

Imunodeficiências Primárias: Tratamento

*Autoria: Sociedade Brasileira de Pediatria
Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia*

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Roxo Jr. P, Porto Neto AC, Zuliani A, Vieira SE

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram realizadas buscas ativas nas bases de dados primárias MEDLINE e SciELO, utilizando os seguintes descritores (*MeSH Terms*): “*Immunologic deficiency syndrom*”, “*severe combined immunologic deficiency*”, “*angioedema*”, “*angioedema, hereditay*”, “*IgA deficiency*”, “*granulomatous disease, chronic*”, “*gamma-globulins*”, “*immunoglobulins*”, “*imunoglobulins, intravenous*”, “*immunoglobulins, subcutaneous*”, “*interferon-gamma recombinant*”, “*vaccine*”, “*immunization*”. Foram empregados como “*subheadings*”: “*therapy*”, “*therapeutic use*”, “*adverse effects*”. Além dos *MeSH terms* citados, foi utilizado o termo “*Primary immunodeficiency*”.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relato de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Analisar as principais recomendações terapêuticas para as imunodeficiências primárias com base na melhor evidência científica disponível.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

As imunodeficiências primárias (IDP) são doenças geneticamente determinadas que se caracterizam por alterações de funções do sistema imunológico e acarretam maior suscetibilidade às infecções de repetição, doenças autoimunes e neoplasias. O tratamento das IDP consiste, invariavelmente, na prevenção e no controle das manifestações clínicas, especialmente as infecções recorrentes. As modalidades terapêuticas variam em acordo com o distúrbio envolvido, como a reposição de imunoglobulinas e o uso de drogas específicas, como interferon gama humano recombinante.

1. A GAMAGLOBULINA INTRAVENOSA (GGIV) É EFICAZ NA PREVENÇÃO E NO CONTROLE DAS INFECÇÕES EM PACIENTES COM IMUNODEFICIÊNCIAS HUMORAIS PRIMÁRIAS?

A principal ferramenta terapêutica para o paciente com IDP humoral é a reposição de gamaglobulina. De acordo com o Comitê de Imunologia Clínica da União Internacional das Sociedades de Imunologia e Organização Mundial da Saúde, a GGIV tem indicação bem definida para defeitos na produção de imunoglobulinas, como agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X, imunodeficiência comum variável, síndrome de hiper IgM, imunodeficiência com timoma e imunodeficiência combinada grave¹(D).

O uso de GGIV eleva os níveis séricos de imunoglobulinas e está associado à prevenção de infecções de repetição. Em estudo comparando a eficácia da GGIV e imunoglobulina intramuscular, 23 pacientes com idade entre 6 e 15 anos, com agamaglobulinemia ou hipogamaglobulinemia grave, foram tratados com GGIV na dose de 150 a 300 mg/kg a cada três semanas, por período mínimo de três anos. Em relação ao período anterior de dois anos, quando estes pacientes foram tratados com imunoglobulina intramuscular e mantiveram níveis séricos de IgG abaixo de 100 mg/dl, houve significativa redução do número de infecções e do número de dias de hospitalização, além de elevação dos níveis de IgG para níveis próximos da normalidade²(B).

Existe grande variabilidade no catabolismo individual da GGIV. Estudos destacaram a influência de níveis mais elevados de IgG (considerado o mais baixo após uma infusão, imediatamente antes da próxima) sobre a incidência de infecções.

Estudo multicêntrico comparou doses habitualmente recomendadas (300 mg/kg para adultos e 400 mg/kg a cada quatro semanas para crianças) e altas dosagens (600 mg/kg e 800 mg/kg a cada quatro semanas, respectivamente) em pacientes com hipogamaglobulinemia primária. Houve redução significativa do número de infecções (3,5 vs. 2,5 por paciente; $p = 0,004$) e da duração das infecções (mediana, 33 dias vs. 21 dias [$p = 0,015$]). Houve elevação dos níveis séricos de IgG durante a terapêutica com altas dosagens³(A).

Outras possíveis indicações para reposição de GGIV incluem deficiências de uma ou mais classes de imunoglobulinas, deficiência de anticorpos com níveis normais de imunoglobulinas, hipogamaglobulinemia transitória com infecções recorrentes¹(D). A GGIV é eficaz para o tratamento de pacientes com deficiência de subclasse de IgG e resposta inadequada à imunização. Em nove crianças com infecções sinopulmonares recorrentes e níveis normais de IgG (cinco portadores de deficiência de IgG2 e todos com resposta inadequada à imunização com a vacina polissacarídica contra *Hemophilus influenzae* tipo b) sem resposta à antibioticoprofilaxia por 12 meses, a instituição da terapia de reposição de GGIV resultou em redução significativa dos episódios de sinusite e otite média, além de elevação dos níveis de IgG, IgG2 e IgG anti-Hib. A descontinuação do tratamento resultou em aumento do número de infecções⁴(B).

Não se recomenda o tratamento com GGIV para pacientes assintomáticos, com formas leves de deficiência de imunoglobulinas ou hipogamaglobulinemia transitória, porém estes pacientes devem ter acompanhamento clínico rigoroso. Pacientes com deficiências primárias graves de células T (por exemplo, ataxia telangiectasia, síndrome de Wiskott-Aldrich, imunodeficiência combinada grave, síndrome de DiGeorge) podem se beneficiar com terapia de reposição de GGIV como tratamento adjuvante¹(D).

Recomendação

É recomendada a terapia de reposição com GGIV em pacientes com imunodeficiência humoral e infecções recorrentes para redução dos episódios de infecções.

2. O USO DE GAMAGLOBULINA INTRAVENOSA É SEGURO?

As reações adversas associadas à terapêutica com GGIV raramente são graves. Estudo retrospectivo avaliou um total de 3004 infusões em 99 pacientes com IDP. Houve 216 (7,2%) reações adversas em 66 pacientes. A maioria das reações foi leve (80%), 19% foram moderadas e apenas 3 (1%), graves⁵(B). Estudo prospectivo multicêntrico avaliou a presença de reações adversas durante e após a infusão de GGIV em pacientes com IDP. Foram acompanhados 65 pacientes que receberam 447 infusões, durante um período de seis meses. Ocorreram 451 episódios de reações adversas associadas às infusões, sendo que 17% foram durante a infusão e 41% pós-infusionais. A maior parte das reações pós-infusionais ocorreu dentro das primeiras 24 horas e consistiu de dores de cabeça, cansaço e náuseas⁶(B).

Em crianças e adolescentes, as reações adversas não são frequentes. Entre 23 pacientes com idade entre 6 e 15 anos, com agamaglobulinemia ou hipogamaglobulinemia grave, tratados com GGIV na dose de 150 a 300 mg/kg a cada três semanas, reações adversas leves (tremores, febre e dor abdominal) foram observadas apenas em algumas crianças, durante os primeiros meses de tratamento²(B).

Estudo prospectivo seguiu 262 pacientes com imunodeficiência combinada grave. Treze (4,96%) pacientes apresentaram reações adversas graves durante a terapêutica com GGIV. Esses 13 pacientes foram submetidos à reposição com GGSC sob monitoração intra-hospitalar e dois também apresentaram reações adversas graves associadas ao uso da GGSC⁷(B).

Recomendação

O uso de gamaglobulina endovenosa em pacientes com IDP é raramente associado a efeitos adversos graves. Quando presentes, as reações adversas podem ocorrer durante e após a infusão.

3. A EFICÁCIA DA GAMAGLOBULINA SUBCUTÂNEA É A MESMA DA GAMAGLOBULINA ENDOVENOSA NO TRATAMENTO DAS IMUNODEFICIÊNCIAS HUMORAIS PRIMÁRIAS?

A partir de 1991, a gamaglobulina subcutânea (GGSC) começou a ser utilizada em vários países. O esquema terapêutico inicial de 100 mg/kg/d a cada sete dias ou 200 mg/kg a cada 14 dias permitiu que fossem alcançadas concentrações de IgG similares às obtidas com a gamaglobulina intravenosa (GGIV), que tem sido considerada tratamento padrão para pacientes com ID humorais primárias. Um estudo realizado em 16 países europeus, do qual participaram 1.243 pacientes com IDP fazendo uso de imunoglobulina, demonstrou que apenas

93 (7%) pacientes utilizavam GGSC, sendo que 86% deles recebiam suas infusões em casa⁸(B).

Os valores de IgG obtidos com a GGSC são mais estáveis que os obtidos com uso de GGIV, já que a administração semanal de doses menores evita concentrações plasmáticas máximas e mínimas pelo catabolismo rápido das doses administradas. A comparação dos níveis séricos de imunoglobulina (Ig) sérica em pacientes tratados previamente com GGIV e a seguir com GGSC demonstrou melhores níveis de Ig durante a terapêutica subcutânea (aumento do nível sérico médio de 7,8 para 9,2 g/dl em crianças e 8,6 para 8,9 g/dl em adultos – $p < 0,001$)⁹(B).

Diversos estudos demonstraram que GGSC é tão eficaz quanto a GGIV na prevenção das infecções em crianças e adultos com IDPH. Em estudo multicêntrico prospectivo, pacientes portadores de IDP foram aleatorizados para receber terapia com imunoglobulina intravenosa ou subcutânea durante um ano. A seguir, a terapêutica foi substituída pela terapia de comparação, sendo cada paciente seu próprio controle. Não foram constatadas diferenças no número de infecções entre os dois grupos de tratamento. Também não houve diferenças na gravidade das infecções ocorridas, segundo escore clínico. As medianas dos escores para cada fase de tratamento, intravenosa e subcutânea, foram, respectivamente, 4,12 (2,20 – 5,50) e 3,82 (2,20 – 6,30). As diferenças não são estatisticamente significantes, mesmo quando analisados os centros separadamente: Suécia e Reino Unido ($p = 0,766$ e $p = 0,219$, respectivamente)¹⁰(B).

O uso da GGSC apresenta algumas outras vantagens em relação à GGIV, especialmente por este método não requerer acesso intravenoso, o qual pode ser problemático em alguns pacientes, particularmente em crianças. O uso da medicação subcutânea também possibilita a terapêutica domiciliar e melhor qualidade de vida¹¹(B).

Recomendação

A GGSC é tão efetiva quanto a GGIV no tratamento de pacientes com IDPH.

4. O USO DE GAMAGLOBULINA SUBCUTÂNEA (GGSC) APRESENTA MENOS EFEITOS ADVERSOS DO QUE O USO DA GGIV?

O uso de GGSC na dose de 100 mg/kg/semana é uma forma segura e eficaz de fornecer gamaglobulina para pacientes com deficiência humoral primária^{9,10}(B). Esta terapêutica apresenta algumas vantagens em relação à GGIV, como a menor frequência de efeitos colaterais e reações adversas. O seguimento de adultos e crianças com IDP, submetidos à substituição do tratamento com imunoglobulina endovenosa por via subcutânea, contou com a análise de 2297 infusões de IGSC e 28 efeitos adversos sistêmicos não graves (1%). Os efeitos colaterais mais comuns foram os locais, tais como edema, eritema e dor no local da infusão, que desaparecem em 12-24 horas e são mais comuns nas primeiras semanas de terapêutica⁹(B).

Pacientes que apresentarem reações graves à GGIV devem ser considerados de risco, também, para GGSC. Estudo prospectivo recente incluiu 262 pacientes com imunodeficiência combinada grave. Treze (4,96%) pacientes apresentaram reações adversas graves durante a terapêutica com GGIV. Após um período livre de reposição de

imunoglobulinas, estes 13 pacientes foram submetidos à reposição com GGSC sob monitoração intra-hospitalar. Esta terapêutica demonstrou-se uma opção segura para a maioria dos casos (11), porém em dois pacientes ocorreram reações adversas graves associadas ao uso da GGSC⁷(B).

Recomendações

O uso de gamaglobulina por via subcutânea na dose de 100 mg/kg/semana é uma forma segura e eficaz de administrar imunoglobulina a pacientes com imunodeficiência humoral primária. Pacientes que apresentarem reações graves à GGIV devem ser considerados de risco, também, para GGSC.

5. HÁ INDICAÇÃO PARA USO DE GAMAGLOBULINA NAS IMUNODEFICIÊNCIAS COMBINADAS GRAVES?

As imunodeficiências combinadas graves são consideradas emergências pediátricas e representam as formas mais graves de IDP. O reconhecimento precoce destas doenças pode significar a cura do paciente. O Comitê de Imunologia Clínica da União Internacional das Sociedades de Imunologia e a Organização Mundial da Saúde recomendam a utilização de GGIV para pacientes com imunodeficiências combinadas graves, embora este tratamento não resulte em cura do defeito de base¹(D).

Existe evidência de que doses mais altas de GGIV estejam associadas a maiores taxas de prevenção contra infecções em pacientes com imunodeficiência combinada grave e hipogamaglobulinemia. Ensaio clínico aleatorizado e duplo cego avaliou o uso de doses habituais (adultos, 300 mg/kg a cada quatro semanas; crianças, 400 mg/kg a cada quatro semanas) e

doses elevadas (adultos, 600 mg/kg a cada quatro semanas; crianças, 800 mg/kg a cada quatro semanas) para o tratamento de pacientes com hipogamaglobulinemia (agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X e imunodeficiência comum variável). A terapia com doses elevadas reduziu significativamente o número de infecções por paciente (3,5 vs. 2,5 - $p = 0,004$) e sua duração (mediana = 33 dias vs. 21 dias - $p = 0,015$)^{3(A)}.

Alguns pacientes portadores de imunodeficiências combinadas graves causadas por deficiência do receptor de IL-7 apresentam capacidade de síntese de anticorpos específicos, não necessitando de GGIV^{12(D)}.

Recomendação

É recomendada a reposição de GGIV como um tratamento adjuvante para pacientes com imunodeficiências combinadas graves com hipogamaglobulinemia.

6. PACIENTES PORTADORES DE DEFICIÊNCIA SELETIVA DE IGA PODEM SER SUBMETIDOS A TRATAMENTO DE REPOSIÇÃO COM GAMAGLOBULINA?

Não há tratamento específico disponível com reposição de IgA. Em pacientes com deficiência de IgA, nos quais a deficiência de subclasse de IgG (IgG2) ou a resposta humoral a antígenos polissacarídeos deficiente forem evidenciadas, e que apresentem infecções graves de repetição, a administração de gamaglobulina com baixas concentrações de IgA pode ser recomendada^{13(D)}.

Uma proporção de pacientes com deficiência de IgA apresenta anticorpos anti-IgA no soro, que podem ser das classes IgG,

IgM ou IgE. Produtos sanguíneos ministrados a pacientes com deficiência de IgA e anticorpos anti IgA presentes podem resultar em reações graves, mesmo fatais, porém essas ocorrências são raras. Quando indicada, recomenda-se gamaglobulina endovenosa com traços de IgA ($0,0028 \pm 0,0016$ mg/ml) ou gamaglobulina a 16% de uso intramuscular, livre de conservante (mercúrio) por via subcutânea^{13(D)}^{14,15(C)}.

Recomendação

É contraindicado o uso de gamaglobulina por via endovenosa ou subcutânea para o paciente com deficiência de IgA. Em pacientes com deficiência de IgA associada à resposta deficiente a antígenos polissacarídeos ou à deficiência de subclasses de IgG e com infecções graves recorrentes, pode-se considerar o uso de apresentações com traços de IgA.

7. O USO DE ANTIMICROBIANOS PROFILÁTICOS É RECOMENDADO PARA O PACIENTE COM DOENÇA GRANULOMATOSA CRÔNICA?

A doença granulomatosa crônica (DCG) é uma imunodeficiência primária rara (1:250.000 nascidos vivos), com alteração no sistema NADPH oxidase fagocítico humano, responsável pela explosão respiratória e produção de reativos intermediários do oxigênio necessários para a atividade microbicida.

Os pacientes apresentam infecções respiratórias crônicas de repetição, causadas por bactérias catalase-positivas, fungos, patógenos não usuais ou oportunistas.

A análise de dados do registro nacional de pacientes portadores de DGC, nos EUA, demonstra a pneumonia como infecção mais

frequente (79% dos pacientes), sendo *Aspergillus* o agente causal mais prevalente, esta é também, a principal causa de morte nesta população (23 pacientes). Outras infecções frequentes são adenites supurativas (53% dos pacientes), abscessos subcutâneos (42%), abscesso hepático (27%), osteomielite (25%) e sepse (18%)¹⁶(C). Análise de coorte histórica de 60 pacientes com DGC na Itália também aponta a infecção por *Aspergillus* como a primeira causa de morte¹⁷(B).

A terapêutica profilática das infecções fúngicas em pacientes com DGC foi avaliada em ensaio clínico que aleatorizou 39 pacientes com idade acima de cinco anos para receber itraconazol (100 mg/kg/dia para menores de 13 anos ou com peso abaixo de 50 kg e 200 mg/kg/dia para > 13 anos e com peso acima de 50 kg). Os resultados sugerem que a profilaxia pode ser eficaz, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Um paciente no grupo tratado e 7 no grupo controle tiveram infecções fúngicas graves ($p=0,10$). Dois pacientes no grupo tratado apresentaram reações adversas não graves (*rash* cutâneo e elevação de enzimas hepáticas), mas que foram responsáveis pela suspensão da droga¹⁸(A).

Recomendação

É recomendado o uso profilático de antimicrobianos e antifúngicos nos pacientes portadores de DGC, em decorrência da frequência e da gravidade das infecções recorrentes. No entanto, a presença de efeitos adversos das drogas deve ser monitorada.

8. O USO DE INTERFERON GAMA RECOMBINANTE É EFICAZ NA PREVENÇÃO E NO CONTROLE DAS INFECÇÕES EM PACIENTES COM DOENÇA GRANULOMATOSA CRÔNICA?

O interferon gama recombinante é uma das opções terapêuticas para pacientes com DGC e baseado nos resultados de estudo multicêntrico. Esse agente tem sido recomendado como profilático contra infecções desde 1991. Nesse ensaio clínico aleatorizado e controlado por grupo placebo, foram avaliados 128 pacientes com DGC. O grupo tratado recebeu interferon gama subcutâneo (50 microgramas/m² de superfície corpórea) três vezes por semana, durante um ano. Nesse grupo, houve benefício significativo quanto ao tempo transcorrido para a primeira infecção grave em relação ao grupo placebo ($p = 0,0006$). No grupo tratado, também houve menor número de pacientes com infecções graves ($p = 0,002$) e redução do número total de infecções graves ($p < 0,0001$). O uso de Interferon foi seguro e bem tolerado pelos pacientes¹⁹(A). Os efeitos adversos mais frequentemente relatados com o uso de interferon gama são febre (23%), diarreia (13%) e sintomas *flu-like* (13%), não tendo sido observadas reações graves. Não foram observadas alterações nas medidas de crescimento e desenvolvimento de crianças em uso de interferon gama recombinante²⁰(C).

O efeito do interferon gama, *in vitro*, sobre capacidade oxidativa, produção de ânions superóxido, morte intracelular de *Aspergillus fumigatus* e expressão de receptor Fc gammaRI (CD64) de neutrófilos de pacientes com DGC foi avaliado em outro estudo aleatorizado duplo-cego. Nove pacientes foram aleatorizados para receber 50 ou 100 microgramas/m² de su-

perície corporal, por via subcutânea por dois dias consecutivos. A morte intracelular de *Aspergillus fumigatus* foi 36% (\pm 15) maior que os valores pré-tratamento no grupo com 100 microgramas/m² e 17% (\pm 9) maior no grupo com 50 microgramas/m². A expressão de receptor Fc gammaRI foi 3,7 vezes maior no grupo com 100 microgramas/m² e 2,3 vezes maior no grupo com 50 microgramas/m² ($p < 0,01$)²¹(A).

Recomendações

Para pacientes com DGC, é recomendado o uso de interferon gama recombinante humano por via subcutânea na dose de 50 microgramas/m² de superfície corporal, para a redução do número de infecções graves e de hospitalizações. A utilização de interferon gama por período prolongado em pacientes com DGC mostrou-se segura, sem relato de reações adversas graves.

9. É RECOMENDADA A IMUNIZAÇÃO CONTRA MENINGOCOCO E PNEUMOCOCO EM PACIENTES COM DEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS DOS COMPONENTES DO SISTEMA COMPLEMENTO?

Pacientes portadores de deficiências dos componentes solúveis do sistema complemento, com comprometimento dos componentes iniciais da via clássica de ativação, apresentam doenças inflamatórias autoimunes e raramente quadros de infecções de repetição, exceto na deficiência de C2, C3. Entretanto, quando o defeito localiza-se nos componentes terminais, as infecções são frequentes, principalmente por *N. meningitides* ou *N. gonorrhoea*²²(B).

A deficiência de componentes do sistema complemento predispõe a infecções por bacté-

rias encapsuladas, como pneumococo e hemofilus²³(C). Pacientes com idade inferior a dois anos portadores de deficiência de lecitina ligadora de manose apresentam infecções recorrentes por bactérias piogênicas²⁴(D).

Recomendação

Para pacientes com deficiências de componentes do sistema complemento é recomendada a imunização rotineira contra pneumococo e meningococo.

10. QUAIS MEDIDAS TERAPÊUTICAS ESPECÍFICAS DE URGÊNCIA SÃO EFICAZES EM PACIENTES PORTADORES DE ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO COM QUADRO DE OBSTRUÇÃO GRAVE DE VIAS AÉREAS SUPERIORES?

O angioedema hereditário é uma doença decorrente da deficiência do inibidor de C1 esterase, caracterizada por episódios de angioedema sem urticária ou prurido atingindo mais frequentemente a pele, mucosas do trato gastrointestinal e do trato respiratório superior, podendo envolver também a laringe, causando asfixia e óbito. Esta deficiência é causada por mutação de um das cópias do gene do inibidor de C1 esterase e o produto do gene é incapaz de controlar a geração de bradicinina. O emprego de anti-histamínicos e corticosteroides não tem se mostrado eficaz para tratamento do angioedema²⁵(D).

O tratamento dos quadros de obstrução grave de vias aéreas superiores consiste na reposição com infusão endovenosa do concentrado do inibidor de C1 esterase, na dose 1000-2000 UI ou plasma fresco, se o inibidor de C1 esterase não estiver disponível²⁵(D).

Não há, atualmente, evidência com alto grau de recomendação, proveniente de ensaios clínicos aleatorizados que avaliaram a eficácia do inibidor de C1 esterase. As recomendações atuais são provenientes de ensaios clínicos que incluíram pequeno número de pacientes e de relatos de casos. Um ensaio clínico aleatorizado com grupo controle avaliou 36 pacientes portadores de angioedema hereditário em crise aguda. O alívio dos sintomas foi ao menos duas vezes mais rápido nos pacientes que receberam inibidor de C1 esterase em relação aos controles (7,62 horas - DP: 7,08 vs. 15,35 horas - DP: 8,31, respectivamente). A diferença no tempo para alívio foi significativamente diferente entre os grupos ($p=0,007$). Não houve efeitos colaterais e eventos adversos graves²⁶(A). A análise retrospectiva de 112 pacientes acompanhados em serviço especializado comparou a eficácia do inibidor de C1 esterase em 61 pacientes (458 episódios agudos) e 51 controles, demonstrando que o tratamento foi eficaz e seguro, inclusive para crianças e gestantes. O tempo para alívio de sintomas nos casos de edema laríngeo foi de 15 minutos, em média²⁷(B).

Recomendação

É recomendado o uso de concentrado de inibidor de C1 esterase para os ataques agudos de angioedema hereditário. Quando este tratamento não estiver disponível pode ser utilizado plasma fresco.

11. HÁ RECOMENDAÇÃO DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA COMO TRATAMENTO PARA IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA?

O transplante de medula óssea, também denominado transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), pode ser feito da

medula óssea, sangue periférico ou do cordão umbilical do doador, sendo considerado o único processo curativo para os pacientes portadores de imunodeficiências graves. O protocolo para o TCTH é constituído de duas partes: regime preparatório ou condicionamento e o transplante propriamente dito. A compatibilidade do doador é definida por meio de tipagem dos antígenos do complexo principal de compatibilidade pertencentes à classe 1 (*loci A,B,C*) e da classe 2 (*DRB1*), sendo que o doador pode ser encontrado dentro da própria família (transplante aparentado) ou nos bancos de doadores voluntários nacionais e internacionais (*transplante não aparentado*). A doença do enxerto *versus* hospedeiro (DECH) é a complicação mais importante do TCTH, porque afeta a qualidade de vida do paciente, aumentando a mortalidade e morbidade devido ao procedimento. A profilaxia da rejeição de enxerto é realizada com esquemas que incluem imunossuppressores (ciclosporina) mantidos por 6 a 9 meses.

O TCTH é o tratamento preferencial para as variações da imunodeficiência combinada grave (SCID), síndrome de Wiskott-Aldrich e doença granulomatosa crônica (DGC), síndrome de adesão leucocitária (LAD), agranulocitose congênita, síndrome de Chediak-Higashi e síndrome de hiper IgM²⁸(B)²⁹(D).

IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE

O TCTH é a melhor opção de tratamento para estes pacientes, porém a mortalidade relacionada ao procedimento é elevada quando existem lesões definitivas em órgãos-alvo (cérebro, pulmão ou fígado).

Os resultados do TCTH, quando realizado com doadores familiares totalmente compatíveis, são excelentes (sobrevida 80 a 100%), com pequena incidência de complicações de DECH. Os pacientes que não apresentam doadores familiares compatíveis podem receber TCTH de doadores haploidênticos (geralmente o pai ou a mãe) ou doadores voluntários inscritos nos bancos nacionais ou internacionais (sobrevida de 58 a 80%). Independente do tipo de transplante e de doador, o fator prognóstico mais importante é a idade do paciente. Os pacientes transplantados antes de três a cinco meses de vida têm sobrevivência de 97%. Estes pacientes apresentam recuperação imunológica melhor, mais rápida, enfatizando a importância do diagnóstico precoce³⁰(D).

DOENÇA GRANULOMATOSA CRÔNICA

TCTH é uma opção de tratamento para esses pacientes, desde que não existam lesões definitivas em órgãos-alvo (cérebro, pulmão ou fígado). Os pacientes com DGC e história de infecções invasivas recorrentes e/ou doença inflamatória dependente de corticoesteróide devem ser considerados candidatos ao transplante, principalmente se tiverem irmãos HLA-ídemicos. Os resultados do transplante utilizando doadores alternativos são promissores em casos selecionados³¹(B).

SÍNDROME DE WISKOTT ALDRICH

Os pacientes com Síndrome Wiskott Aldrich devem ser encaminhados precocemente para TCTH, inclusive os oligossintomáticos e que não expressam a proteína WASP por citometria de fluxo, bem como

aqueles com complicações autoimunes ou neoplasias linfoides. Quando transplantados antes dos cinco anos de vida, têm expectativa de sobrevivência ao redor de 80%, independente de doadores aparentados ou não. Com diagnóstico precoce e tratamento agressivo das complicações após TCTH, os resultados têm melhorado significativamente³⁰(D).

AGRANULOCITOSE CONGÊNITA (SÍNDROME DE KOSTMANN)

É uma imunodeficiência caracterizada por grave neutropenia (<200/ul) e infecções graves desde o nascimento, podendo diminuir após a introdução de fatores de crescimento de granulócitos (G-CSF). Desta forma, o TCTH pode ser considerado para pacientes refratários a doses elevadas de G-CSF ou aos que desenvolvem leucemias ou mielodisplasias³¹(B).

SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI

Caracterizada por albinismo óculo-cutâneo, infecções bacterianas frequentes e presença de grânulos anormais nos leucócitos. Pacientes que têm doadores compatíveis, aparentados ou não, devem ser encaminhados para TCTH na fase estável da doença. As anormalidades oculares, cutâneas e neurológicas não são corrigidas com o transplante³²(B).

SÍNDROME DE HIPER-IGM COM DEFICIÊNCIA DO LIGANTE DE CD40

Imunodeficiência ligada ao cromossoma X, com infecções bacterianas de repetição e cirrose hepática. O TCTH é o único procedimento com possibilidade de cura³³(B)³⁴(C).

Recomendações

O TCTH é recomendado para pacientes portadores de algumas IDP graves, sendo considerado o único procedimento curativo nestes ca-

sos. O sucesso de tal procedimento está na dependência da idade e estado clínico dos pacientes e de um centro especializado em transplantes, com equipe multiprofissional efetiva.

REFERÊNCIAS

1. IUIS/WHO notice. Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice. *Clin Exp Immunol* 1983;52:417-22.
2. Galli E, Barbieri C, Cantani A, Solano A, Longhi MA, Businco L. Treatment with gammaglobulin preparation for intravenous use in children with humoral immunodeficiency: clinical and immunologic follow-up. *Ann Allergy* 1990;64:147-50.
3. Eijkhout HW, van der Meer JWM, Kallenberg CGM, Weening RS, van Dissel JT, Sanders LAM, 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.
4. Silk HJ, Ambrosino D, Geha RS. Effect of intravenous gammaglobulin therapy in IgG2 deficient and IgG2 sufficient children with recurrent infections and poor response to immunization with *Hemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide antigen. *Ann Allergy* 1990;64:21-5.
5. Dashti-Khavidaki S, Aghamohammadi A, Farshadi F, Movahedi M, Parvaneh N, Pouladi N, et al. Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin: a 13-year experience with 3004 infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:139-45.
6. Tcheurekdjian H, Martin J, Kobayashi R, Wasserman R, Hostoffer R. Intrafusion and postinfusion adverse events related to intravenous immunoglobulin therapy in immunodeficiency states. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:532-6.
7. Quinti I, Soresina A, Agostini C, Spadaro G, Matucci A, Sfika I, et al. Prospective study on CVID with adverse reactions to intravenous or subcutaneous IgG administration. *J Clin Immunol* 2008;28:263-7.
8. Quinti I, Pierdominici M, Marziali M, Giovannetti A, Donnanno S, Chapel H, et al.; The European Study Group for the Surveillance of Immunoglobulin Safety. European Surveillance of Immunoglobulin Safety: results of initial survey of 1243 patients with primary immunodeficiencies in 16 Countries. *Clin Immunol* 2002;3:231-6.
9. Gardulf A, Nicolay U, Asencio O, Bernastowska E, Costa Carvalho B, Granert C, et al. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiency: a prospective, multi-national study. *J Clin Immunol* 2006;26:177-85.
10. 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.

11. Gardulf A, Borte M, Ochs HD, Nicolay U; the Vivaglobulin Clinical Study Group. Prognostic factors for health-related quality of life in adults and children with primary antibody deficiencies receiving SCGI home therapy. *Clin Immunol* 2008;126:81-8.
12. Butte MJ, Haines C, Bonilla FA, Puck J. IL-7 receptor deficient SCID with a unique intronic mutation and post-transplant autoimmunity due to chronic GVHD. *Clin Immunol* 2007;125:159-64.
13. Orange SJ, Hossny EM, Weiler CR, Ballou M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by member of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(4 Suppl):S525-53.
14. Cunningham-Rundles C, Zhou Z, Mankarious S, Courter S. Long-term use of IgA-depleted intravenous immunoglobulin in immunodeficient subjects with anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol* 1993;13:272-8.
15. Burks AW, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *N Engl J Med* 1986;314:560-4.
16. Winkestein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine* 2000;79:155-69.
17. Martire B, Rondelli R, Soresina A, Pignata C, Broccoletti T, Finocchi A, et al. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with chronic granulomatous disease: an Italian multicenter study. *Clin Immunol* 2008;126:155-64.
18. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, Wesley R, Koziol D, Marciano B. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2003;348:2416-22.
19. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1991;324:509-16.
20. Bemiller LS, Roberts DH, Starko KM, Curnutte JT. Safety and effectiveness of long-term interferon gamma therapy in patients with chronic granulomatous disease. *Blood Cells Mol Dis* 1995;21:239-47.
21. Ahlin A, Elinder G, Palmblad J. Dose-dependent enhancements by interferon-gamma on functional responses of neutrophils from chronic granulomatous disease patients. *Blood* 1997;89:3396-401.
22. Schlesinger M, Kayhty H, Levy R, Bibi C, Meydan N, Levy J. Phagocytic killing and antibody response during the first year after tetravalent meningococcal vaccine in complement-deficient and in normal individuals. *J Clin Immunol* 2000;20:46-53.

23. Ekdahl K, Truedsson L, Sjöholm AG, Braconier JH. Complement analysis in adult patients with a history of bacteremic pneumococcal infections or recurrent pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1995;27:111-7.
24. Wen L, Atkison JP, Giclas PC. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:585-93.
25. Frank MM. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VI: novel therapies for hereditary angioedema. *Ann Allergy Immunol* 2008;100:(1 Suppl 2):S23-9.
26. Kunschak M, Engl W, Maritsch F, Rosen FS, Eder G, Zerlauth G, et al. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion* 1998;38:540-9.
27. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, Visy B, Harmat G, Fust G, et al. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:941-7.
28. Rao K, Amrolia PJ, Jones A. Improved survival after unrelated donor bone marrow transplantation in children with primary immunodeficiency using a intensively conditioning regimen. *Blood* 2005;105:879-85.
29. Notarangelo LD, Miao CH, Ochs HD. Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2008;15:30-6.
30. Filipipovich AH. Hematopoietic cell transplantation for correction of primary immunodeficiencies. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:S49-S52.
31. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham Betcel. The incidence of leukaemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long term G-CSF therapy. *Blood* 2006;107:4628-35.
32. Ouache-Chardin M, Elie C, Saint Basille G, Les Deist F, Mahlaoui N, Picard C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemaphagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics* 2006;117(4): 743-50.
33. Gennery A, Khawaja K, Veys P, Bredis RGM, Notarangelo LD, Mazzolari E, et al. Treatment of CD40 ligand deficiency by hematopoietic stem cell transplantation: a survey of the European experience, 1993-2002. *Blood* 2004;103:1152-7.
34. Cavazzana-Calvo M, Carlier F, Le Deist F. Long term T cell-immunodeficient patients is associated myeloid chimerism and possibly the primary disease phenotype. *Blood* 2007;109:4575-81.