

IMUNOGLOBULINA G ENDOVENOSA NA DERMATITE ATÓPICA – UM CASO CLÍNICO

Sofia Luz¹, Susana Lopes da Silva¹, Vera Monteiro Torres², Amélia Spínola Santos¹, Anabela Lopes¹, Elisa Pedro¹, Manuel Pereira Barbosa¹

¹Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria; ²Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia

RESUMO – Apresenta-se o caso de um jovem de 25 anos, raça caucasiana, com diagnóstico de dermatite atópica desde os 7 anos de idade com agravamento a partir dos 18 anos. Foi medicado com anti-histamínicos orais, corticóides tópicos, ciclos de corticoterapia sistémica em altas doses e fototerapia com raios ultra violeta A combinada com psoraleno (PUVA), sem melhoria evidente e com agravamento clínico com a redução da dose de corticóides sistémicos. Foi referenciado à consulta de Imunoalergologia aos 25 anos, onde se fizeram vários reajustes terapêuticos sem sucesso antes de iniciar terapêutica com imunoglobulina G polivalente por via endovenosa. Descreve-se a evolução clínica do doente sob terapêutica com imunoglobulina G endovenosa e discute-se o papel desta no tratamento da dermatite atópica.

PALAVRAS-CHAVE – Dermatite atópica; Imunoglobulina G endovenosa.

INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN G THERAPY IN ATOPIC DERMATITIS – A CASE REPORT

ABSTRACT – We present the case of a 25 year old Caucasian man with atopic dermatitis since the age of 7 that increased severity after 18 years old. He was medicated with anti-histamines, topical steroids, cycles of high dosage systemic corticotherapy and ultraviolet A phototherapy combined with psoralen (PUVA), without significant improvement and recurrent worsening each time there was a attempt to taper oral corticotherapy dosage. Several therapy adjustments were made without success before intravenous immunoglobulin G therapy. We present the clinical evolution of this patient under intravenous immunoglobulin G therapy and discuss this therapy's role in the treatment of atopic dermatitis.

KEY-WORDS – Atopic dermatitis; Intravenous immunoglobulin G.

Correspondência:

Dr.ª Sofia Pinto Luz

Vivenda Ângela Maria, 505
Abuxarda, 2755-029 Cascais
Tel.: 91 6399922
E-mail: spluz@netcabo.pt

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica é uma doença inflamatória crónica pruriginosa da pele que afecta cerca de 20% das crianças e 6% dos adultos¹. A sua evolução clínica caracteriza-se por uma fase aguda com predomínio de lesões eritemato-descamativas com prurido e uma fase crónica caracterizada por fenómenos de liquenificação e escoriação². Ocorre também perda da função barreira da pele e aumento da susceptibilidade a infecções cutâneas³.

O tratamento da dermatite atópica inclui evicção dos factores irritantes, hidratação cutânea/emolientes, anti-histamínicos orais, corticóides tópicos, inibidores da calcineurina tópicos e em casos mais graves corticoterapia oral, ciclosporina A e terapia com raios ultravioleta³. Em alguns casos, a dermatite atópica pode ser refractária à terapêutica convencional, outros doentes podem sofrer efeitos adversos da corticoterapia e/ou da imunossupressão prolongadas. Nestes casos, vários autores propõem tratamento com imunoglobulina G endovenosa. Diversos estudos provam haver benefícios importantes do uso de imunoglobulina G endovenosa (IGE) em monoterapia em crianças e como terapêutica co-adjuvante em adultos¹.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino de 28 anos, raça caucasiana, escritor. Com 25 anos, foi referenciado pelo dermatologista assistente à consulta de imunoalergologia, por dermatite atópica corticodependente.

Até aos 7 anos de idade apresentava, xerose cutânea acentuada e crises recorrentes de pieira com periodicidade aproximadamente bimensal. A partir dos 7 anos verificou-se resolução do quadro respiratório e aparecimento de lesões eritemato-descamativas pruriginosas de predomínio na face, pescoço, pregas de flexão dos cotovelos, dorso das mãos e regiões popliteias. Desde esta idade foi medicado por períodos com antihistamínicos orais, corticoterapia tópica, ciclos de corticoterapia sistémica e fototerapia com raios ultra violeta A combinada com psoraleno (PUVA) sem melhoria. Depois dos 18 anos registou-se agravamento do quadro clínico, mantendo as lesões a mesma localização, mas tornando-se mais frequentes e resistentes à terapêutica. Aos 24 anos, o doente efectuou corticoterapia sistémica inicialmente com prednisolona na dose de 65mg/dia (1mg/kg/dia). Quando tentada a redução da dose havia agravamento das lesões cutâneas.

À data da primeira consulta de imunoalergologia,

apresentava lesões eritemato-descamativas pruriginosas não exsudativas na face, pescoço, pregas de flexão dos cotovelos, dorso das mãos e região popliteia. O doente negava factores desencadeantes ou de agravamento, como alimentos, medicamentos ou aplicação de terapêutica tópica, negava ainda calendário de agravamento assim como queixas sugestivas de alergia respiratória (rinite ou asma brônquica). Não salientava outros antecedentes pessoais relevantes, destacando-se nos antecedentes familiares, pai com rinite alérgica e asma brônquica. Habitava uma moradia com jardim, com alguma humidade, sem alcatifas, com facilidade na acumulação de pó doméstico, usava almofadas de esponja e tinha 1 gato. Tinha cuidados diários de hidratação cutânea e encontrava-se medicado com: deflazacort (15mg em dias alternados), levocetirizina (5mg/dia) e tacrolimus 0,1% tópico (2 vezes por dia), nos períodos de exacerbação.

Efectuou testes cutâneos em picada que se revelaram positivos para *Dermatophagoides pteronyssinus* (15mm), *Dermatophagoides farinae* (13mm), *Euroglyphus maynei* (9mm), *Glyciphagus destructor* (5mm), pêlo de gato (7mm), mistura de gramíneas (15mm), *Parietaria judaica* (9mm) e *Olea europea* (11mm), com diâmetro de pápula para histamina de 4mm. Analiticamente apresentava 8880 leucócitos/ μ l, com eosinofilia (16,3%; 1,45cel/ul); Ig E total 10530 KU/L; IgEs específicas para *Dermatophagoides pteronyssinus* > 100 KU/L, *Dermatophagoides farinae* > 100 KU/L, *Lolium perenne* 31,1KU/L, *Parietaria judaica* 33,7KU/L. Fez também testes cutâneos em picada para alimentos que foram negativos. Na primeira consulta foi proposta evicção alergénica, hidratação cutânea, manutenção da terapêutica com deflazacort 15mg em dias alternados e da levocetirizina 5mg/dia que já efectuava, adicionou-se cetirizina 10mg/dia e suplementação com probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* e *acidophilus*), manteve os ciclos de tacrolimus 0,1% tópico em períodos de agravamento. Após 2 meses de terapêutica sem melhoria, adicionou-se ebastina 20mg/dia. Perante a manutenção do quadro clínico, iniciou IGEV, na dose de 1g/Kg, dividido em 2 dias consecutivos, de 4/4 semanas.

Sob terapêutica com IGEV e completando 8 ciclos, verificou-se uma boa resposta, com diminuição franca das áreas de lesão, do prurido cutâneo, redução da Ig E total para 8 346KU/L e melhoria evidente da qualidade de vida (Quadro I).

Para além das medidas gerais de hidratação e evicção alergénica, o doente encontra-se actualmente medicado com deflazacort 3mg em dias alternados associado a 2 anti-histamínicos repartidos ao longo do dia (ebastina 20mg/dia e cetirizina 10mg/dia).

DISCUSSÃO

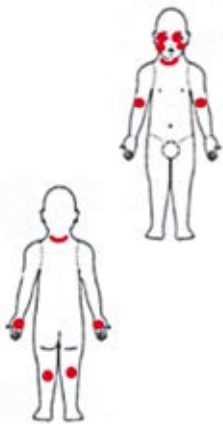
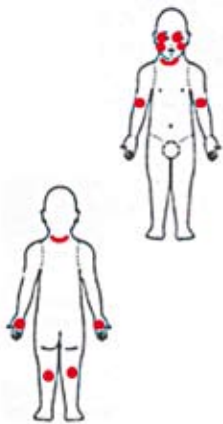

A dermatite atópica geralmente melhora com a evicção alérgica e terapêutica tópica (hidratação e corticoterapia ou tacrolimus), no entanto alguns casos necessitam de terapêuticas de segunda linha⁴. A história clínica deste doente, com agravamento progressivo e corticodependência levou ao uso da IGEV como terapêutica alternativa. Os resultados foram excelentes, com

melhoria clínica evidente (redução do score cutâneo) e redução progressiva das doses de corticoterapia sistêmica (Quadro I). Planeia-se para este doente, parar a corticoterapia sistêmica, aumentar gradualmente o intervalo entre as administrações de imunoglobulina e ponderar início de imunoterapia específica para ácaros.

Embora não preconizada no último consenso sobre diagnóstico e tratamento da dermatite atópica, da Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia³, a

Quadro I

EVOLUÇÃO CLÍNICA, LABORATORIAL E TERAPÊUTICA DO DOENTE

		1º ciclo	4º ciclo	8º ciclo
Localização das lesões				
Sintomas subjectivos	Interferência com o sono	4	2	0
	Prurido	6	2	2
Sintomas objectivos	Eritema	3	3	2
	Edema	2	0	0
	Escoriações	2	1	0
	Exsudação	3	0	0
	Liquenificação	1	2	2
SCORAD TOTAL		55	32	20
Dados laboratoriais	Eosinófilos	1,45 cel/ul	-	0,9 cel/ul
	Ig E total	10 530	-	8 346
Terapêutica	Medidas de evicção	✓	✓	✓
	Hidratação/Emoliente	✓	✓	✓
	Probiótico	✓	✓	✗
	Deflazacort	15 mg em dias alternados	6 mg em dias alternados	3 mg em dias alternados
	Levocetirizina 5mg dia	✓	✓	✗
	Cetirizina 10 mg dia	✓	✓	✓
	Ebastina 20 mg dia	✓	✓	✓
	Tacrolimus tópico	✓	✗	✗
Corticóide tópico sos	✓	✗	✗	

Caso Clínico

administração de IGEV em doentes com dermatite atópica já mostrou benefícios em alguns casos publicados¹. Revendo a literatura (pesquisa em base de dados PubMed em Maio 2010), encontramos a descrição de 10 crianças e 30 adultos com dermatite atópica tratados com IGEV¹. Todas as crianças foram tratadas em monoterapia – apenas com IGEV (4 crianças na dose de 0,4g/Kg durante 5 dias consecutivos em apenas 1 ciclo de terapêutica, 5 crianças na dose de 2g/Kg/ mês durante 3 ciclos e 1 criança com síndrome de Wiskott-Aldrich em que se utilizou a dose de 1g/Kg em 1 ciclo isolado). Na avaliação do grupo pediátrico, os autores verificaram que 9 crianças mostraram melhoria clínica^{5,6}, sendo que a criança que não melhorou tinha síndrome de Wiskott-Aldrich⁷, o que poderá estar relacionado com particularidades da imunopatologia do eczema neste contexto. Dos 30 adultos (todos tratados com IGEV na dose de 2g/Kg/mês, variando entre 6 a 11 ciclos), 13 foram tratados em regime de monoterapia e 17 com IGEV como terapêutica co-adjuvante. Destes últimos 10 mostraram redução franca dos scores cutâneos^{2,4,8}. Quanto aos 7 indivíduos em terapêutica co-adjuvante que não melhoraram, os autores explicam o facto de estarem apenas medicados com prednisolona 7mg/dia (baixa dose de corticoterapia oral)⁹. Nos adultos tratados em monoterapia, os resultados não favorecem o uso de IGEV^{9,10}.

O único estudo randomizado¹⁰, concluiu que os resultados não apoiavam o uso da IGEV no tratamento da dermatite atópica. No entanto, foram incluídos apenas 9 doentes adultos, os quais fizeram unicamente 1 ciclo de IGEV na dose de 2mg/Kg em monoterapia¹⁰.

Tal como na maioria dos doentes adultos tratados com IGEV como terapêutica co-adjuvante descritos na literatura, o nosso doente obteve melhoria clínica, laboratorial e diminuição significativa da dose de corticoterapia oral.

A IGEV pode trazer algumas vantagens ao tratamento da dermatite atópica, nomeadamente no controlo da doença e na redução da dose de corticoterapia tópica e sistémica.

É importante referir, que a terapêutica com IGEV é habitualmente bem tolerada, sendo os efeitos secundários da IGEV geralmente auto-limitados, incluindo mais frequentemente cefaleias, mialgias, náuseas/vómitos ou febre nas 24 horas após a administração. Estão descritos raros casos de meningite asséptica relacionada com o uso de IGEV em altas doses¹. Outros dados a ter em conta são os custos elevados deste tipo de terapêutica e o risco de transmissão de doenças infecciosas, apesar de actualmente as taxas de infecção na população sob

terapêutica de substituição com IGEV serem similares às taxas de infecção da população normal¹⁰.

CONCLUSÕES

Apesar de existirem algumas limitações inerentes aos estudos publicados, o uso de IGEV pode ser uma abordagem terapêutica em monoterapia em crianças com dermatite atópica resistente e como terapia co-adjuvante em adultos.

O caso descrito é um exemplo de um jovem adulto, tratado com IGEV como terapêutica co-adjuvante em quem se obteve uma melhoria evidente.

São necessários estudos, duplamente cegos, controlados com placebo, com maior número de doentes e de maior duração, para se chegar a conclusões seguras sobre a eficácia e segurança, a curto e longo prazo, da terapêutica com IGEV na dermatite atópica resistente.

REFERÊNCIAS

1. Jolles S, Hughes J: Use of IGIV in the treatment of atopic dermatitis, urticária, scleromyxedema, pyoderma gangrenosum, psoriasis and pretibial myxedema. *International Immunopharmacology* 6: 579-91 (2006).
2. Gelfand EW, Landwehr LP, Esterl B, Mazer B: Intravenous immune globulin: an alternative therapy in steroid-dependent allergic diseases. *Clin Exp Immunol* 104 (suppl 1): 61-6 (1996).
3. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A, Gelmetti C, Svensson A, Deleuran M, Calza AM, Giusti F, Lübke J, Seidenari S, Ring J: European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24(3): 317-28 (2010).
4. 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* 83: 433-7 (2003).
5. Kimata H: High-dose gammaglobulin treatment for atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 70: 335-6 (1994).
6. Huang JL, Lee WY, Chen LC, Kuo ML, Hsieh K: Changes of serum levels of interleukin-2, intercellu-

- lar adhesion molecule-1, endothelial leukocytes adhesion molecule-1 and Th1 and Th2 cell in severe atopic dermatitis after intravenous immunoglobulin therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 84: 345-52 (2000).
7. Weiss SJ, Schuval SJ, Bonagura VR: Eczema and thrombocytopenia in an 8-month-old infant boy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 78: 179-82 (1997).
 8. Jolles S, Hughes J, Rustin M: The treatment of atopic dermatitis with adjunctive high-dose intravenous immunoglobulin: a case report of three patients and review of the literature. *Br J Dermatology* 142: 551-4 (2000).
 9. Wakim M, Alazard M, Yajima A, Speights D, Saxon A, Stiehm ER: High-dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-Ig E syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 81: 153-8 (1998).
 10. Paul C, Dubertret L: A randomized controlled evaluator-blinded trial of intravenous immunoglobulin in adults with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatology* 147: 518-22 (2002).
 11. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al.: Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/ American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/Practall Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 118: 152-69 (2006).