoxifilina (1200mg/d, NA), AAS (100mg/d, NA).	pentoxifilina (1200mg/d), AAS (100mg/d).
9	prednisolona (60mg/d, NA), colchicina (1mg/d, NA),	pentoxifilina (1200mg/d, NA), AAS (100mg/d, NA).	pentoxifilina (1200mg/d), AAS (100mg/d).
10	diltiazem (60mg/d, 12m), alendronato (10mg/d, 12m), hidróxido de alumínio	(0,69g/d, 12m), nifedipina (5mg/d, 12 m).	hidróxido de alumínio nifedipina (5mg/d), alendronato (10mg/d).
11	prednisolona NA metotrexato NA ciclosporina NA infiximab NA colchicina (1mg/d, 36m),	diltiazem (120mg/d, 36m), alendronato (10mg/d, 36m, hidróxido de alumínio (0,69g/d, 36m); AAS (100mg/d, 12m).	prednisolona (20mg/d), diltiazem (120mg/d), alendronato (10mg/d), hidróxido de alumínio (0,69g/d).
12	Prednisolona (20mg/d, 14m), montelukast (5mg/d, 14m),	ebastina (20mg/d, 14m), ciclosporina (200mg/d, 12m).	montelukast (10mg/d); ebastina (10mg/d).
13	-		prednisolona (40mg/d)
14	prednisolona (40mg/d, 6m),	ciclofosfamida (100mg/d, 3m).	prednisolona (40mg/d)
15	prednisolona (NA) ciclofosfamida (NA)	azatioprina (NA) ciclosporina (300mg/d, 12m).	prednisolona (40mg/d)
16	fexofenadina (120mg/d, 18m), levocetirizina (10mg/d, 18m), cetopifeno (1mg/d, 18m),	hidroxizina (25mg/d, 18m), prednisolona (20mg/d em SOS); ciclosporina (200mg/d, 12m).	-
17	-		-
18	-		prednisolona (50mg/d)
19	prednisolona (20mg/d, 12m), azatioprina (50mg/d, 8m);	ciclosporina (200mg/d, 12m); micofenolato mofetil (2g/d, 12m).	micofenolato mofetilo (1500 mg/dia)
20	prednisolona (40mg/d, 32m), azatioprina (100mg/d, 32m);	prednisolona (40mg/d, 6m), micofenolato mofetil (3g/d, 6m).	prednisolona (40mg/d)
21	prednisolona (30mg/d, 30m, ciclofosfamida (100mg/d, 28m), desloratidina (5mg/d, 42m), levocetirizina (5mg/d, 42m),	ebastina (10mg/d, 42m), ciclosporina (150mg/d, 12m); colchicina (1mg/d, 3m); UVB (NA).	prednisolona (20mg/d)

Tabela 6 - Resposta à terapêutica com IG.

N.º DO DOENTE	PATOLOGIA	RESPOSTA	TEMPO ATÉ RESPOSTA EFECTIVA (N.º DE CICLOS)	RESULTADOS APÓS DESCONTINUAÇÃO DE IG	EFEITOS ADVERSOS DA IG
1	Urticária crónica	Suspensão devido a E.L.	N.A.	Controlado com desloratidina (5mg/d), levocetirizina (10mg/d), deflazacort (15mg/d, SOS)	AIT
2	Penfigoide bolhoso	RC	2	1 (3)	1
3	Pênfigo vulgar	RC	12	23 (3)	44
4	Escleromixedema	RP	6	Sob IG à data do estudo.	Nenhum
5	Dermatomiosite	RP	2	prednisolona (5mg/d), metotrexato (7.5mg/sem), azatioprina (50mg/d), alendronato (10mg/d), diltiazem (60mg/d), hidróxido de alumínio.	Nenhum
6	Penfigoide bolhoso	RP	6	Sob IG à data do estudo.	Nenhum
7	Urticária crónica	SR	N.A.	colchicina (1mg/d), mirtazapina (15mg/d), hidroxizina (50mg/d), ebastina (20mg/d), prednisolona (20mg/d em SOS);	Nenhum
8	Vasculopatia livedóide	RP	6	Sob IG à data do estudo.	Nenhum
9	Vasculopatia livedóide	RP	4	Sob IG à data do estudo.	Nenhum
10	Síndrome CREST	SR	NA	Sob IG à data do estudo.	Nenhum
11	Dermatomiosite	RP	4	N.A.	Nenhum
12	Urticária crónica	RP	6	montelukast (10mg/d), ebastina (10mg/d); metilprednisolona (2mg em SOS).	Nenhum
13	Síndrome Lyell	RC	1	Nenhum	Nenhum
14	Pênfigo vulgar	RC	1	Sem necessidade de corticoterapia adicional	Nenhum
15	Pênfigo vulgar	RP	5	prednisolona (5mg/d)	Nenhum
16	Urticária crónica	RC	2	Nenhum	Nenhum
17	Síndrome Lyell	RC	1	Nenhum	Nenhum
18	Síndrome Lyell	RC	1	Nenhum	Nenhum
19	Pioderma gangrenoso	RC	6	pentoxifilina (1200mg/d), AAS (100mg/d), varfarina (5mg/d).	Cefaleias
20	Pênfigo vulgar	Suspensão devido a E.L.	N.A.	ciclosporina (200mg/d), prednisolona (20mg/d, 3m) e micofenolato mofetil (2g/d, 3m); rituximab (375mg/m2/sem).	Meningite asséptica
21	Dermite atópica	Suspensão por gravidez	2	prednisolona (20mg/d), azatioprina (100mg/d).	Nenhum

Artigo Original

Efeitos adversos

Dezoito (85,7%) dos doentes não tiveram efeitos laterais atribuíveis a IgEv. Contudo em 3 doentes foram registados cefaleias, acidente isquémico transitório e meningite asséptica.

DISCUSSÃO

Não há estudos multicêntricos, randomizados ou controlados que suportem o uso de IgEv em Dermatologia. Além disso os estudos comparativos são difíceis de interpretar como resultado da prevalência rara de algumas doenças, da diferença de gravidade das doenças, das variáveis de eficácia e do uso concomitante de glucocorticóides ou outros agentes imunossuppressores.

A nossa revisão de casos é retrospectiva, com pequeno número de casos em cada patologia e a maioria com uso de IgEv como terapêutica adjuvante.

De acordo com as *guidelines* europeias sobre o uso de altas doses de Imunoglobulinas Endovenosas em doenças muco-cutâneas auto-imunes, o tratamento com IgEv está indicado quando o tratamento convencional falha, na presença de efeitos adversos ou de contra-indicação ao tratamento convencional ou se os doentes têm doença progressiva⁵.

O Pênfigo Vulgar é uma doença bolhosa auto-imune com atingimento cutâneo e/ou das membranas mucosas caracterizada por anticorpos contra a desmogleína 1 e 3, moléculas de adesão celular dos queratinócitos. As terapêuticas convencionais incluem glucocorticóides e imunossuppressores adjuvantes. Os doentes refratários ou os que desenvolvem efeitos laterais são tratados por outras opções como IgEv e rituximab. Apesar de faltarem estudos prospetivos controlados, altas doses de IgEv têm demonstrado eficácia²⁰⁻²², quer como agente poupador de esteróides²³ ou agente modificador da doença²⁴. Nos casos isolados e numa série de casos²⁴ revistos com 21 doentes, a maioria obteve remissão clínica com o uso adjuvante de IgEv com redução gradual do tratamento imunossupressor²¹⁻²⁶. A melhoria clínica foi observada em dias permitindo a descontinuação dos esteróides depois de 2-6 ciclos de tratamento²³⁻²⁵ e com o uso posterior de IgEv em monoterapia em todos os doentes^{20,24,27}. No entanto em algumas revisões não se verificaram resultados favoráveis, quer em monoterapia²⁸ ou como tratamento adjuvante²⁹⁻³⁰. As IgEv baixam os títulos de autoanticorpos anti-desmogleína 1 e 3) a níveis indetetáveis, provavelmente por aumento do catabolismo da IgG³¹.

Dos 4 doentes com Pênfigo vulgar, dois doentes

obtiveram resposta completa, sendo que uma das doentes apresentava úlceras linguais como manifestação predominante e outra apenas lesões cutâneas, sem sinais de recidiva após 24 e 30 meses, respetivamente. Uma doente obteve resposta parcial com exulcerações esporádicas na mucosa jugal estando medicada com prednisolona em monoterapia em dose baixa. Uma doente interrompeu o tratamento ao terceiro dia do primeiro ciclo de IgEv por meningite asséptica.

O Penfigóide Bolhoso é uma doença bolhosa auto-imune subepidérmica caracterizada por autoanticorpos contra antigénios presentes nos hemidesmossomas – o antigénio penfigóide 1 (PB Ag 1) e 2 (PB Ag 2) e consequente falha na adesão dos queratinócitos basais à membrana basal epidérmica. Em diferentes publicações de mais de 40 doentes e, apesar do uso de diferentes protocolos, IgEv parece ser uma alternativa promissora, especialmente em doentes nos quais a terapêutica convencional havia falhado³²⁻³³; há também casos de falha do tratamento com respostas muito transitórias^{29,34}. IgEv reduz os títulos de anticorpos PB Ag 1 e 2³⁵.

Dos dois doentes com Penfigóide bolhoso, um obteve remissão completa e outro, remissão parcial mesmo com a redução gradual da terapêutica sistémica prévia.

Deste modo, a experiência no Pênfigo vulgar (nível de evidência III, grau de recomendação B) e no Penfigóide bolhoso (nível de evidência III, grau de recomendação B) consideram a terapêutica com IgEv como tratamento adjuvante em concomitância com tratamento imunossupressor; não é recomendado tratamento com IgEv em monoterapia⁵. Os autores recomendam uma dose inicial de 2g/kg cada 3-4 semanas até ser alcançado o controlo da doença, a partir do qual poderão ser alargados os intervalos das infusões de 2 semanas a 16 semanas³⁶.

A Necrólise Epidérmica Tóxica é uma doença com atingimento muco-cutâneo grave, quase sempre induzido por fármacos, associada a alta mortalidade (25-35%). A administração precoce de IgEv na NET tem demonstrado eficácia (evidência nível IIIb, grau de recomendação C)⁵. Podem ser administradas em monoterapia juntamente com tratamento de suporte em unidades de cuidados intensivos. A administração concomitante de glucocorticóides ou agentes imunossuppressores é controverso e pode resultar em alta incidência de complicações secundárias a sépsis. O mecanismo de ação das IgEv no tratamento da NET pode ser explicado pelo bloqueio da interação do recetor Fas com o seu ligante natural membranar, expresso em altos níveis no soro de doentes com NET e consequente inibição da apoptose

dos queratinócitos³⁷. Com alguns casos descritos favoráveis publicados anteriormente³⁸, em 2003, um estudo retrospectivo de 48 doentes sugeriu o benefício clínico das IgEv em monoterapia (dose total média de 2,7g/Kg durante 4 dias com cicatrização completa das lesões em 90% dos doentes ao final de 15 dias)³⁹. Outros estudos suportam o uso de IgEv como agente de primeira linha na NET quer em casos pediátricos ou em casos adultos com uma recuperação rápida em 24-48h em doses de 2-3 g/Kg repartidas ao longo de 3-5 dias⁴⁰. O uso de IgEv deve ser preferencialmente nas primeiras 24h do diagnóstico, pelo que o resultado da biópsia não deve atrasar o início do tratamento. A nossa experiência foi similar ao referenciado pela literatura já que todos os doentes com NET obtiveram remissão completa após 1 ciclo de tratamento com paragem do descolamento epidérmico e re-epitelização após a primeira semana de tratamento (entre 10.^o-14.^o dia). A doença manteve-se em remissão completa durante o *follow-up*.

A Dermatomiosite é uma doença auto-imune caracterizada por inflamação e fraqueza muscular simétrica e proximal e manifestações cutâneas. A calcinose é uma complicação comum e incapacitante principalmente em doentes pediátricos. Diversos estudos, incluindo um ensaio controlado⁴¹, avaliaram o uso de IgEv no tratamento da DM refratária com forte evidência da sua eficácia na melhoria da força muscular e redução dos níveis de creatinocinase e necessidade de glucocorticóides^{42,43}. O benefício da IgEv é menos claro nas manifestações cutâneas mas parece correlacionar-se com a melhoria na força muscular e também foi sugerido no tratamento da calcificação secundária à dermatomiosite juvenil.

A IgEv é um bloqueador do receptor Fc dos capilares endoteliais e inibidor da ativação do complemento, prevenindo o dano mediado pelo complemento aos vasos sanguíneos e às fibras musculares; também se liga aos recetores Fc dos macrófagos, diminuindo a produção de citocinas patogénicas bem como de moléculas de adesão intercelular ICAM-1 e antigénios MHC classe I^{41,44}. Os dois doentes com Dermatomiosite obtiveram remissão parcial. Ambos os doentes apresentaram melhoria da força muscular, regressão de alguns nódulos de calcinose e com menos sinais inflamatórios e redução da dose de tratamento sistémico prévio para cerca de metade com doença estabilizada.

Os dados favoráveis nos vários estudos justificam o uso precoce de IgEv na dermatomiosite; pode ser usado como terapêutica adjuvante com glucocorticóides ou também com outros agentes imunossuppressores. Em doentes com curso clínico fulminante e progressivo,

miólise severa ou paralisia muscular, o tratamento em primeira linha com IgEv pode ser justificado⁵. Uma diminuição significativa da II-2R sérica parece correlacionar-se com a melhoria clínica.

A Vasculopatia Livedóide (VL) é uma doença cutânea rara, crónica, recorrente e localizada na extremidade distal dos membros inferiores. Observam-se máculas purpúricas, pápulas, bolhas hemorrágicas e úlceras dolorosas, evoluindo para cicatrizes atróficas de cor branca. Há um estudo prospetivo não controlado⁴⁵ sobre o uso de IgEv em doentes com vasculite livedóide refratária e diversos casos descritos com uma melhoria significativa das queixas algicas e das lesões cutâneas, incluindo eritema e cicatrização de áreas de ulceração com dose de 1-1.5g/kg durante um tempo médio de 7.6 ciclos⁴⁶⁻⁴⁷.

As IgEv parecem neutralizar os anticorpos circulantes e os imunocomplexos depositados, inibe a síntese do tromboxano com redução dos vasoconstritores tromboxano A2 e endotelina e aumenta a secreção de prostaciclina⁴⁷.

Os dois doentes com Vasculite livedóide obtiveram resposta parcial, no entanto, principalmente no Verão, por aparecimento de prurido e queixas algicas nos membros inferiores mas sem aparecimento de novas úlceras, ainda se mantêm em tratamento com IgEv à data do estudo.

A Dermite Atópica (DA) é uma doença cutânea inflamatória crónica, recidivante, com alterações na complexa interação entre a barreira cutânea e o sistema imunológico inato e adaptativo. Mais de quarenta doentes incluindo adultos e crianças com DA tratados com IgEv estão descritos na literatura alguns dos quais com terapêutica adjuvante⁴⁸. No único estudo controlado, com um único ciclo de IgEv em monoterapia⁴⁹, houve uma redução do índice de gravidade da DA, estatisticamente significativa, mas modesta, de 22% aos 60 dias de tratamento com IgEv.

O uso de IgEv pode resultar numa resolução rápida do prurido e repôr o balanço de células T *helper*, suprimir a produção de II-4, bem como modificar a reatividade cutânea; assim pode melhorar quer os sintomas quer reduzir a necessidade de corticosteróides⁴⁹⁻⁵¹. Por outro, o benefício clínico da terapêutica adjuvante é óbvio apenas em adultos (59% de sucesso em tratamento adjuvante durante 2-4 meses comparado com 0% em monoterapia), enquanto nas crianças, com menos de 6 anos de idade, 90% responderam em monoterapia⁵².

De acordo com a literatura e casos isolados, o uso de IgEv (evidência nível III) deve ser considerado nas

Artigo Original

formas mais graves de eczema atópico⁵.

A nossa doente interrompeu o tratamento ao 2.º ciclo de tratamento na sequência de gravidez não se concluindo o efeito terapêutico das IgEv. O uso de IgEv durante a gravidez é considerado seguro, embora faltem estudos (categoria C). Num estudo em doentes grávidas com Pênfigo Vulgar para além da remissão total da doença na maioria das mães, não se verificaram alterações congénitas ou anormalidades no crescimento das crianças e nas gravidezes seguintes com um follow-up médio de 6.9 anos (2.8-18.6 anos)⁵³.

As opções terapêuticas para os casos de urticária crónica recalcitrante e refratária são limitadas e incluem o uso de corticosteróides e ciclosporina com efeitos laterais a longo prazo. Há poucos casos sobre o uso de IgEv na urticária crónica^{54,55}. No estudo maior⁵⁴ com 10 doentes com teste sérico positivo de libertação de histamina dos basófilos, metade dos doentes obtiveram remissão rápida e completa que variou de 6 meses a 3 anos e os restantes doentes obtiveram remissão parcial sustentada e um doente melhorou apenas transitória. Os resultados são promissores tendo em conta a possibilidade de remissões completas e os autores sugerem que a caracterização do tipo de urticária crónica é importante: os doentes com teste sérico autólogo positivo, urticária crónica auto-imune com libertação de histamina dos basófilos podem ter maior benefício⁵⁴.

Dos quatro doentes com urticária crónica um doente obteve remissão completa e um doente obteve remissão parcial com menor número de crises por ano. Um doente não respondeu com episódio de urticária grave uma semana após o primeiro tratamento e em outro doente o tratamento foi suspenso na sequência de um acidente isquémico transitório no último dia do 6º ciclo.

O uso de IgEv pode ser considerado em última opção nos casos graves de urticária mediada imunologicamente (evidência nível III)⁵. Apesar de o mecanismo de ação das IgEv não estar claramente definido, tem sido sugerido o papel dos anticorpos anti-idiotipo anti-IgE ou anti-receptor de IgE.

Escleromixedema é uma variante progressiva e crónica da mucinose papular caracterizada pela deposição de mucopolissacarídeos ácidos na derme em associação a aumento do colagénio. Uma das manifestações extracutâneas mais graves é a encefalite que está associada a alta mortalidade. Mais de 30 doentes com escleromixedema foram tratados com sucesso pelas IgEv^{29,56-58}, incluindo doentes com encefalite e um doente com demência⁵⁸. Todos os doentes receberam 2g/Kg a cada 4 a 6 semanas. A melhoria foi observada após 2 a 12 ciclos e a resposta foi sustentada (até 3

anos). A maioria recebeu tratamento em monoterapia e as melhorias observaram-se nas manifestações cutâneas e sistémicas da doença, no entanto nem sempre com redução do nível de paraproteínas. O mecanismo de ação das IgEv parece incluir a inibição da produção ou ação de prováveis fatores séricos que estimulam os fibroblastos a dividir-se e a produzir excesso de componentes da matriz⁵². Já é conhecido que as IgEv regulam negativamente a IL-4 e fator de crescimento (TGF-β1), inibindo deste modo a via de citocinas profibróticas. Quase todos os casos descritos no tratamento de escleromixedema com IgEv mostram melhoria pelo que pode ser escolha nos casos refratários (evidência nível III)⁵. Na nossa experiência, dada a morbilidade e mortalidade significativa com respeito às manifestações no sistema nervoso central e as poucas opções de tratamento eficazes, o doente ainda se mantém há data da publicação em tratamento com IgEv com benefício clínico.

Pioderma gangrenoso é uma dermatose inflamatória neutrofílica rara, caracterizada por úlceras dolorosas, geralmente nos membros inferiores. Há 4 doentes com pioderma gangrenoso que foram tratados com IgEv com remissão completa⁵⁹. Verificou-se melhoria clínica objetiva após 2 semanas da primeira infusão de IgEv e remissão completa que variou entre os 2 meses e os 4 meses após o início do tratamento. Dois casos de série demonstraram a eficácia do uso de IgEv como terapêutica adjuvante com redução gradual do tratamento imussopressor e melhoria das queixas algicas logo após o início do tratamento com IgEv^{60,61}. O mecanismo de ação das IgEv não é claro mas efeitos possíveis a nível de citocinas locais tal como TNF-α e alteração do ambiente celular da úlcera podem desempenhar um papel⁵². O uso de IgEv pode ser considerada como uma opção nos casos de pioderma gangrenoso graves refratários (evidência nível III-IV)⁵. A doente obteve cicatrização completa da úlcera do membro inferior direito após 6 meses de tratamento e apenas referiu cefaleias no final do primeiro ciclo que aliviaram com paracetamol.

Síndrome de CREST é uma variante da esclerodermia. A Calcificação distrófica ocorre na presença de normal metabolismo do cálcio e pode ser muito debilitante com atrofia muscular secundária, contraturas articulares, úlceras cutâneas com episódios recorrentes de infeção e extrusão de material cálcico. Num caso clínico de Síndrome CREST recentemente publicado⁶², com calcinose distrófica debilitante e refratária foi demonstrada a eficácia de IgEv em monoterapia com redução marcada da inflamação e dos nódulos de calcinose ao

final do 3º ciclo de tratamento. Foram utilizadas doses de 2g/kg/ciclo e a remissão total manteve-se até 6 meses após interrupção do tratamento.

A nossa doente não respondeu, manteve os nódulos de calcinose bem como aparecimento de novas lesões embora refira melhoria dos episódios de Raynaud.

CONCLUSÕES

IgEv são agentes imunomoduladores que podem ser usados numa variedade de doenças dermatológicas que anteriormente só podiam ser tratadas unicamente com agentes imunossuppressores. Os tratamentos *standard* estão associados a uma variedade de potenciais complicações de longo-termo e efeitos laterais adversos e possivelmente graves. Em doentes com dermatoses de longa evolução, a terapêutica com imunoglobulinas tem sido descrita para induzir a remissão clínica e permitir a descontinuação do tratamento concomitante com glucocorticóides e agentes imunossuppressores.

Ainda que os mecanismos de ação não estejam claramente definidos, parecem refletir uma combinação de efeitos anti-inflamatórios, imunomoduladores e aumento da sensibilidade aos esteróides.

Apesar de ser um tratamento geralmente bem tolerado, não é inteiramente benigno e a monitorização durante a infusão é importante.

Por outro lado a terapêutica tem custo elevado pelo que o uso deve ser criterioso em casos selecionados de doenças auto-imunes e inflamatórias até que mais estudos controlados e de longo termo definam a relação risco-benefício.

BIBLIOGRAFIA

1. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA*. 2004; 291:2367-75.
2. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 2001; 345:747-55.
3. Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin for infectious diseases: back to the pre-antibiotic and passive prophylaxis era? *Trends Pharmacol Sci*. 2004; 25:306-10.
4. Smith D, Swamy P, Herffernan M. Off label uses of biologics in Dermatology: interferon and intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56:e1-54.
5. European Dermatology Guideline Committee. Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. Zurich: EDF; 2011.
6. -Lam L, Whitsett CF, McNicholl JM, Hodge TW, Hooper J. Immunologically active proteins in intravenous immunoglobulin. *Lancet*. 1993; 342:678.
7. Blasczyk R, Westhoff U, Grosse-wilde H. Soluble CD4, CD8, and HLA molecules in commercial immunoglobulin preparations. *Lancet*. 1993; 341:789-90.
8. Ruetter A, Luger T, Muenster MD. High-dose intravenous immunoglobulins: an approach to treat severe immune-mediated and autoimmune diseases of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44:1010-22.
9. Mouthon L, Kaveri SV, Spalter SH, Lacroix-Desmazes S, Lefranc C, Desai R, et al. Mechanisms of action of intravenous immune globulin in immune mediated diseases. *Clin Exp Immunol*. 1996;104 (suppl1):3-9.
10. Bayary J, Dasgupta S, Misra N, Ephrem A, Huyen J, Delignat S, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune disorders: An insight into the immunoregulatory mechanisms. *International Immunopharmacology*. (2006) 528-34.
11. Intravenous immunoglobulin: prevention and treatment of disease NIH consensus conference statement, vol. 8, p. 1–23. [Accessed May 23]. Available at: http://consensus.nih.gov/cons/080/080_statement.htm.
12. Bonilla FA. Intravenous immunoglobulins: adverse reactions and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: 1238-9.
13. Thomas K, Ruetter A, Luger T. Intravenous immunoglobulin therapy. In: Wolverson SE, editor. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.p. 459-469.
14. Tan E, Hajinazarian M, Bay W, Neff J, Mendell JR. Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol*. 1993; 50:137-9.
15. Barton JC, Herrera GA, Galla JH, Bertoli LF, Work J, Koopman WJ. Acute cryoglobulinemic renal failure after intravenous infusion of gamma globulin. *Am J Med*. 1987; 82:624-9.
16. Ben-Chetrit E, Putterman C. Transient neutropenia induced by intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 1992; 326:270-71.
17. Chan-Lam D, Fitzsimons EJ, Douglas WS. Alopecia

Artigo Original

- after immunoglobulin infusion. *Lancet*. 1987; 1:1436.
18. Rodeghiero F, Castaman G, Vespignani M, Dini E, Bertazzoni M. Erythema multiforme after intravenous immunoglobulin. *Blut*. 1988;56:145.
 19. Vecchietti G, Kerl K, Prins C, Kaya G, Saurat J, French L. Severe eczematous skin reaction after high-dose intravenous immunoglobulin infusion. *Arch Dermatol*. 2006; 142:213-7.
 20. Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of patients with pemphigus vulgaris unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45:679-90.
 21. Jolles S. A review of high-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg) in the treatment of autoimmune blistering disorders. *Clin Exp Dermatol*. 2001; 26: 127-31.
 22. Ruetter A, Luger TA. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin for immune-mediated skin disease: current view. *Am J Clin Dermatol*. 2004; 5: 153-60.
 23. Sami N, Qureshi A, Ruocco E, Ahmed AR. Corticosteroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol*. 2002; 138:1158-62.
 24. Engineer L, Bhol KC, Ahmed AR: Analysis of current data on the use of intravenous immunoglobulin in management of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43:1049-57.
 25. Bystryń JC, Jiao D, Natow S. Treatment of pemphigus with intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47: 358-63.
 26. Baum S, Scope A, Barzilai A, Azizi E, Trau H. The role of IVIg treatment in severe pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20: 548-52.
 27. Jolles S. High-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg) in the treatment of autoimmune blistering disorders. *Clin Exp Immunol*. 2002; 129: 385-9.
 28. Messer G, Sizmann N, Feucht H, Meurer M. High-dose intravenous immunoglobulins for immediate control of severe pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 1995; 133:1014-6.
 29. Wetter DA, Davis MD, Yiannias JA, Gibson LE, Dahl MV, el-Azhary RA, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin therapy for skin disease other than toxic epidermal necrolysis: a retrospective review of Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:41-7.
 30. Segura, S, Iranzo P, Pablo I, Mascaró J, Alsina M, Herrero J, et al. High-dose intravenous immunoglobulins for the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases: Evaluation of its use in 19 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56:960-7.
 31. Herzog S, Schmidt E, Goebeler M, Brocker EB, Zillikens D. Serum levels of autoantibodies to desmoglein 3 in patients with therapy-resistant pemphigus vulgaris successfully treated with adjuvant intravenous immunoglobulins. *Acta Derm Venereol*. 2004; 84:48-52.
 32. Ahmed AR, Colon JE. Comparison between intravenous immunoglobulin and conventional immunosuppressive therapy regimens in patients with severe oral pemphigoid: effects on disease progression in patients nonresponsive to dapsone therapy. *Arch Dermatol*. 2001; 137:1181-9.
 33. Sami N, Bhol KC, Ahmed AR. Treatment of oral pemphigoid with intravenous immunoglobulin as monotherapy. Long-term follow-up: influence of treatment on antibody titers to human alpha 6 integrin. *Clin Exp Immunol*. 2002; 129(3): 533-40.
 34. Harman KE, Black MM. High-dose intravenous immune globulin for the treatment of autoimmune blistering diseases: an evaluation of its use in 14 cases. *Br J Dermatol*. 1999; 140:865-74.
 35. Sami N, Ali S, Bhol KC, Ahmed AR. Influence of intravenous immunoglobulin therapy on autoantibody titers to BP Ag1 and BP Ag2 in patients with bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003; 17:641-5.
 36. Ahmed AR, Dahl MV. Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Arch Dermatol*. 2003; 139:1051-9.
 37. Trent J, Halem M, French LE, Kerdel F. Toxic epidermal necrolysis and intravenous immunoglobulin: a review. *Semin. Cutan. Med. Surg*. 2006; 25: 91-3.
 38. Magina S, Lisboa C, Goncalves E, Conceicao F, Leal V, Mesquita-Guimarães J. A case of toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol*. 2000;142:191-2.
 39. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al. Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis with High-Dose Intravenous Immunoglobulins Multicenter Retrospective Analysis of 48 Consecutive Cases. *Arch Dermatol*. 2003; 139:26-32.
 40. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*. 1998; 282:490-3.
 41. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA,

- Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1993; 329:1993-2000.
42. Sabroe RA, Wallington TB, Kennedy CT. Dermatomyositis treated with high-dose intravenous immunoglobulins and associated with panniculitis. *Clin Exp Dermatol*. 1995; 20:164-7.
43. Furuya Y, Takahashi T, Hamamoto H, Nishimura M, Kawakami Y. High-dose immunoglobulin therapy for a patient with dermatomyositis. *Intern Med*. 1998; 37:642-5.
44. Basta M, Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest*. 1994; 94:1729-35.
45. Krueger A, Gambichler T, Breuckmann F, Bechara FG, Rotterdam S, Stucker M, et al. Pulsed intravenous immunoglobulin therapy in livedoid vasculitis: an open trial evaluating 9 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51:574-9.
46. Schanz S, Ulmer A, Fierlbeck G. Intravenous immunoglobulin in livedo vasculitis: a new treatment option? *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49:555-6.
47. Ravat FE, Evans AV, Russell-Jones R. Response of livedoid vasculitis to intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol*. 2002; 147:166-9.
48. Jolles S, Sewell C, Webster D, Ryan A, Heelan B, Waite A, et al. Adjunctive high-dose intravenous immunoglobulin treatment for resistant atopic dermatitis: efficacy and effects on intracellular cytokine levels and CD4 counts. *Acta Derm Venereol*. 2003; 83:433-7.
49. Paul C, Lahfa M, Bachelez H, Chevret S, Dubertret L. A randomized controlled evaluator-blinded trial of intravenous immunoglobulin in adults with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2002; 147:518-22.
50. Jolles S, Sewell C, Webster D, Ryan A, Heelan B, Waite A, et al. Adjunctive high-dose intravenous immunoglobulin treatment for resistant atopic dermatitis: efficacy and effects on intracellular cytokine levels and CD4 counts. *Acta Derm Venereol*. 2003; 83:433-7.
51. Huang JL, Lee WY, Chen LC, Kuo ML, Hsieh KH. Changes of serum levels of interleukin-2, intercellular adhesion molecule-1, endothelial leukocyte adhesion molecule-1 and Th1 and Th2 cell in severe atopic dermatitis after intravenous immunoglobulin therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000; 84:345-52.
52. Jolles S, Hughes J. Use of IgIV in the treatment of atopic dermatitis, urticaria, scleromyxedema, pyoderma gangrenosum, psoriasis and myxedema pretibial. *Int Immunopharmacol*. 2006; 6(4):579-91.
53. Ahmed AR, Gurcan HM. Use of intravenous immunoglobulin therapy during pregnancy in patients with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25:1073-9.
54. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, Francis DM, Kermani F, Niimi N, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol*. 1998; 138:101-6.
55. Kroiss M, Vogt T, Landthaler M, Stolz W. The effectiveness of low-dose intravenous immunoglobulin in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2000; 80:225.
56. Kulczycki A, Nelson M, Eisen A, Heffernan M. Scleromyxedema: treatment of cutaneous and systemic manifestations with high-dose intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol*. 2003; 149:1276-81.
57. Karim A, Lawlor F, Black MM. Successful treatment of scleromyxedema with high dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Dermatol*. 2004; 29:317-8.
58. Shergill B, Orteu CH, McBride SR, Rustin MH. Dementia associated with scleromyxedema reversed by high-dose intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol*. 2005; 153:650-2.
59. Hagman JH, Carrozzo AM, Campione E, Romanello P, Chimenti S. The use of high-dose immunoglobulin in the treatment of pyoderma gangrenosum. *J Dermatol Treat*. 2001; 12:19-22.
60. Cummins DL, Anhalt GJ, Monahan T, Meyerle JH. Treatment of pyoderma gangrenosum with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol*. 2007; 157:1235-9.
61. Kreuter A, Reich-Schupke S, Stücker M, Altmeyer P, Gambichler T. Intravenous immunoglobulin for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*. 2008; 158:856-7.
62. Schanz S, Fierlbeck U. Response of dystrophic calcification to intravenous immunoglobulin. *Arch Dermatol*. 2008; 144:585-7.