

Avaliação do tratamento com imunoglobulina na urticária crónica autoimune

Evaluating immunoglobulin treatment in autoimmune chronic urticaria

Data de receção / Received in: 13/01/2010

Data de aceitação / Accepted for publication in: 23/02/2010

Rev Port Imunoalergologia 2010; 18 (2): 137-156

Fátima Cabral Duarte¹, Ana Célia Costa¹, Susana Lopes da Silva¹, Anabela Lopes¹, Amélia Spínola Santos¹, Elisa Pedro¹, Manuel Pereira Barbosa^{1,2}

¹ Serviço de Imunoalergologia / *Immunoallergy Department*, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

² Faculdade de Medicina / *Faculty of Medicine*, Universidade de Lisboa

RESUMO

Introdução: A eficácia da imunoglobulina humana endovenosa (IGE_V) na urticária crónica autoimune (UCAI) grave, refractária ao tratamento clássico, tem sido demonstrada em vários estudos, sendo controversa a dose de IGE_V a utilizar. **Objectivos:** Avaliar a eficácia da IGE_V no tratamento de doentes com UCAI, determinar a dose e duração mais eficazes e eventuais efeitos adversos. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo dos doentes com UCAI submetidos a IGE_V, desde Janeiro/1996 a Abril/2007. De acordo com a dose de IGE_V administrada, os doentes foram divididos em 2 grupos: Grupo I-1g/kg/peso durante 2 dias/mês (10 doentes); Grupo II-400mg/kg/peso durante 1 dia/mês (8 doentes). A resposta clínica foi classificada como: resposta completa (RC), resposta parcial (RP), sem resposta (SR). A eficácia clínica foi avaliada pelo número de respostas eficazes (RC+RP). **Resultados:** Incluíram-se 18 doentes (15F/3M; 17-65 anos; média 43,4 anos) com UCAI sob IGE_V; 12 doentes (67%) tinham angioedema associado. A duração média do tratamento com IGE_V foi 1 ano (2 meses-4 anos). Na avaliação da resposta global ao tratamento, observaram-se 78% (14 doentes) de respostas eficazes e 22% SR (4 doentes). Nos doentes do Grupo I registaram-se 70% (7 doentes) de respostas eficazes e 88% (7 doentes) nos do Grupo II. A análise da relação entre duração do tratamento com IGE_V e respostas eficazes mostrou: <6 meses: 67%, 6 a 12 meses: 82% e >12 meses: 75%. Durante a perfusão de IGE_V ocorreram reacções

adversas em 5 doentes (28%), sendo 3 do Grupo I e, em 4 deles, controladas apenas com paracetamol. **Conclusões:** Apesar da pequena dimensão da amostra estudada, conclui-se que, de um modo global, a IGEV foi eficaz (78%) no tratamento da UCAI, com maior número de respostas eficazes nos doentes tratados com 400mg/kg/peso e durante 6-12 meses. A dose de 1g/kg/peso de IGEV associou-se a maior número de efeitos adversos.

Palavras-chave: Autoimunidade, imunoglobulina G endovenosa, urticária crónica.

ABSTRACT

Background: The efficacy of human intravenous immunoglobulin (IVIG) in severe autoimmune chronic urticaria (AICU) refractory to conventional treatment has been demonstrated in many studies, but the optimal dosage of IVIG remains controversial. **Aim:** To evaluate the efficacy of IVIG in the treatment of AICU patients, to determine which dose and duration are more effective and possible side effects. **Material and methods:** Retrospective study of AICU patients undergoing IVIG, from January 1996 to April 2007. Patients were divided into two groups according to the IVIG dose administered: Group I-1 g/kg of body weight for 2 days/month (10 patients); Group II-400mg/kg for 1 day/month (8 patients). The clinical response to the IVIG was classified as: complete response (CR), partial response (PR) and no response (NR). Clinical efficacy of IVIG was assessed by the number of effective responses (CR+PR). **Results:** Eighteen patients (15F, 3M; 17-65 years old; mean age 43.4 years) with AICU undergoing IVIG were included in the study; twelve patients (67%) had associated angioedema. The mean duration of IVIG treatment was 1 year (2 months-4 years). In our evaluation, 78% (14 patients) had effective response and 22% (4 patients) NR. In Group I we recorded 70% (7 patients) effective responses and in Group II 88% (7 patients). The relationship between duration of IVIG treatment and effective response was: < 6 months – 67%; 6-12 months – 82%; and > 12 months – 75%. During IVIG perfusion, side effects were observed in five (28%) patients, (three patients from Group I) and in 4 of them they were managed with paracetamol. **Conclusions:** In spite of the small study sample, we conclude that IVIG was generally effective (78%) in the treatment of AICU patients, with greater effective responses in patients treated with 400mg/kg of body weight and for 6-12 months. The IVIG dosage of 1 g/kg of body weight was associated with a higher number of side effects.

Key-words: Autoimmunity, chronic urticaria, intravenous immunoglobulin G.

INTRODUÇÃO

A imunoglobulina humana endovenosa (IGEV), derivado do plasma de um pool de doadores saudáveis, tem sido usada com sucesso no tratamento de doenças graves cutâneas ou com envolvimento cutâneo, imunologicamente mediadas, nomeadamente na urticária crónica autoimune (UCAI), lúpus cutâneo, dermatomyositis

INTRODUCTION

Human intravenous immunoglobulin (IVIG), a plasma-derived product obtained from a pool of healthy donors, has been successfully used in treating severe skin diseases or immunologically mediated diseases with skin involvement, such as autoimmune chronic urticaria (AICU), lupus, dermatomyositis

miosite / polimiosite, esclerodermia, doenças bolhosas autoimunes, necrólise epidérmica tóxica, pioderma gangrenoso e na doença de enxerto *versus* hospedeiro¹⁻⁶.

Em 80 a 90% dos doentes com urticária crónica não existe uma causa identificável. No entanto, em cerca de 30 a 50% destes doentes parece existir um mecanismo autoimune, envolvendo autoanticorpos circulantes dirigidos contra o receptor de alta afinidade da IgE (FcεRI) e/ou contra a IgE, com activação dos mastócitos cutâneos e basófilos circulantes, desencadeando subsequente libertação de histamina e de outros mediadores inflamatórios⁷⁻¹¹. Nos doentes com urticária crónica, o teste do soro autólogo (TSA) positivo tem sido correlacionado com a presença de autoanticorpos circulantes contra o receptor de alta afinidade da IgE nos mastócitos. Como resultado, na prática clínica um TSA positivo sugere um mecanismo autoimune da urticária¹²⁻¹⁴. O TSA é assim uma forma de diagnóstico *in vivo* da UCAI. Existem outros procedimentos laboratoriais, *in vitro*, para diagnóstico da UCAI, como o teste de libertação de histamina pelos basófilos, a expressão de marcadores de activação dos basófilos e ensaios imunológicos (*immunoblotting*, imunoprecipitação e ELISA)¹². Contudo, os resultados destes testes são difíceis de interpretar, apresentando muitos falsos negativos e sendo influenciados, muitas vezes, pelas amostras dos controlos. O TSA é mais prático, mais fácil de usar e de interpretar e apresenta maior sensibilidade na detecção de autoanticorpos nos doentes com urticária crónica, quando comparado com os outros procedimentos laboratoriais¹².

Actualmente, a IGEV é considerada uma opção alternativa no tratamento dos doentes com urticária crónica, estando indicada apenas nos casos de UCAI grave, que não respondem a outras formas de tratamento¹⁵⁻¹⁷. Não obstante não ser uma terapêutica de primeira ou segunda linha, a eficácia da IGEV na UCAI grave refractária ao tratamento clássico tem sido demonstrada em vários estudos, havendo contudo divergências em relação à respectiva dose e duração desta terapêutica. Alguns autores demonstraram eficácia no tratamento da UCAI com IGEV em doses baixas (0,15-0,2g/kg peso/mês)^{18,19} e outros em doses elevadas

/ polymyositis, scleroderma, autoimmune bullous diseases, toxic epidermal necrolysis, pyoderma gangrenosum and graft *versus* host disease¹⁻⁶.

While there is no identifiable cause in 80-90% of chronic urticaria patients, there seems to be an autoimmune mechanism in approximately 30-50% of these patients, which involves circulating auto-antibodies aimed at the high affinity IgE receptor (FcεRI) and/or IgE, with activation of skin mast cells and circulating basophils and subsequent release of histamine and other inflammatory mediators⁷⁻¹¹. A positive autologous serum skin test (ASST) has been correlated with the presence of circulating auto-antibodies against the high affinity IgE receptor in the mast cells. In clinical practice, a positive ASST is suggestive of an autoimmune mechanism for urticaria¹²⁻¹⁴. The autologous serum skin test is, thus, an *in vivo* diagnostic procedure for AICU. There are other *in vitro* laboratory methods for diagnosing AICU, such as the basophil histamine release test, the expression of basophil activation markers and immunological assays (*immunoblotting*, immunoprecipitation and ELISA)¹², but the results of these tests are difficult to interpret, present a great deal of false negatives and are often influenced by the control samples. The ASST is more practical, easier to use and interpret and presents a greater sensitivity in detecting auto-antibodies in chronic urticaria patients than other laboratory tests¹².

IVIg is currently considered an alternative therapeutic option for chronic urticaria patients, suitable only for severe AICU cases refractory to other treatment modalities¹⁵⁻¹⁷. While not a first or second line treatment, several studies have shown IVIg's efficacy in severe AICU refractory to standard treatment, although there are divergences as to treatment dosage and length. Some authors have shown efficacy in treating AICU with low doses of IVIg (0.15-0.2g/kg body weight/month)^{18,19} and others with high doses (2g/kg body weight/month)^{1,2,4,20,21}. There are very few stu-

(2g/kg peso/mês)^{1,2,4,20,21}. Os estudos publicados são escassos, não controlados nem randomizados, e habitualmente incluem apenas uma pequena amostra de doentes. Dado o elevado custo do tratamento com IGEV, é importante estabelecer a dose mínima eficaz e respectiva duração, não havendo qualquer estudo comparativo até ao momento.

A perfusão de IGEV é geralmente bem tolerada. Os efeitos secundários são raros, surgindo em menos de 5% dos doentes²². Habitualmente são ligeiros, autolimitados e mais frequentes no início da administração, 30-60 minutos após o início da perfusão⁵. Os efeitos adversos da IGEV mais frequentes referidos na literatura são as cefaleias, náuseas e vômitos, febre, hipotensão, mialgias e artralgias²³⁻²⁴. Porém, muito raramente podem ocorrer reacções anafiláticas, meningite asséptica, insuficiência renal aguda, fenómenos tromboembólicos, hemólise, erupções cutâneas e pseudo-hiponatremia²³⁻²⁵. De uma forma geral, a maioria destes efeitos melhora com a paragem ou redução da velocidade de perfusão da IGEV, ou com administração de pré-medicação (30 minutos antes da perfusão) com hidrocortisona, paracetamol e/ou anti-histamínicos²².

OBJECTIVOS

Os objectivos deste estudo consistiram em:

- Avaliar a eficácia da IGEV no tratamento dos doentes com UCAI grave, não controlada com terapêutica convencional optimizada e com necessidade de corticoterapia diária nos 3 meses prévios ao tratamento com IGEV;
- Determinar a dose e a duração mínima eficaz do tratamento com IGEV, assim como os eventuais efeitos adversos.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo dos processos clínicos dos doentes com UCAI grave submetidos a tra-

dies published and these are not controlled or randomised and usually have small population samples. As IVIG incurs high costs, it is important to establish the minimum effective dose and duration; there is, as yet, no comparative study.

The IVIG perfusion is generally well tolerated. Side effects are rare, occurring in less than 5% of patients²². They are normally mild, self-limiting and usually occur at the beginning of administration, within the first 30-60 minutes of perfusion⁵. The side effects of IVIG commonly referred to in the literature are headache, nausea and vomiting, fever, hypotension, and muscle and joint pain²³⁻²⁴. Other side effects may occur, such as anaphylactic reactions, aseptic meningitis, acute kidney failure, thromboembolic phenomena, haemolysis, skin rashes and pseudo-hyponatraemia, but these are very rare²³⁻²⁵. The majority of these effects generally improve once the IVIG perfusion is stopped or its rate reduced, or when premedication (hydrocortisone, paracetamol and/or antihistamines) is given 30 minutes prior to perfusion²².

AIMS

Our study aimed to evaluate the efficacy of IVIG in the treatment of patients with severe AICU refractory to conventional treatment, who needed daily corticosteroids in the three months prior to IVIG treatment, and to determine the minimum effective dose and duration as well as possible side effects.

MATERIAL AND METHODS

We performed a retrospective study of severe AICU patients undergoing outpatient IVIG treatment, between January 1996 and April 2007.

All patients underwent laboratory tests before IVIG: complete blood count, erythrocyte sedimentation rate,

tamento com IGEV em Hospital de Dia de Imunoalergologia no período entre Janeiro de 1996 e Abril de 2007.

Todos os doentes incluídos no estudo foram submetidos a avaliação laboratorial antes de iniciarem tratamento com IGEV (hemograma, velocidade de sedimentação, doseamento sérico de imunoglobulinas e fracções do complemento, serologias para bactérias e vírus, autoanticorpos, função tiroideia e exame parasitológico das fezes). Em alguns casos, os doentes com alterações da função tiroideia e/ou presença de anticorpos antitiroideus efectuaram ecografia e biópsia tiroideia. Os doentes deram o seu consentimento informado por escrito para o tratamento com IGEV.

Todos os doentes incluídos no estudo apresentavam:

- i. Urticária crónica (> 6 semanas de duração) e positividade do teste do soro autólogo (urticária crónica autoimune);
- ii. Urticária grave, ou seja, um score de gravidade de sintomas igual a 6, relativamente à extensão das lesões cutâneas (pápulas) e prurido²⁶ (Quadro I);
- iii. Urticária não controlada, não respondendo ao tratamento com uma dose quádrupla de anti-histamínicos H1, associados a anti-histamínicos H2 e a montelucaste e com necessidade de corticoterapia sistémica diária (prednisolona 1-2 mg/kg peso) nos 3 meses prévios ao tratamento com IGEV;
- iv. Avaliação laboratorial com função renal, cardiovascular, hepática e doseamento sérico de IgA normal.

Quadro I. Avaliação da actividade da doença nos doentes com urticária

Score	Pápulas	Prurido
0	Nenhuma	Nenhum
1	Ligeira (< 20 pápulas/24h)	Ligeiro
2	Moderada (21-50 pápulas/24h)	Moderado
3	Intensa (> 50 pápulas/24h ou extensas áreas confluentes de pápulas)	Intenso

Soma do score: 0-6

serum immunoglobulin and complement measurements, serology for bacteria and viruses, auto-antibodies, thyroid function and faecal matter parasitological exam. In some cases, patients with abnormal thyroid function and/or anti-thyroid antibodies underwent thyroid ultrasound and thyroid biopsy. All patients gave written informed consent to IVIG treatment.

All the study patients had:

- i. Chronic urticaria (> 6 weeks duration) and positive autologous serum skin test (auto-immune chronic urticaria);
- ii. Severe urticaria, with a symptom severity score of 6 relative to the extent of the skin lesions (wheals) and pruritus²⁶ (Table I);
- iii. Non-controlled urticaria, unresponsive to treatment with a quadruple dose of H1 antihistamines, associated to H2 antihistamines and montelukast, and need for daily systemic corticotherapy (prednisolone 1-2 mg/kg body weight) in the 3 months prior to IVIG treatment;
- iv. Normal laboratory parameters, including renal, cardiovascular and hepatic function tests and serum IgA levels.

Autologous serum skin test (ASST) – This skin test was performed prior to beginning IVIG treatment, according to the description by Fusari et al¹⁴, via intrader-

Table I. Evaluation of disease activity in the urticaria patients

Score	Wheals	Pruritus
0	None	None
1	Mild (< 20 wheals/24h)	Mild
2	Moderate (21-50 wheals/24h)	Moderate
3	Intense (> 50 wheals/24h or extensive wheal areas)	Intense

Total score: 0-6

Teste do soro autólogo (TSA) – Teste cutâneo realizado antes de iniciar o tratamento com IGEV conforme descrito por Fusari *et al*¹⁴, através da injeção intradérmica de 0,03 mL de soro autólogo. Os resultados foram medidos ao fim de 20 minutos. O teste foi considerado positivo para um diâmetro médio de pápula (mm) igual ou superior ao induzido pela histamina.

Tratamento com imunoglobulina – Os doentes foram tratados com imunoglobulina G humana endovenosa Octagam® (Octapharma AG, Suíça). Devido ao facto de não haver consenso em relação à dose de IGEV administrada, os doentes efectuaram doses altas ou baixas, de acordo com o critério do médico assistente. Assim, para avaliação retrospectiva dos resultados clínicos, os doentes foram distribuídos em dois grupos, de acordo com a dose de IGEV administrada: Grupo I – 1g/kg peso durante 2 dias/mês e Grupo II – 400mg/kg peso durante 1 dia/mês.

Relativamente à duração do tratamento, foram considerados três grupos: Grupo A – < 6 meses, Grupo B – 6-12 meses, Grupo C – > 12 meses, de acordo com a resposta clínica e sob decisão do médico assistente.

A resposta clínica à terapêutica com IGEV foi avaliada durante um *follow-up* de três meses após a interrupção deste tratamento, tendo sido classificada em:

- a) Resposta completa (RC) ou remissão clínica, quando após três meses de *follow-up* do final do tratamento com IGEV se observou resolução completa das lesões cutâneas (*score* de sintomas = 0), embora o doente pudesse necessitar de terapêutica com anti-histamínicos, mas sem recorrer a corticóides sistémicos;
- b) Resposta parcial (RP) ou melhoria clínica, quando se observou, três meses após terminar IGEV, aparecimento de lesões cutâneas, embora com menor frequência e gravidade (*score* de sintomas \leq 4) do que antes deste tratamento, estando o doente medicado com anti-histamínicos mas sem necessidade de corticóides sistémicos;

mal injection of 0.03 mL of autologous serum with the results measured after 20 minutes. The test was considered positive when there was a wheal with a mean diameter (mm) \geq that induced by histamine.

Immunoglobulin treatment – The patients underwent treatment with intravenous human immunoglobulin G-Octagam® (Octapharma AG, Switzerland). As there is no consensus on the dose of IVIG administered, patients received high or low doses in line with their physician's decision. So, to allow for retrospective evaluation of the clinical results, the patients were divided into two groups, according to the IVIG dose: Group I – 1g/kg of body weight over two days/month; Group II – 400mg/kg over one day/month.

We considered three groups for duration of treatment: Group A – < 6 months; Group B – 6-12 months; and Group C – > 12 months, according to the clinical response and physician's decision.

Clinical response to IVIG treatment was evaluated during three months' follow-up after treatment suspension as:

- a) Complete response (CR) or clinical remission, when there was complete resolution of the skin lesions (symptoms score = 0) three months after cessation of IVIG treatment. The patient may need antihistamines, but not systemic corticosteroids.
- b) Partial response (PR) or clinical improvement when there were skin lesions three months after finishing IVIG treatment, but less frequent and less severe (symptoms score \leq 4) than before beginning this treatment. The patient might have received antihistamines but not systemic corticosteroids.
- c) No response (NR) when the patient still needed systemic corticosteroids throughout the course of IVIG treatment and during the three months of follow-up (symptoms score > 4).

- c) Sem resposta (SR), quando o doente manteve necessidade de corticoterapia sistémica durante todo o tratamento com IGEV e durante os três meses de *follow-up* (score de sintomas > 4).

A existência de eficácia clínica ao tratamento com IGEV foi avaliada pelo número de respostas eficazes (RC+RP).

Análise estatística – Desenvolvida através do software GraphPad Prism versão 5.0, USA. A comparação entre os valores de scores de sintomas de avaliação da gravidade da urticária antes e após tratamento com IGEV fez-se através do teste *Wilcoxon matched pairs* para a amostra global, Grupo I, Grupo II, Grupo A, Grupo B e Grupo C. A comparação dos scores de sintomas após tratamento e dos tempos médios (meses) de suspensão de corticoterapia, após tratamento com IGEV, entre os Grupos I e II, foi feita através do teste Mann-Whitney para valores não emparelhados. A comparação dos scores de sintomas, após tratamento com IGEV, entre os Grupos A, B e C, foi efectuada através do teste de Kruskal-Wallis. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Neste estudo, foram incluídos 18 doentes (15 do sexo feminino e 3 do sexo masculino; idade média no início do tratamento: $43,4 \pm 14,3$ anos; mínimo 17 e máximo 65 anos) com o diagnóstico de UCAI grave, não controlada, tratados com IGEV no Hospital de Dia de Imunoalergologia. Doze (67%) destes doentes apresentavam angioedema associado. Em 4 dos 18 doentes (2 do Grupo I-doentes 5 e 6- e 2 do Grupo II-doentes 11 e 13; Quadros 2 e 3) foi adicionalmente estabelecido o diagnóstico de tiroidite de Hashimoto através de biópsia tiroideia.

A duração média do tratamento foi de 1 ± 1 ano (mínimo de 2 meses e máximo de 4 anos).

Na avaliação da resposta global ao tratamento observou-se uma redução global significativa dos scores de sintomas

Clinical efficacy of IVIG was assessed by the number of effective responses (CR+PR).

Statistical analysis – Statistical analysis was performed using the GraphPad Prism version 5.0 software (USA). We used the Wilcoxon matched pairs test to compare the symptom scores, evaluating severity of urticaria pre- and post-IVIG treatment for the global sample, Group I, Group II, Group A, Group B and Group C. We used the Mann-Whitney test for non-paired values to compare the symptom scores post-treatment and the mean time (months) of corticosteroid treatment suspension following IVIG treatment between Groups I and II. The Kruskal-Wallis test was used to compare symptom scores following IVIG treatment in Groups A, B and C. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Our study population consisted of 18 patients (15 female, 3 male; mean age at the beginning of treatment 43.4 ± 14.3 years old; minimum 17 and maximum 65 years old) with severe non-controlled AICU, undergoing outpatient IVIG at our Immunoallergology unit. Twelve patients (67%) had associated angioedema.

Four of these 18 patients [two Group I patients (patients 5 and 6) and two Group II patients (patients 11 and 13); Tables 2 and 3] were also diagnosed with Hashimoto's thyroiditis via a thyroid biopsy.

Mean length of IVIG treatment was 1 ± 1 year (minimum 2 months and maximum 4 years).

Evaluation of the overall response to treatment showed a significant overall decrease in symptom scores ($p = 0.0003$), with 78% (14 patients) effective responses (CR+PR) and 22% (four patients) NR recorded.

In the 10 patients from Group I (8 female; mean age at beginning of treatment 41.8 ± 11.7 years old; minimum 26

Quadro 2. Caracterização dos doentes do Grupo I

Doente	Sexo	Idade início IGEV (anos)	Duração urticária	Score sintomas antes de IGEV	Duração IGEV	Suspensão CT	Resposta Tratamento	Follow-up 3 meses após IGEV
1	F	33	5 A	6	4 M	Não	SR Score 5	Autossuspendeu IGEV com CT
2	M	26	4 M	6	5 M	3 M	RC Score 0	Urticária controlada com AH
3	F	41	13 A	6	7 M	1 M	RC Score 0	Urticária controlada com AH
4	F	36	1 A	6	7 M	3 M	RC Score 0	Urticária controlada com AH
5	F	46	7 A	6	8 M	3 M	RP Score 4	Urticária controlada com AH
6	F	55	30 A	6	8 M	3M	RC Score 0	Urticária controlada sem terapêutica
7	F	32	8 A	6	11 M	2 M	RP Score 3	Urticária controlada com AH
8	F	52	14 A	6	12 M	5 M	RP Score 2	Urticária controlada com AH
9	M	32	14 A	6	12 M	3 M	SR Score 6	Difícil controlo, T/a-CT+AH
10	F	65	2 A	6	4 A	Não	SR Score 6	Difícil controlo, T/a-ciclos CT (1x/mês)+AH

IGEV – imunoglobulina humana endovenosa, **CT** – corticoterapia, **F** – feminino, **Ma** – masculino, **A** – anos, **M** – meses, **SR** – sem resposta, **RC** – resposta completa, **RP** – resposta parcial, **AH** – anti-histamínicos, **T/a** – terapêutica actual

Table 2. Characterisation of Group I patients

Patient	Gender	Age at IVIG start (years)	Duration of urticaria	Symptom scores prior to IVIG	Duration of IVIG	CT suspension	Response to treatment	Follow-up 3 months after IVIG
1	F	33	5 Y	6	4 M	No	NR Score 5	Self-suspended IVIG with CT
2	M	26	4M	6	5 M	3 M	CR Score 0	Urticaria controlled with AH
3	F	41	13Y	6	7 M	1 M	CR Score 0	Urticaria controlled with AH
4	F	36	1 Y	6	7 M	3 M	CR Score 0	Urticaria controlled with AH
5	F	46	7Y	6	8 M	3 M	PR Score 4	Urticaria controlled with AH
6	F	55	30Y	6	8 M	3 M	CR Score 0	Urticaria controlled without treatment
7	F	32	8 Y	6	11 M	2 M	PR Score 3	Urticaria controlled with AH
8	F	52	14Y	6	12 M	5 M	PR Score 2	Urticaria controlled with AH
9	M	32	14 Y	6	12 M	3 M	NR Score 6	Difficult to control, C/t-CT+AH
10	F	65	2 Y	6	4 Y	No	NR Score 6	Difficult to control, C/t- CT courses (1x/month)+AH

IVIG – Human intravenous immunoglobulin, **CT** – corticotherapy, **F** – female, **M** – male, **Y** – years, **M** – months, **NR** – no response, **CR** – complete response, **PR** – partial response, **AH** – antihistamines, **C/t** – current treatment

Quadro 3. Caracterização dos doentes do Grupo II

Doente	Sexo	Idade início IGEV (anos)	Duração urticária	Score sintomas antes de IGEV	Duração IGEV	Suspensão CT	Resposta Tratamento	Follow-up 3 meses após IGEV
11	F	25	2 A	6	2 M	1 M	RC Score 0	Autossuspendeu IGEV Urticária controlada sem terapêutica
12	F	36	1 A	6	6 M	3 M	RC Score 0	Urticária controlada sem terapêutica
13	F	59	20 A	6	6 M	Não	SR Score 5	Manteve ciclos CT+AH
14	F	56	1 A	6	8 M	1 M	RC Score 0	Urticária controlada com AH
15	F	55	3 A	6	11 M	1 M	RC Score 0	Urticária controlada com AH
16	M	63	10 A	6	1,6 A	4 M	RC Score 0	Urticária controlada com AH
17	F	17	7 M	6	3 A	4 M	RC Score 0	Urticária controlada com AH
18	F	53	5 M	6	3,5 A	4 M	RP Score 4	Urticária controlada com AH

IGEV – Imunoglobulina humana endovenosa, **CT** – corticoterapia, **F** – feminino, **M** – masculino, **A** – anos, **M** – meses, **RC** – resposta completa, **SR** – sem resposta, **RP** – resposta parcial, **AH** – anti-histamínicos

Table 3. Characterisation of Group II patients

Patient	Gender	Age at IVIG start (years)	Duration of urticaria	Symptoms score prior to IVIG	Duration of IVIG	CT suspension	Response to treatment	Follow-up 3 months after IVIG
11	F	25	2 Y	6	2 M	1 M	CR Score 0	Self-suspended IVIG Urticaria controlled without treatment
12	F	36	1 Y	6	6 M	3 M	CR Score 0	Urticaria controlled without treatment
13	F	59	20 Y	6	6 M	No	NR Score 5	Continued CT+AH courses
14	F	56	1 Y	6	8 M	1 M	CR Score 0	Urticaria controlled with AH
15	F	55	3 Y	6	11 M	1 M	CR Score 0	Urticaria controlled with AH
16	M	63	10 Y	6	1.6 Y	4 M	CR Score 0	Urticaria controlled with AH
17	F	17	7 M	6	3 Y	4 M	CR Score 0	Urticaria controlled with AH
18	F	53	5 M	6	3.5 Y	4 M	PR Score 4	Urticaria controlled with AH

IVIG – human intravenous immunoglobulin, **CT** – corticosteroid treatment, **F** – female, **M** – male, **Y** – years, **M** – months, **CR** – complete response, **NR** – no response, **PR** – partial response, **AH** – antihistamines

($p=0,0003$), tendo-se registado 78% (14 doentes) de respostas eficazes (RC+RP) e 22% SR (4 doentes).

Nos 10 doentes do Grupo I (8 do sexo feminino; idade média no início do tratamento de $41,8 \pm 11,7$ anos; mínimo de 26 e máximo de 65 anos), 70% (7 doentes) apresentaram respostas eficazes (Quadro 2) com uma redução significativa dos scores de sintomas ($p=0,01$).

Nos 8 doentes do Grupo II (7 do sexo feminino; idade média no início do tratamento de $45,5 \pm 16$ anos; mínimo de 17 e máximo de 63 anos), 88% (7 doentes) tiveram respostas eficazes, com uma redução significativa dos scores de sintomas ($p=0,01$) (Quadro 3). No Grupo II, verificou-se uma percentagem de respostas eficazes ligeiramente superior ao Grupo I. Porém, a diferença na redução dos scores de sintomas entre estes dois grupos não foi significativa ($p=0,18$). Também a duração média do tratamento com IGEV foi semelhante nestes dois grupos: 1 ± 1 ano no Grupo I e $1 \pm 0,9$ anos no Grupo II.

A duração média da evolução clínica da urticária, previamente ao início do tratamento com IGEV, era de $10,4 \pm 8,3$ anos no Grupo I e de $6 \pm 6,4$ anos no Grupo II.

Nos Quadros 2 e 3 está descrito o seguimento individual dos doentes, até três meses após suspensão do tratamento com IGEV.

No Grupo I (Quadro 2), a maioria dos doentes ficou controlada apenas com anti-histamínicos e, inclusivamente, um (doente 6) ficou assintomático sem necessidade de terapêutica. No entanto, 3 doentes continuaram com lesões de urticária de difícil controlo, com necessidade de corticoterapia sistémica.

No Grupo II (Quadro 3), verificou-se que 5 doentes estavam controlados apenas com anti-histamínicos e 2 (doentes 11 e 12) permaneciam controlados sem qualquer terapêutica após a suspensão de IGEV. Um doente (doente 13) manteve necessidade de ciclos de corticoterapia.

Todos os doentes no início do tratamento com IGEV requeriam corticoterapia sistémica diária (prednisolona: 1 a 2 mg/kg peso). No Grupo I, dois doentes mantiveram necessidade de ciclos de corticoterapia durante todo o

and maximum 65 years old), 70% (7 patients) presented effective responses (Table 2) with a significant decrease in symptom scores ($p = 0.01$).

In the eight patients from Group II (7 female; mean age at beginning of treatment 45.5 ± 16 years old; minimum 17 and maximum 63 years old), 88% (7 patients) presented effective responses, with a significant decrease in symptom scores ($p = 0.01$) (Table 3).

Group II had a slightly higher percentage of effective responses than Group I, although the difference in the decrease in symptom scores between these two groups was not significant ($p = 0.18$). The mean length of IVIG treatment was also similar in these two groups: 1 ± 1 year in Group I and 1 ± 0.9 years in Group II. The mean length of clinical evolution of urticaria prior to beginning IVIG treatment was 10.4 ± 8.3 years in Group I and 6 ± 6.4 years in Group II.

Tables II and III show individual patients' follow-up until three months after suspending IVIG treatment. The majority of Group I patients (Table 2) were controlled with antihistamines only, and one (patient 6) became asymptomatic with no need for any further treatment. Three patients continued to have difficult to manage urticaria lesions, needing systemic steroids.

Five patients from Group II (Table 3) were controlled with antihistamines only and two (patients 11 and 12) required no further treatment after IVIG suspension. One patient (patient 13) still needed courses of corticosteroid treatment.

All patients needed daily systemic corticotherapy (prednisolone 1-2 mg/kg body weight) at the beginning of IVIG treatment. Two Group I patients (patients 1 and 9) still needed steroid courses throughout IVIG treatment (Table 2). The remaining eight Group I patients suspended corticotherapy after a minimum of 1 month and a maximum of 5 months (mean 2.8; mode and median 3 months) of IVIG treatment. One Group II patient (patient 13) continued to need corticothe-

tratamento – doentes 1 e 9 (Quadro 2). Os restantes 8 doentes do Grupo I suspenderam corticoterapia após um mínimo de um mês e um máximo de cinco meses (média 2,8; moda e mediana de 3 meses) de tratamento com IGEV. No Grupo II, um doente manteve ciclos de corticoterapia durante todo o tratamento – doente 13 (Quadro 3). Os restantes 7 doentes do Grupo II suspenderam corticoterapia após um mínimo de 1 mês e um máximo de 4 meses (média 2,57; moda 1 e mediana 3 meses) de tratamento com IGEV. Comparando o tempo médio de suspensão de corticoterapia entre os Grupos I e II, após excluir os doentes que não suspenderam corticoterapia após tratamento com IGEV, não se registaram diferenças significativas ($p=0,95$).

Relativamente à duração do tratamento com IGEV (Quadro 4), verificou-se que 3 doentes (17%), 2 do Grupo I e 1 do Grupo II, efectuaram este tratamento durante um período inferior a 6 meses (Grupo A); 11 doentes (61%), 7 do Grupo I e 4 do Grupo II, realizaram IGEV durante 6 a 12 meses (Grupo B) e 4 (22%), 1 do Grupo I e 3 do Grupo II, efectuaram IGEV durante um período superior a 12 meses (Grupo C). A eficácia clínica (RC+RP), após 3 meses de suspensão de IGEV, foi de 67% para o Grupo A, embora com redução não significativa dos scores de sintomas ($p=0,17$), 82% para o Grupo B, com redução significativa dos scores de sintomas ($p=0,004$), e 75% para o Grupo C, embora com redução não significativa dos scores de sintomas ($p=0,17$) (Quadro 4). Apesar destas diferenças, quando se comparou a redução dos scores de sintomas entre estes três grupos, não se encontraram diferenças significativas ($p=0,88$).

Dos 3 doentes que efectuaram tratamento com IGEV por um período inferior a 6 meses, salienta-se que dois autosuspenderam o tratamento – doente 1 do Grupo I e doente 11 do Grupo II. O terceiro (doente 2 do Grupo I) apresentou melhoria clínica muito relevante ao 5.º mês de tratamento, pelo que foi decidida a sua interrupção.

Durante o tratamento com IGEV registaram-se reacções adversas em 5 doentes (28%). Três destes (doentes 3, 4 e 5 – Grupo I) apresentaram cefaleias ligeiras, no início da primeira perfusão da IGEV, que resolveram nas infusões seguintes

rapy throughout the IVIG treatment (Table 3). The remaining seven Group II patients stopped steroids after a minimum of 1 and a maximum of 4 months (mean 2.57; mode 1 and median 3 months) of IVIG treatment. The comparison between the mean time of suspension of corticotherapy in Groups I and II, after excluding those patients who did not stop steroids after IVIG treatment, did not show any significant differences ($p = 0.95$).

Three patients (17%), two from Group I and one from Group II, underwent IVIG treatment for less than six months (Group A); 11 patients (61%), seven from Group I and four from Group II for 6-12 months (Group B) and four (22%), one from Group I and three from Group II for over 12 months (Group C) (Table 4). Clinical efficacy (CR+PR) after three months of IVIG suspension was 67% for Group A, although with a non-significant decrease in symptom scores ($p = 0.17$); 82% for Group B with a significant decrease in symptom scores ($p = 0.004$) and 75% for Group C, although with a non-significant decrease in symptom scores ($p = 0.17$) (Table 4). In spite of these differences, when the decrease in symptoms scores was compared between the three groups, there were no significant differences ($p = 0.88$).

Two of the three patients who underwent IVIG treatment for under six months self-suspended treatment (patient 1 from Group I and patient 11 from Group II). The third patient (patient 2 from Group I) had a very significant clinical improvement at the 5th month of treatment and thus the decision was taken to suspend treatment.

Five patients (28%) experienced side effects during IVIG treatment: three (patients 3, 4 and 5, Group I) had mild headaches at the first IVIG perfusion, resolved at the subsequent perfusions with slower perfusion rates and with paracetamol as premedication; one of the remaining two patients (patient 18, Group II) had headache and rhinoconjunctivitis at the begin-

Quadro 4. Avaliação da duração do tratamento com IGEV/eficácia clínica

Grupos	Duração do tratamento (meses)	N.º doentes/dose IGEV	Resposta ao tratamento Score de sintomas antes / 3 meses após IGEV	Eficácia clínica (%) = RP+RC Follow-up 3 meses após suspensão de IGEV
A	< 6	3 2-Grupo I 1-Grupo II	2 RC 1-Grupo I (doente 2) – score 6/0 1-Grupo II (doente 11) – score 6/0 1 SR 1-Grupo I (doente 1) – score 6/5	67%
B	6 – 12	11 7-Grupo I 4-Grupo II	6 RC 3-Grupo I (doentes 3,4,6) – score 6/0 3-Grupo II (doentes 12,14,15) – score 6/0 3 RP 3-Grupo I (doente 5 – score 6/4 , doente 7 – score 6/3 , doente 8 – score 6/2) 2 SR 1-Grupo I (doente 9) – score 6/6 1-Grupo II (doente 13) – score 6/5	82%
C	> 12	4 1-Grupo I 3-Grupo II	2 RC 2-Grupo II (doentes 16,17) – score 6/0 1 RP 1-Grupo II (doente 18) – score 6/4 1 SR 1-Grupo I (doente 10) – score 6/6	75%

Table 4. Evaluation of duration of IVIG treatment / clinical efficacy

Groups	Duration of treatment (months)	No. patients / IVIG dose	Response to treatment Symptoms score before / 3 months after IVIG	Clinical efficacy (%) = PR+CR Follow-up 3 months after IVIG suspension
A	< 6	3 2-Group I 1-Group II	2 CR 1-Group I (patient 2) – score 6/0 1-Group II (patient 11) – score 6/0 1 NR 1-Group I (patient 1) – score 6/5	67%
B	6 – 12	11 7-Group I 4-Group II	6 CR 3-Group I (patients 3, 4, 6) – score 6/0 3-Group II (patients 12, 14, 15) – score 6/0 3 PR 3-Group I (patient 5 – score 6/4 , patient 7 – score 6/3 , patient 8 – score 6/2) 2 NR 1-Group I (patient 9) – score 6/6 1-Group II (patient 13) – score 6/5	82%
C	> 12	4 1-Group I 3-Group II	2 CR 2-Group II (patients 16, 17) – score 6/0 1 PR 1-Group II (patient 18) – score 6/4 1 NR 1-Group I (patient no. 10) – score 6/6	75%

realizadas em perfusão lenta e com pré-medicação com paracetamol. Quanto aos outros dois doentes, ambos do Grupo II, um apresentou cefaleias e rinoconjuntivite no início da segunda infusão de IGEV (doente 18), controladas com pré-medicação (paracetamol e anti-histamínico H1) nas infusões seguintes; o outro (doente 11) descreveu uma reacção tardia caracterizada por cefaleias e artralguas, 48 h após a primeira perfusão de IGEV, quadro este que se manteve na segunda (e última) infusão, apesar de pré-medicação com paracetamol. Este doente autossuspendeu o tratamento ao fim de 2 meses por receio dos efeitos adversos tardios e porque teve uma resposta cutânea completa à IGEV (score 0), sem necessidade de corticoterapia a partir do primeiro mês de tratamento, permanecendo assintomático 3 meses após ter parado a IGEV, sem necessidade de qualquer terapêutica.

DISCUSSÃO

Apesar da reduzida dimensão, verificou-se que, na amostra total em estudo ($n=18$ doentes) a IGEV foi eficaz (78% de respostas eficazes) no tratamento da UCAI, com uma redução estatisticamente significativa dos scores de sintomas ($p<0,003$).

A percentagem de respostas eficazes foi ligeiramente superior com a utilização de IGEV na dose de 400 mg/kg peso e com uma duração do tratamento de 6 a 12 meses (Quadro 4); contudo, estas diferenças não são estatisticamente significativas.

Os doentes 10, 16, 17 e 18 (Quadros 2 e 3), tratados com IGEV durante um período superior a 12 meses, foram os primeiros a iniciar este tratamento no Hospital de Dia, durante os anos de 1996-1998, altura em que havia pouca informação publicada sobre este tema, o que pode justificar ter-se prolongado o tratamento com o objectivo de alcançar um controlo clínico mais adequado e persistente.

O facto de a duração média da doença até ao início do tratamento com IGEV ser superior no Grupo I (10,4 anos) em relação ao Grupo II (6 anos), poderá eventualmente ter condicionado os resultados obtidos, na medida

ning of the second IVIG perfusion, successfully managed with H1 antihistamine and paracetamol premedication before the subsequent perfusions; patient 11 (Group II) experienced a late-onset reaction characterised by headache and joint pain 48 hours after the first IVIG perfusion, which persisted at the second (and last) perfusion, despite premedication with paracetamol. This patient self-suspended treatment after this second perfusion, fearing late-onset side effects and due to a complete cutaneous response to IVIG (score 0), with no need for corticotherapy after the first month of treatment. He remained symptom-free three months following IVIG cessation, without any need for further treatment.

DISCUSSION

Despite the small population sample, IVIG treatment was effective in AICU treatment across the total study sample ($n = 18$ patients); 78% with effective responses and a statistically significant decrease in symptom scores ($p < 0.003$).

The percentage of effective responses was slightly higher when IVIG was administered at a dose of 400 mg/kg body weight and for 6-12 months (Table 4), although these differences were not statistically significant.

Patients 10, 16, 17 and 18 (Tables 2 and 3) underwent IVIG for over 12 months; They were the first patients to begin this treatment (1996-1998), at a time when there was a scarcity of information published on this topic. This could explain the prolonged treatment, aiming for a more suitable and persistent clinical management.

The mean duration of disease prior to beginning IVIG treatment was longer in Group I (10.4 years) than Group II (6 years) and may have influenced the results obtained, since the duration of chronic urticaria could correlate with clinical severity²⁷⁻²⁹.

em que a duração da urticária crónica pode correlacionar-se com a gravidade clínica²⁷⁻²⁹.

A duração média da corticoterapia após o início do tratamento com IGEV foi aproximadamente de 3 meses, sendo ligeiramente superior no Grupo I (2,87 meses) do que no Grupo II (2,57 meses), o que está de acordo com o previamente referido. No entanto, esta diferença não é estatisticamente significativa.

A única doença autoimune associada à UCAI foi a tiroidite de Hashimoto, detectada em igual número de doentes em ambos os grupos (22,2% dos doentes). A tiroidite autoimune tem sido descrita, em vários estudos, como a patologia autoimune mais frequentemente associada à urticária³⁰⁻³³.

A avaliação do número de perfusões ou duração do tratamento com IGEV necessário para obter um controlo clínico adequado revelou uma grande variação entre os doentes (Quadros 2 e 3). Alguns doentes alcançaram um controlo clínico satisfatório com menor número de perfusões (≤ 6 meses) de IGEV (doentes 2, 11 e 12), enquanto outros necessitaram um tratamento mais prolongado (≥ 12 meses) para atingirem uma melhoria clínica satisfatória (doentes 8, 16, 17, 18).

Nos doentes com respostas clínicas eficazes ao tratamento com IGEV, verificou-se que a maioria ficou controlada apenas com anti-histamínicos após suspensão de IGEV (doentes 2,3,4,5,7 e 8 do Grupo I e 14,15,16,17 e 18 do Grupo II) (Quadros 2 e 3). Adicionalmente, alguns doentes (doente 6 do Grupo I e doentes 11 e 12 do Grupo II) ficaram controlados sem nenhuma terapêutica. De uma forma global, os doentes do Grupo II apresentaram, após suspensão de IGEV, um *follow-up* ligeiramente mais favorável relativamente aos do Grupo I (Quadros 2 e 3), o que está de acordo com uma percentagem de respostas eficazes ligeiramente superior observada no Grupo II, mas não estatisticamente significativa.

Nos estudos anteriores sobre a eficácia da IGEV no tratamento da UCAI (Quadro 5), alguns autores tiveram respostas eficazes com baixas doses de IGEV, tal como

The mean duration of corticotherapy after beginning IVIG treatment was approximately three months, slightly higher in Group I (2.87 months) than Group II (2.57 months), which is in agreement with that referred to previously. However, this difference is not statistically significant.

The only autoimmune disease associated to AICU was Hashimoto's thyroiditis, seen in an equal number of patients in both groups (22.2% of patients). Autoimmune thyroiditis has been described in several studies as the autoimmune disease most frequently associated with urticaria³⁰⁻³³.

Evaluating the number of perfusions or duration of IVIG treatment needed to obtain suitable clinical management showed a great variation between patients (Tables 2 and 3). Some patients attained a satisfactory clinical control with a lesser number of IVIG perfusions (≤ 6 months) (patients 2, 11 and 12), whereas others required longer treatment (≥ 12 months) (patients 8, 16, 17 and 18) to achieve a satisfactory clinical improvement.

The majority of patients with effective clinical responses to IVIG treatment were managed only with antihistamines following IVIG suspension (patients 2, 3, 4, 5, 7 and 8 from Group I and 14, 15, 16, 17 and 18 from Group II) (Tables 2 and 3). Further, some patients (patient 6 from Group I and patients 11 and 12 from Group II) were controlled without any treatment. Overall, Group II patients had a slightly more favourable follow-up after IVIG suspension than Group I patients (Tables 2 and 3), which is in agreement with the slightly higher percentage of effective responses seen in Group II. This, however, was not statistically significant.

In earlier studies into IVIG efficacy in AICU treatment (Table 5), some authors attained effective responses with low IVIG doses, just as we did, namely with 0.2 g/kg body weight/month¹⁸ and 0.15 g/kg body weight/month¹⁹. These results suggest the likelihood of obtaining clinical efficacy in treating severe AICU at a lower cost. There are four studies in the literature describing the treatment of AICU with high doses of IVIG (2g/kg body weight)^{1,4,20,21}. In two of these, the authors show favourable clinical responses

Quadro 5. Avaliação da eficácia da IGEV no tratamento da UCAI

Autor / Ano	N.º doentes	Idade (média) Sexo	TSA	Dose e frequência	Follow-up após suspensão IGEV	Resposta clínica
O'Donnell et al, 1998 ¹	10	42,6 8 F / 2 M	Pos. n=10	0,4g/kg/dia durante 5 dias	3 anos	Remissão completa > 3 anos (n=3) Remissão temporária (n=2) Melhoria (n=4) Melhoria transitória (n=1) TSA neg. 7/10 dtes
Asero et al, 2000 ²⁰	3	1- 59; M 2- 49; F 3-?; M	Pos. n=3	0,4g/kg/dia durante 5 dias	6 semanas	Sem resposta no dte 1 Remissão total durante 3 sem.-dte 2 (recidiva ao fim de 5 sem) Melhoria durante 1 mês no dte 3
Kroiss et al, 2000 ¹⁸	1	63 F	Neg. n=1	0,2g/kg durante 1 dia (4/4 semanas)	?	Resolução da urticária ao fim de 1 mês
Wetter et al, 2005 ⁴	1	28 F	?	2g/kg/dia durante 5 dias	3 meses	Resolução completa ao fim de 1 dia
Klote et al, 2005 ²¹	1	56 M	Pos. n=1	2g/kg durante 1 dia	6 meses	Remissão completa ao fim de 48 h – TSA neg. Recidiva ao 7.º mês – TSA pos.
Pereira et al, 2007 ¹⁹	29	20 F / 9 M	Pos. n=29	0,15g/kg/mês (6-51 meses)	12 meses	Melhoria clínica em 26 dtes 19/26 dtes – resolução completa
Autores deste trabalho	Grupo I-10 Grupo II-8	8F/2M 7F/1M	Pos. n=18	1g/kg-2dias/mês 400mg/kg-1dia/mês	3 meses	70%(7 dtes) RE: 4 RC+3RP e 3 SR 88%(7dtes) RE: 6RC+1RP e 1 SR

F – feminino, M – masculino, TSA – teste do soro autólogo, Pos. – positivo, Neg. – negativo, dte – doente, sem – semanas, ? – desconhecido, RE – respostas eficazes, RC – resposta completa; SR – sem resposta; RP – resposta parcial

Table 5. Evaluation of IVIG efficacy in the treatment of AICU

Author / Year	No. of patients	Mean age Gender	ASST	Dose and frequency	Follow-up after suspending IVIG	Clinical response
O'Donnell et al, 1998 ¹	10	42.6 8 F / 2 M	Pos. n = 10	0.4g/kg/day for 5 days	3 years	Complete remission > 3 years (n = 3) Temporary remission (n = 2) Improvement (n=4) Transitory improvement (n = 1) Neg. ASST 7/10 pts
Asero et al, 2000 ²⁰	3	1- 59; M 2- 49; F 3-?; M	Pos. n=3	0.4g/kg/day for 5 days	6 weeks	No response in pt 1 Complete remission for 3 wks-pt 2 (relapse after 5 wks) Improvement over 1 month in pt 3
Kroiss et al, 2000 ¹⁸	1	63 F	Neg. n=1	0.2 g/kg for 1 day (4/4 weeks)	?	Urticaria resolution after 1 month
Wetter et al, 2005 ⁴	1	28 F	?	2g/kg/day for 5 days	3 months	Complete resolution after 1 day
Klote et al, 2005 ²¹	1	56 M	Pos. n=1	2g/kg for 1 day	6 months	Complete resolution after 48 hrs – neg. ASST Relapse at 7th month – pos. ASST
Pereira et al, 2007 ¹⁹	29	20 F / 9 M	Pos. n=29	0.15g/kg/month (6-51 months)	12 months	Clinical improvement in 26 pts 19/26 pts – complete resolution
This study	Group I-10 Group II-8	8F/2M 7F/1M	Pos. n=18	1g/kg-2 days/month 400mg/kg-1 day/months	3 months	70% (7 pts) ER: 4 CR + 3 PR and 3 NR 88% (7 pts) ER: 6 CR + 1 PR and 1 NR

F – female, M – male, ASST – autologous serum skin test, Pos. – positive, Neg. – negative, pt – patient, wks – weeks, ? – unknown, ER – effective response, CR – complete response, NR – no response, PR – partial response

neste estudo, nomeadamente com 0,2 g/kg peso/mês¹⁸ e com 0,15 g/kg peso/mês¹⁹. Estes resultados sugerem a possibilidade de obtenção de eficácia clínica no tratamento da UCAI grave com menos custos. Na literatura, estão descritos quatro estudos de tratamento da UCAI com IGEV em altas doses (2g/kg peso)^{1,4,20,21}: em dois deles, os autores demonstraram respostas clínicas favoráveis na maioria dos doentes^{1,4}; nos outros dois estudos não se verificou resposta clínica ao tratamento^{20,21}.

De salientar, que a maioria dos estudos sobre avaliação de eficácia da IGEV no tratamento de doentes com UCAI refere-se a casos isolados^{4,18,20,21}, apenas dois estudos prévios apresentam um grupo de doentes^{1,19} de 10 e 29 doentes, respectivamente, sendo o estudo de Pereira *et al*¹⁹ aquele que apresenta uma amostra de maior dimensão.

O presente estudo, apesar de ter uma amostra reduzida (18 doentes), é o único que faz um estudo comparativo dos resultados clínicos obtidos em doentes com UCAI tratados com altas e baixas doses de IGEV.

De um modo geral, a IGEV foi bem tolerada. O registo da ocorrência de efeitos adversos (28%) durante o tratamento com IGEV foi ligeiramente superior ao publicado na literatura²². No entanto, a maioria das reacções registadas foram ligeiras (cefaleias) e no início da primeira perfusão de IGEV, o que está de acordo com estudos anteriores (Quadro 6). Estes sintomas foram controlados com pré-medicação com paracetamol nas infusões seguintes. No entanto, um doente do Grupo II teve uma reacção mais tardia (doente II), 48 h após a primeira infusão (cefaleias e artralguas), que se repetiu na infusão seguinte, apesar da pré-medicação com paracetamol, pelo que decidiu autossuspender o tratamento por temer novos efeitos adversos e porque já tinha obtido melhoria clínica.

Apesar de se ter verificado que o número de efeitos adversos foi ligeiramente superior nos doentes que utilizaram a dose mais alta de IGEV (1g/kg peso), essa diferença não foi clinicamente significativa.

Apesar do elevado custo deste tratamento, limitação importante para o seu amplo uso, a possibilidade de utili-

in the majority of patients^{1,4}, with no clinical response to treatment seen in the other two studies^{20,21}.

We highlight that the majority of studies evaluating IVIG efficacy in AICU treatments refer to isolated case-reports^{4,18,20,21}, with only two prior studies presenting groups of 10 and 29 patients^{1,19}. The Pereira *et al*¹⁹ study has the largest sample population.

Our study had a small patient sample (18 patients) but it is the only one to perform a comparative study of clinical results in patients with AICU treated with high and low doses of IVIG.

Intravenous immunoglobulin therapy was generally well tolerated. The number of side effects seen during treatment (28%) was slightly higher than that published in the literature²². However, the majority of reactions were mild (headache) and at the beginning of the first IVIG perfusion, which is in line with that seen in earlier studies (Table 6). These symptoms were managed with premedication with paracetamol in the subsequent perfusions. One Group II patient (no. II) had a late-onset reaction, 48 hrs following the first perfusion (headache and joint pain), which repeated at the second perfusion despite premedication with paracetamol. Consequently, the patient declined further treatment fearing new side effects and also because clinical improvement had already been attained. Although the number of side effects was slightly higher in patients undergoing a higher IVIG dose (1g/kg body weight), this difference was not clinically significant.

Although this treatment is expensive, a limitation on its widespread use, the possibility of using a lower IVIG dose and for a shorter time period with similar benefits to higher doses and less side effects, conditions a better cost-benefit ratio.

It is believed that some immunomodulatory effects of IVIG on AICU, namely the functional blocking of Fc receptors on macrophages and effector cells, the elimination of circulatory immune complexes and anti-idiotypic suppression of auto-antibodies, depend on

Quadro 6. Efeitos adversos da IGEV no tratamento da UCAI

Autor / Ano	N.º doentes	Efeitos adversos
O'Donnell <i>et al</i> , 1998 ¹	10	10 – cefaleias (6 graves) 5 – náuseas 4 – febre baixa 3 – flebite no local da infusão 2 – sintomas <i>flu-like</i>
Asero, 2000 ²⁰	3	Não registados
Kroiss <i>et al</i> , 2000 ¹⁸	1	Não registados
Dawn <i>et al</i> , 2003 ³⁴	8	8 – cefaleias, astenia e mal-estar transitórios 4 – febre baixa transitória (maioria com resolução < 24h após perfusão)
Wetter <i>et al</i> , 2005 ⁴	1	1 – cefaleias
Klote <i>et al</i> , 2005 ²¹	1	Não registados
Pereira <i>et al</i> , 2007 ¹⁹	29	1 – urticária aguda, hipotensão, taquicardia, opressão torácica, diaforese 1 – parestesias
Autores deste trabalho	18	3 – cefaleias (doentes 3, 4 e 5) 1 – cefaleias e rinoconjuntivite (doente 18) 1 – cefaleias e artralgias (doente 11)

Table 6. Side effects of IVIG in the treatment of AICU

Author / Year	No. patients	Side effects
O'Donnell <i>et al.</i> , 1998 ¹	10	10 – headache (6 severe) 5 – nausea 4 – low-grade fever 3 – phlebitis at injection site 2 – flu-like symptoms
Asero, 2000 ²⁰	3	Not recorded
Kroiss <i>et al.</i> , 2000 ¹⁸	1	Not recorded
Dawn <i>et al.</i> , 2003 ³⁴	8	8 – transitory headache, asthenia and malaise 4 – transitory low-grade fever (the majority resolved < 24hrs after perfusion)
Wetter <i>et al.</i> , 2005 ⁴	1	1 – headache
Klote <i>et al.</i> , 2005 ²¹	1	Not recorded
Pereira <i>et al</i> , 2007 ¹⁹	29	1 – acute urticaria, hypotension, tachycardia, tightness of the chest, diaphoresis 1 – paraesthesia
This study	18	3 – headache (patients nos.3, 4 and 5) 1 – headache and rhinoconjunctivitis (patient no.18) 1 – headache and joint pain (patient no.11)

zação de uma dose mais baixa de IGEV e por um período de tempo mais curto, com benefícios semelhantes às doses elevadas e menor número de efeitos adversos, condiciona uma melhor relação custo-benefício.

Pensa-se que alguns efeitos imunomoduladores da IGEV na UCAI dependem de doses elevadas, nomeadamente o bloqueio funcional dos receptores Fc nos macrófagos e células efectoras, eliminação dos complexos imunes circulantes e supressão anti-idiotipo dos autoanticorpos^{2,5}. Porém, acredita-se que um efeito imunomodulador consistente pode ser atingido por administrações subsequentes repetidas de IGEV em doses baixas, em oposição ao elevado efeito de bloqueio da IGEV em altas doses, que pode resultar num aumento do catabolismo de IgG³⁵.

Apesar dos resultados positivos do presente estudo, no último consenso internacional sobre tratamento de urticária, a terapêutica com imunoglobulina endovenosa foi considerada com baixo nível de qualidade de evidência quanto a eficácia e, portanto, com uma força de recomendação fraca, justamente por os resultados da sua aplicação nestes casos serem relativos apenas a relatos de pequenas séries de casos clínicos, não controlados com placebo¹⁵. Ainda neste último consenso, é referido que, apesar dos seus efeitos secundários, a ciclosporina é uma terapêutica com maior nível de eficácia do que a IGEV. No entanto, dados os potenciais efeitos adversos significativos do tratamento com ciclosporina, alguns dos doentes do presente estudo, após terem sido informados desta possibilidade terapêutica, recusaram iniciá-la e outros (doente 9 e 19) abandonaram esta terapêutica pela ausência de eficácia e presença de efeitos adversos indesejáveis (resultados não apresentados).

CONCLUSÕES

Estes resultados permitem concluir que a IGEV é um tratamento eficaz e bem tolerado numa proporção considerável de doentes com UCAI grave, que não responde ao tratamento convencional, e que doses mais baixas pa-

higher IVIG doses²⁵. However, it is also believed that a consistent immunomodulatory effect can be achieved by subsequent repeated administrations of low doses of IVIG, as opposed to the high blocking effect of high doses of IVIG, which can give rise to a heightened IgG catabolism³⁵.

Despite our positive results, the last position paper on urticaria management established that treatment with intravenous immunoglobulin was considered as having a low level of quality of evidence as to efficacy and, thus, was not strongly recommended since the results were given only for small, non-placebo controlled case series¹⁵. In the latest consensus, it is stated that, despite its side effects, cyclosporine is a treatment with a greater level of efficacy than IVIG. However, given cyclosporine's potential significant side effects, some of patients in our study, after being informed of this possibility, refused to take it while others (patients 9 and 19) stopped taking it due to lack of efficacy and undesired side effects (results not presented).

CONCLUSIONS

These results allow us to conclude that IVIG is an efficacious and well-tolerated treatment in a considerable proportion of patients with severe AICU, refractory to conventional treatment, and one that seems to be equally effective in lower doses. These data, however, need confirmation by controlled and randomised clinical trials and with larger patient samples. Therefore, this treatment should only be used after exhausting all the treatment options proposed in the last consensus¹⁵, therefore questioning the pertinence of performing controlled IVIG studies.

Conflict of interest disclosure: None

Funding: None

recem ser igualmente eficazes. No entanto, estes dados beneficiariam de confirmação em ensaios clínicos controlados e randomizados e com amostras mais alargadas. Porém, actualmente a utilização desta terapêutica só deverá ser ponderada após esgotados todos os níveis de intervenção propostos no último consenso¹⁵, pelo que a pertinência da realização de estudos controlados com IGEV será de questionar.

Declaração de conflitos de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

Contacto / Contact:

Maria de Fátima Cabral Duarte
Serviço de Imunoalergologia
Hospital de Santa Maria
Avenida Professor Egas Moniz
1649-035 Lisboa
m_fati@iol.pt

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- 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.
- Rütter A, Luger TA. High-dose intravenous immunoglobulins: An approach to treat severe immune-mediated and autoimmune diseases of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:1010-24.
- Rütter A, Luger TA. Intravenous immunoglobulin: An emerging treatment for immune-mediated skin diseases. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3:713-9.
- 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.
- Jolles S, Hughes J. Use of IGIV in the treatment of atopic dermatitis, urticaria, scleromyxedema, pyoderma gangrenosum, psoriasis, and pretibial myxedema. *Int Immunopharmacol* 2006; 6:579-91.
- Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Intravenous immunoglobulin therapy for autoimmune diseases. *Autoimmunity* 2009; 42:553-60.
- Sheikh J. Advances in the treatment of chronic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24:317-34.
- Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:695-704.
- Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328:1599-604.
- Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995; 332:1767-72.
- Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Reininger B, Hartmann G, Woissetschläger M, et al. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of FcεRI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest* 1995; 96:2606-12.
- Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, Barr RM, Kobza BA, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140:446-52.
- Kikuchi Y, Kaplan AP. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:1056-62.
- Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy* 2005; 60:256-8.
- Zuberby T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Church MK, Giménez-Arnau AM, et al. Position paper EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1427-43.
- Najib U, Sheikh J. The spectrum of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30:1-10.
- Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:631-50.
- Kroiss M, Vogt T, Landthaler M, Stolz W. The effectiveness of low-dose intravenous immunoglobulin in chronic urticaria [Letter]. *Acta Derm Venereol* 2000; 80:225.
- Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, Loureiro G, Faria E, Machado D, et al. Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe auto-immune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39:237-42.
- Asero R. Are IVIG for chronic unremitting urticaria effective? *Allergy* 2000; 55:1099-101.
- Klote MM, Nelson MR, Engler RJ. Autoimmune urticaria response to high-dose intravenous immunoglobulin [Letter]. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:307-8.

22. Emmi L, Chiarini F. The role of intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune and inflammatory disorders. *Neurol Sci* 2002; 23(Suppl 1):1-8.
23. Gómez-Puerta JA, Cucho Venegas M, Cervera Segura R, Font Franco J. Inmunoglobulinas endovenosas en las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Clin Esp* 2003; 203:548-54.
24. Hamrock DJ. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol* 2006; 6:535-42.
25. Ng SK. Intravenous immunoglobulin infusion causing pseudohyponatremia. *Lupus* 1999; 8:488-90.
26. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008; 63:777-780.
27. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004; 59:869-73.
28. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, Maurer D, Seed PT, Grattan CEH, et al. Classification of anti-Fc epsilon RI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:492-9.
29. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-Fc epsilon RI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:443-50.
30. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983; 119:636-40.
31. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:66-71.
32. Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon YL. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 2003; 88:517-9.
33. Rumblyrt JS, Schocket AL. Chronic urticaria and thyroid disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24:215-23.
34. Dawn G, Urcelay M, Ah-Weng A, O'Neill SM, Douglas WS. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 2003; 149:836-40.
35. Van Mirre E, Hack CE, Dalakas MC, Spath PJ. Intravenous immunoglobulins in the third millennium. 1st ed. New York (USA): The Parthenon Publishing Group 2004.