

Administração de Imunoglobulinas

Subcutâneas na

Agamaglobulinemia ligada ao X



A Agamaglobulinemia ligada ao X (XLA) é uma deficiência primária de anticorpos, cuja base do tratamento é a terapia substitutiva com imunoglobulinas ¹. A administração por via subcutânea é uma alternativa à via endovenosa, demonstrando vantagens a nível clínico e sócio-económico.

Descreve-se o caso clínico de um adolescente com XLA que desde Fevereiro/2007 substituiu a via endovenosa pela subcutânea. Esta última permitiu obter níveis séricos de IgG mais elevados, com redução do número de infecções, da necessidade de antibioterapia e sem reacções adversas sistémicas. Objectivou-se uma melhoria na qualidade de vida bem como uma redução nos custos de 35,73%.

Estas vantagens apoiam a literatura, que descreve a via subcutânea como via de eleição para a terapêutica substitutiva de imunoglobulinas.

Universidade do Porto
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Centro Hospitalar do Porto/Hospital de Santo António

Mestrado Integrado em Medicina

***ADMINISTRAÇÃO DE IMUNOGLOBULINAS SUBCUTÂNEAS
NA AGAMAGLOBULINEMIA LIGADA AO X***

Dissertação / Projecto / Relatório de Estágio

Autor:

Heloísa Tatiana Ferreira Carvalho

Orientador:

Dra. Margarida Guedes

Porto
Junho de 2009

Título:

Administração de imunoglobulinas subcutâneas na Agamaglobulinemia ligada ao X

Administration of Subcutaneous Immunoglobulin in X linked Agamaglobulinemia

Título Abreviado:

IgG subcutânea na doença de Bruton

Autores:

Tatiana Carvalho*, Guilhermina Reis**, Margarida Guedes**

* Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto

** Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar do Porto/Hospital Santo António

Tatiana Carvalho- concepção e desenho do estudo, obtenção, análise e interpretação dos dados, redacção do manuscrito, aprovação final da versão submetida a publicação

Guilhermina Reis- aprovação final da versão submetida a publicação

Margarida Guedes- concepção e desenho do estudo, revisão crítica do seu conteúdo intelectual, aprovação final da versão submetida a publicação

Correspondente:

Tatiana Carvalho

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar

Largo Prof. Abel Salazar, 2. 4099-003 Porto

Tel. 222062211

Email: heloisatatiana@gmail.com

Agradecimentos:

À Dra. Joana Freitas por todo o material disponibilizado.

Os autores não têm a declarar quaisquer financiamentos ou conflitos de interesse.

Contagem de palavras:

Resumo- 118 palavras

Abstract- 118 palavras

Texto- 1200 palavras

Resumo

A Agamaglobulinemia ligada ao X (XLA) é uma deficiência primária de anticorpos, cuja base do tratamento é a terapia substitutiva com imunoglobulinas ¹. A administração por via subcutânea é uma alternativa à via endovenosa, demonstrando vantagens a nível clínico e sócio-económico.

Descreve-se o caso clínico de um adolescente com XLA que desde Fevereiro/2007 substituiu a via endovenosa pela subcutânea. Esta última permitiu obter níveis séricos de IgG mais elevados, com redução do número de infecções, da necessidade de antibioterapia e sem reacções adversas sistémicas. Objectivou-se uma melhoria na qualidade de vida bem como uma redução nos custos de 35,73%.

Estas vantagens apoiam a literatura, que descreve a via subcutânea como via de eleição para a terapêutica substitutiva de imunoglobulinas.

Palavras-chave: Agamaglobulinemia ligada ao X, Doença de Bruton, Imunoglobulinas Subcutâneas, Eficácia, Qualidade de vida, Custos

Abstract

The X linked agamaglobulinemia (XLA) is a primary deficiency of antibodies, whose treatment is lifelong replacement therapy with immunoglobulin ¹.

The subcutaneous route is as an alternative to the endovenous route, presenting advantages in the clinical and social-economic fields.

We describe a clinical case of an adolescent with XLA, that since February/2007 replaced the endovenous route by the subcutaneous. This last route allowed higher serum IgG levels, with reduced number of infections and necessity for antibiotherapy and without adverse

systemic reactions. An improvement in quality of life as well as a 35,73% reduction in costs were observed. These advantages are in accordance with the recent literature, that describes the subcutaneous as the route of election for immunoglobulin replacement therapy.

Key-words: X linked Agamaglobulinemia, Bruton's disease, Subcutaneus Immunoglobulins, Efficacy, Quality of life, Costs

Introdução

A Agamaglobulinemia ligada ao X (XLA), ou doença de Bruton é uma imunodeficiência primária (PID) rara (1/50.000-100.00) ¹ resultante de uma mutação no gene Btk, interferindo com a diferenciação das células B.

Clinicamente esta deficiência de produção de anticorpos associa-se a infecções bacterianas recorrentes, principalmente por bactérias capsuladas, a partir do primeiro semestre de vida ¹.

Imunoglobulinas séricas (IgG, IgA e IgM) com valores inferiores a dois desvios padrão da média para a idade, e menos 2% de células B CD19+ sugerem o diagnóstico que é confirmado por estudo molecular do gene Btk. (ESID-European Society for Immunodeficiencies, 2005)

A base do tratamento consiste na reposição, precoce e vitalícia, dos anticorpos em falta através da administração regular de imunoglobulinas humanas. O atraso na instituição do tratamento pode condicionar lesões permanentes nos órgãos-alvo, particularmente bronquiectasias, ou infecções severas e potencialmente fatais ¹.

A via mais utilizada para a administração das imunoglobulinas, nos EUA e na Europa, tem sido a via endovenosa ². Contudo não é a ideal para todos os pacientes, particularmente aqueles com acessos venosos difíceis ³. Adicionalmente este tratamento exige a ida regular ao hospital condicionando absentismo escolar/laboral.

A via subcutânea tem sido usada, desde o início dos anos 80 ⁴, como alternativa à via endovenosa e tem demonstrado resultados nunca inferiores na protecção da infecção ²⁻⁶. Esta eficácia demonstrada relaciona-se com a obtenção de níveis séricos de IgG mais elevados e mais estáveis ao longo de todo o ciclo terapêutico ^{2,4,6}.

Nos vários estudos também se documenta uma diminuição da taxa de reacções adversas sistémicas com a via subcutânea, apesar de uma maior incidência de reacções adversas locais (edema, eritema, prurido) ²⁻⁶.

As imunoglobulinas subcutâneas (IgSC) são facilmente administradas em ambiente domiciliário, após treino adequado, podendo ser, assim, realizadas no horário mais conveniente à dinâmica pessoal e familiar. Durante as infusões as crianças podem realizar actividades tais como ver televisão, estudar ou jantar com a família, o que lhes confere uma maior flexibilidade e independência contribuindo para a melhoria na qualidade de vida ⁷⁻⁹.

Outra das vantagens referida na via subcutânea é o seu menor custo. Num estudo conduzido na Alemanha por Högy et al ¹⁰ os autores estimaram que se 60% da população de pacientes com PID alterassem para IgSC, o sistema nacional de saúde pouparia entre 17-77 milhões de euros por ano.

Estes aparentes benefícios da terapêutica com IgSC sobre as imunoglobulinas endovenosas (IgEV) foram avaliados no caso clínico do paciente com XLA que se apresenta, comparando os dois últimos anos de terapêutica endovenosa com os dois primeiros anos de terapêutica subcutânea.

Relato de Caso

Adolescente, sexo masculino, 16 anos, com o diagnóstico de XLA aos 5 anos de idade.

Primeiro filho de casal não consanguíneo. Antecedentes antenatais e neonatais irrelevantes. Evolução estatura-ponderal e desenvolvimento psicomotor adequados. Cumpriu o plano nacional de vacinação sem registo de reacções adversas. Antecedentes de atopia do lado paterno, e primo materno com linfangiectasia intestinal primária.

Desde os nove meses de idade com infecções de repetição, nomeadamente uma gastroenterite aguda (GEA), otites recorrentes e duas pneumonias, uma das quais com necessidade de internamento.

Por suspeita de PID foi realizado um estudo imunológico que revelou IgG-317mg/dl, IgA<0,1mg/dl, IgM-11mg/dl, ausência de anticorpos específicos (isohemaglutininas negativas

e sem resposta à imunização anti-tetânica e anti-pneumocócica) e 0,6% de células B CD19+. O diagnóstico de XLA foi confirmado pela demonstração de uma mutação num par de bases no intrão 13 do local acceptor de corte do gene Btk e o estudo Western Blot revelou que a proteína Btk não estava presente nem activa.

Iniciou tratamento substitutivo, mensal, com IgEV (400mg/kg/mês), tendo diminuído a frequência e a gravidade das infecções mas mantendo quadro sino-brônquico, com colonização frequente por *Haemophilus Influenzae*. Nível sérico médio de IgG de 492,37mg/dl.

Aos nove anos de idade, após terem sido detectadas bronquiectasias no lobo inferior esquerdo, intensificou a cinesioterapia e aumentou a dose de IgEV para 600mg/kg/mês. Nesse mesmo ano desenvolveu uma artrite do joelho direito, estéril à artrocentese, tratada com anti-inflamatório. Asma e eczema atópico evidenciaram-se na idade escolar.

Até ao início das imunoglobulinas subcutâneas, aos catorze anos, apresentou cinco infecções respiratórias (isolamento de *Streptococcus pneumoniae*), três das quais necessitando de antibioterapia parentérica, e três GEA por *Giardia lamblia*. Duas das infecções respiratórias e dois dos episódios de GEA ocorreram nos dois últimos anos de terapêutica com IgEV, entre Fevereiro/2005 e Janeiro/2007. Os níveis médios de IgG nesse período foram de 725mg/dl.

Não apresentou nenhuma reacção adversa durante a administração IgEV, tendo pré-medicação com hidroxizima.

Em Fevereiro/2007 foi alterada para subcutânea a via de administração das imunoglobulinas. A passagem para esta via foi realizada de modo gradual, usando uma dose mensal de 100% da dose prévia de IgEV, dividida por quatro ciclos mensais. Os três primeiros ciclos de tratamento foram efectuados no hospital e o primeiro ciclo domiciliário foi realizado sob supervisão.

Neste período de dois anos de tratamento com IgSC o paciente não apresentou nenhuma infecção e tem mantido um nível médio de IgG de 925mg/dl. Apresentou edema e eritema transitórios (± 12 horas) no local da administração, que têm vindo a diminuir de intensidade e duração. A avaliação da repercussão na qualidade de vida foi obtida através do preenchimento do questionário LQI-Life Quality Index ¹¹ (quadro I).

Na análise de custos verificou-se que estes dois anos de tratamento com IgSC permitiram poupar 10.284,89€ relativamente aos dois anos anteriores com IgEV.

Os aspectos comparativos dos dois tratamentos estão resumidos no quadro II.

Discussão

Neste caso clínico comprovou-se vantagens das IgSC tanto ao nível de eficácia, segurança, qualidade de vida ou custos.

A administração subcutânea permitiu obter, com doses semelhantes de imunoglobulinas, níveis séricos médios de IgG mais elevados. Estes níveis séricos de IgG >900 mg/dl, e mais estáveis, associaram-se a uma redução do número de infecções, sem necessidade de qualquer antibioterapia adicional.

Neste caso não são descritos efeitos adversos sistémicos, quer com a terapia endovenosa quer com a terapia subcutânea. Apenas se registaram reacções adversas locais com as IgSC que, tal como descrito na literatura, diminuíram de frequência e intensidade com a progressão da terapêutica. Estas reacções não são consideradas impeditivas à continuação do tratamento e a menor frequência das reacções reportadas com o tempo pode indicar uma adaptação do tecido subcutâneo que desenvolve uma tolerância às infusões. Por esta razão o local de infusão não deve ser alterado ¹², além de que não foram descritas reacções locais a longo prazo (necrose gorda ou fibrose) ⁵.

A melhoria da qualidade de vida, neste doente, está objectivada no LQI ¹¹ sendo factores que o doente destaca a não interferência da administração das IgSC com a sua vida social/familiar e escolar, a sua independência de terceiros, a adequação dos horários de administração à sua conveniência e a sua realização num ambiente agradável e confortável, não implicando espera antes de a iniciar.

As vantagens económicas ficam demonstradas por uma redução de 35,73% nos custos, o que permitiu poupar, durante estes últimos dois anos, apenas com este paciente 10.284,89€.

A via subcutânea como meio de administração das imunoglobulinas a pacientes com XLA ou outros défices de anticorpos é exequível, bem tolerada, eficaz e altamente apreciada. Após treino inicial é possível a auto infusão no domicílio o que melhora a qualidade de vida. Como tal, deve ser considerada uma via de eleição para os pacientes que necessitam de tratamento substitutivo com imunoglobulinas.

Referências

1. Bonilla FA, Bernstein L, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM *et al.* Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94 Suppl 1:S1-30
2. Moore ML, Quinn JM. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency:advancements into the 21st century. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:114-21
3. Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2006;26:265-73
4. Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies- advantages of the subcutaneous route. *Biodrugs* 2007;21(2):105-16
5. Berger M. Subcutaneous administration of IgG. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:779-802
6. Fasth A, Nyström J. Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. *Acta Paediatr* 2007;96:1474-8
7. Nicolay U, Kiessling P, Berger M, Gupta S, Yel L, Roifman C *et al.* Health-related quality of life and treatment satisfaction in the North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Clin Immunol* 2006;26:65-72
8. Fasth A, Nyström J. Quality of life and health-care resource utilization among children with primary immunodeficiency receiving home treatment with subcutaneous human immunoglobulin. *J Clin Immunol* 2008;28:370-8

9. Gardulf A, Nicolay U. Replacement IgG therapy and self-therapy at home improve the health-related quality of life in patients with primary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:434-42
10. Högy B, Keinecke HO, Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Health Econ* 2005;6: 24-9
11. Nicolay U, Haag S, Eichmann F, Herget S, Spruck D, Gardulf A. Measuring treatment satisfaction in patients with primary immunodeficiency diseases receiving lifelong immunoglobulin replacement therapy. *Qual Life Res* 2005;14:1683-1691
12. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Carvalho BC *et al.* Rapid Subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies- a prospective, multi-national study. *J Clin Immunol* 2006;26:177-85

Quadro I – Comparação da Qualidade de vida do paciente durante o tratamento com imunoglobulinas endovenosas (IgEV) com a sua qualidade de vida durante o tratamento com imunoglobulinas subcutâneas (IgSC), usando o questionário Life Quality Index, adaptado de Nicolay et al¹¹, cuja pontuação varia entre 14-98 (máximo de pontuação).

■ Tratamento com Imunoglobulinas Endovenosas

■ Tratamento com Imunoglobulinas Subcutâneas

O meu tratamento com Imunoglobulinas							
1. Era conveniente	7	6	5	4	3	2	1
2. Não era doloroso	7	6	5	4	3	2	1
3. Melhorou a minha saúde	7	6	5	4	3	2	1
4. Não interferia com a minha vida social/familiar	7	6	5	4	3	2	1
5. Não interferia com a escola	7	6	5	4	3	2	1
6. Fazia-o num local confortável	7	6	5	4	3	2	1
7. Não implicava muita espera antes de começar	7	6	5	4	3	2	1
8. Fazia-o num ambiente agradável	7	6	5	4	3	2	1
9. Na minha opinião, o tratamento valia a pena	7	6	5	4	3	2	1
10. Não ficava ansioso(a) ou nervoso(a)	7	6	5	4	3	2	1
11. Não me tornava muito dependente dos outros	7	6	5	4	3	2	1
12. Exigia poucas deslocações e despesas	7	6	5	4	3	2	1
13. Não limitava a minha liberdade em viagem	7	6	5	4	3	2	1
14. Os horários de administração eram de acordo com a minha conveniência	7	6	5	4	3	2	1

Quadro II- Aspectos comparativos da terapia com imunoglobulinas endovenosas (IgEV) (Fevereiro/2005 – Janeiro/2007) com a terapia com imunoglobulinas subcutâneas (IgSC) (Fevereiro/2007 – Janeiro/2009).

	IgEV	IgSC
Eficácia		
Nºinfecções/ano	2/ano	0/ano
Nºantibiototerapia/ano	1,5/ano	0/ano
Internamentos/ano	0/ano	0/ano
Nºfaltas a escola/ano	12/ano	0/ano
Nºfaltas mãe trabalho/ano	12/ano	0/ano
Nível médio sérico IgG	795,42 mg/dl	725,22 mg/dl
Qualidade de vida (LQI) ¹¹	45	95
Reacções adversas sistémicas	0	0
Custos	28.781,69 €	18.496,80 €

Para a disciplina de Dissertação / Projecto / Relatório de Estágio

A discente:

(Heloísa Tatiana Ferreira Carvalho)