

# Gamaglobulina Endovenosa na Terapêutica da Asma Grave - Caso Clínico

JOSEFINA RODRIGUES\*, LUIS DELGADO \*\*,  
M. GRAÇA CASTEL-BRANCO\*\*\*, MARIANELA VAZ\*\*\*\*

## RESUMO

A asma brônquica é uma doença inflamatória das vias aéreas, onde participam mecanismos imunológicos com envolvimento de linfócitos T, eosinófilos, mastócitos e anticorpos IgE. Clínicamente é uma situação heterogênea indo desde a necessidade ocasional de broncodilatadores até à asma severa corticodependente. Nalguns destes casos outras terapêuticas anti-inflamatórias têm sido usadas (saís de ouro, metotrexato, ciclosporina A, gamaglobulina -IVIG) devido aos seus efeitos na redução dos corticosteroides e controle da asma. Resultados encorajadores têm sido obtidos com a gamaglobulina endovenosa (IVIG).

**OBJECTIVOS:** avaliação clínica e imunológica de uma doente com asma brônquica instável cortico-dependente e dermatite atópica, tratada com IVIG durante 6 meses.

**MÉTODOS:** ministração de IVIG (400 mg/kg) cada 4 semanas numa doente atópica de 26 anos, medicada regularmente com agonistas  $\beta_2$  e corticosteroides inalados, teofilina oral e prednisolona. Registos diários de sintomas, dos débitos expiratórios (DEMI), da medicação regular e de recurso foram realizados durante os 6 meses de tratamento. No início e antes de cada infusão quantificaram-se as imunoglobulinas e as subpopulações linfocitárias circulantes (citometria de fluxo).

**RESULTADOS:** observou-se uma melhoria progressiva nos parâmetros objectivos avaliados: 1) média da variação diária do DEMI (1.º mês 17,1%, 6.º mês 7,8%); 2) consumo diário de prednisolona (5,8 para 2,0 mg); 3) inalações extra de  $\beta_2$  agonistas (11,4 para 7,3). Observou-se também uma redução dos níveis séricos de IgE (780 para 342 kU/L) com uma elevação da IgG (986 para 1502 mg/dl). Houve uma redução ligeira dos linfócitos circulantes CD4+ (53,5% to 42%) e dos linfócitos T activados (CD4+CD25+ 1,8 para 0,6%; CD8+DR+ 2,9 para 1,6%), concomitante com um aumento dos CD8+ (25,8 para 28%) e sobretudo dos linfócitos com fenótipo NK (CD57+ 4,1 para 8,3% e CD16/56+ 1,4 para 7,3%). Uma redução dos sintomas e extensão das lesões de dermatite foi também observada. Não se verificaram reacções adversas às infusões de IVIG.

**CONCLUSÕES:** os resultados preliminares obtidos neste caso sugerem que as acções imunomoduladoras da IVIG poderão ser úteis no controle dos casos mais graves de asma brônquica. Um estudo aberto em doentes seleccionados será necessário para confirmar estas observações.

**PALAVRAS-CHAVE:** asma brônquica, corticoresistência, IVIG, linfócitos T, células NK.

## SUMMARY

### INTRAVENOUS GAMMAGLOBULIN (IVIG) THERAPY IN SEVERE BRONCHIAL ASTHMA - A CASE REPORT

**BACKGROUND:** bronchial asthma is a chronic inflammatory condition of respiratory airways, where immunological mechanisms are thought to play an important role, mainly with the participation of T lymphocytes, eosinophils, mast cells and IgE antibodies. Clinically, it is an heterogeneous condition ranging from mild symptoms requiring

\* Assistente Hospitalar de Imunoalergologia  
Unidade de Imunoalergologia - H.S.João, Porto.

\*\* Assistente Hospitalar e Assistente da Faculdade de Imunologia  
Faculdade de H.S. João e Medicina, Porto.  
(Director: Prof. Dr. Fleming Torrinha).

\*\*\* Chefe de Serviço de Imunoalergologia  
Unidade de Imunoalergologia - H.S. João

\*\*\*\* Chefe de Serviço de Imunoalergologia  
Directora da Unidade de Imunoalergologia - H.S.João  
Trabalho apresentado em poster na Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Imunologia, Lisboa, Novembro de 1993 e na Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Imunoalergologia, Porto, Dezembro de 1993. Publicado em resumo na Revista Portuguesa de Imunoalergologia, 1993, 2 (1): 64.

ocasional bronchodilators, to severe intractable steroid-dependent asthma. In some of these severe cases other anti-inflammatory drugs have been used (gold salts, methotrexate, cyclosporin A, intravenous gamma globulin-IVIG) due to their steroid-sparing effect and to control life-threatening asthma. Several reports have been recently published showing encouraging results with intravenous immunoglobulin (IVIG).

**AIMS:** a follow-up study of a patient with steroid-dependent unstable bronchial asthma and severe atopic dermatitis, treated with IVIG during 6 months.

**METHODS:** IVIG (400 mg/Kg) was administered every 4 weeks to a 26 years old female atopic patient, regularly medicated with inhaled  $\beta_2$  agonists and corticosteroids qid, oral theophyllin and daily prednisolone. Daily records of symptoms scores, peak expiratory flow rates (PEFR), extra inhaled  $\beta_2$  agonists and steroid consumption were analysed during the treatment period. Serum immunoglobulins and peripheral blood lymphocyte subpopulations (flow cytometry) were measured initially and before each infusion.

**RESULTS:** a progressive clinical improvement was apparent in the objective parameters evaluated: 1) mean daily variation of PEFR (1<sup>st</sup> month 17.1%, 6<sup>th</sup> month 7.8%); 2) mean daily prednisolone consumption (5.8 mg to 2.0 mg); 3) mean daily extra  $\beta_2$  inhalations (11.4 to 7.3). A reduction of serum IgE levels (780 to 342 kU/L) with a increase in IgG levels (986 to 1502 mg/dl) was seen. A reduction of peripheral blood CD4+ lymphocytes (53.5% to 42%) and activated T lymphocytes (CD4+CD25+ 1.8 to 0.6%; CD8+DR+ 2.9 to 1.6%) was also seen, concomitantly with an increase in CD8+ (25.8 to 28.0%) and, specially, NK lymphocytes (CD57+ 4.1 to 8.3% and CD16/56+ 1.4 to 7.3%). A reduction of the extension and symptoms of the dermatitis lesions were also recorded. No adverse reactions were seen during IVIG infusions.

**CONCLUSIONS:** these preliminary results in this case suggest that the immunomodulatory properties of IVIG may be helpful to control severe cases of bronchial asthma. An open labelled study in selected patients is warranted to extend these observations.

**KEY WORDS:** bronchial asthma, corticosteroid-resistance, IVIG, T lymphocytes, NK cells.

## INTRODUÇÃO

A asma brônquica é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, onde mecanismos imunológicos desempenham um papel preponderante, com a participação de linfócitos T, eosinófilos, mastócitos e anticorpos da classe IgE.<sup>1</sup> A heterogeneidade clínica da asma é bem conhecida, variando entre sintomas ligeiros necessitando de broncodilatadores ocasionalmente, até à asma grave corticodependente e, em alguns doentes, corti-coresistente<sup>2,3</sup>. Nestes últimos casos têm sido utilizadas várias terapêuticas anti-inflamatórias e/ou imunossupressoras, tais como os sais de ouro,<sup>4,5,6</sup> o metotrexato<sup>7,8,9,10</sup> e a ciclosporina,<sup>11,12</sup> essencialmente pela possibilidade de reduzir as doses e os efeitos laterais dos corticosteroides.

Os concentrados de gamaglobulina humana são usados há mais de 60 anos na prevenção de doenças infecciosas, como é exemplo a imunização passiva contra o tétano e, nos últimos 40 anos nas imunodeficiências congénitas da produção de anticorpos como tratamento de substituição.<sup>13</sup> O desenvolvimento de preparações cuja aplicação endovenosa é praticamente destituída de riscos originou uma utilização mais alargada. Assim, nos últimos 20 anos a gamaglobulina endovenosa (IVIG) tem sido usada para tratar uma grande variedade de doenças,<sup>14,15</sup> que vão desde as imunodeficiências primárias às secundárias, nomeadamente nas infecções associadas à SIDA e em grandes queimados e, ainda mais recentemente, como agente imuno-modulador. De facto, desde os primeiros resultados de utilização com sucesso em doenças idiopáticas presumivelmente de etiologia auto-imune, como a PTI<sup>16</sup> e a doença de Kawasaki, o seu âmbito de aplicação tem vindo a ser cada vez mais alargado.

Últimamente, e de forma igualmente empírica, a actividade potencialmente anti-inflamatória da IVIG tem sido também utilizada nas doenças alérgicas como a dermatite atópica e a asma brônquica.<sup>14</sup> Trabalhos recentes, embora na sua maioria não controlados e envolvendo pequeno número de doentes, têm revelado resultados animadores desta terapêutica na melhoria da asma e na redução das doses de corticosteroides.<sup>17,18,19</sup>

Com o objectivo de avaliar a eficácia da IVIG na terapêutica da asma grave iniciámos um estudo aberto em doentes corticodependentes, com efeitos laterais graves dessa terapêutica ou corticosteroides-resistentes, utilizando um protocolo de avaliação durante um ano, ministrando IVIG mensalmente durante o primeiro semestre, funcionando o segundo semestre de vigilância sem esta terapêutica como controle do primeiro período.

Os autores descrevem um dos casos incluídos em que, paralelamente, foi feita a avaliação de alguns parâmetros imunológicos que pudessem contribuir para a interpretação dos possíveis mecanismos de acção da IVIG.

## CASO CLÍNICO

Fez-se o estudo de uma doente com asma grave corticodependente e dermatite atópica severa, tratada com IVIG durante seis meses. Trata-se de uma mulher de 26 anos, com asma grave corticodependente e dermatite atópica severa enviada à consulta de Imunoalergologia do Hospital de S. João em 1990. A asma era grave desde a infância e necessitava de vários pulsos de corticoterapia oral por ano. O eczema era extenso e resistente à terapêutica que lhe vinha a ser ministrada. O estudo efectuado revelou testes cutâneos "Prick" positivos para ácaros do pó da casa (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Farinae*), com RAST classe 3 para os ácaros, IgE total de 866 kU/L e um Rx pulmonar normal. As provas funcionais respiratórias apresentavam débitos pulmonares diminuídos, com síndrome ventilatório obstrutivo ligeiro (VEMS 78%, DEM25/75 41%), com um débito expiratório máximo instantâneo muito variável frequentemente com valores abaixo de 200 L/m. Apesar da terapêutica instituída - salbutamol (400 mcg) e beclometasona (250mcg) inalados 3 vezes/dia, a doente pouco melhora e deixa de comparecer na consulta.

Ao fim de ano e meio, é novamente observada, por agravamento clínico, com crises graves que a tinham levado quatro vezes ao Serviço de Urgência nos últimos 6 meses. O eczema, sempre extenso tinha tido exacerbações frequentes. Necessitava de 8 mg/dia de prednisolona nos últimos oito meses para controle sintomático. Apesar das tentativas de reduzir as doses de prednisolona, manteve agravamento progressivo nos 3 meses seguintes, quer da asma quer do eczema, com vários ciclos de prednisolona oral e recurso ao Serviço de Urgência do Hospital da sua área de residência cerca de 5 vezes. Apresentava sinais evidentes de Síndrome de Cushing iatrogénico, sendo incluída nessa altura no protocolo de terapêutica com Gamaglobulina Endovenosa (IVIG) previamente aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de S. João.<sup>20</sup>

## MÉTODOS

Foi fornecido à doente um cartão para registo diário de sintomas (score de 0-4, para um total de 16),<sup>21</sup>

do DEMI, da medicação regular e de recurso, durante os 6 meses de tratamento.

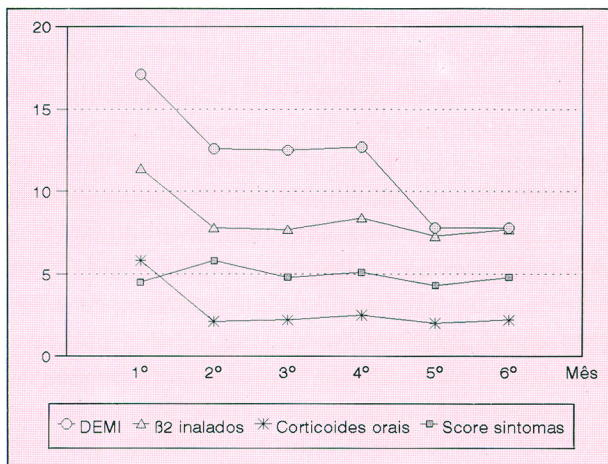
Iniciou terapêutica com IVIG (Sandoglobulina®), na dose de 400 mg/Kg numa única aplicação mensal, durante 6 meses, período durante o qual manteve terapêutica com salbutamol 400mcg e beclometasona 250mcg inalados 4vezes/dia, teofilina 400mg/dia e metilprednisolona 16mg/dia, além de inalações adicionais de agonista  $\beta_2$  de curta duração de acção para alívio sintomático. A redução dos corticosteroides foi efectuada de forma lenta e progressiva, após observação da doente em visitas quinzenais, de acordo com a melhoria clínica e funcional, avaliada pelo score de sintomas e variações diárias dos valores do DEMI.

A avaliação prévia incluiu hemograma e bioquímica geral, um ECG, Rx pulmonar, PFR com difusão de CO, estudo da hiperreactividade brônquica com metacolina, doseamento do cortisol plasmático e urinário basais, testes cutâneos a alérgenos comuns, doseamento de IgG, IgA, IgM, IgE, provas de hipersensibilidade retardada (Multitest®, IMC) e sub-populações linfocitárias (imunofluorescência directa e citometria de fluxo). O estudo analítico - hemograma, imunoglobulinas e sub-populações linfocitárias - foi repetido antes de cada infusão e durante todo o período de terapêutica.

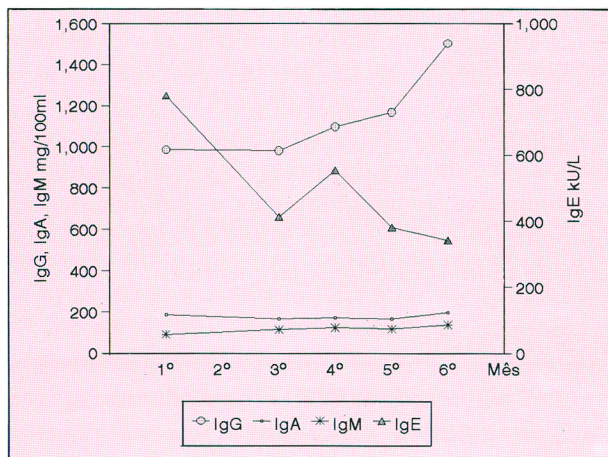
## RESULTADOS

A administração de IVIG acompanhou-se de uma melhoria clínica progressiva nos parâmetros objectivos de gravidade da asma (Fig 1): variação diária de DEMI (1.º mês 17,1%, 5.º mês 7,8%), no consumo médio de prednisolona oral/dia (de 5,8 mg para 2 mg), na média diária de inalações adicionais do agonista  $\beta_2$ /dia (11,4 para 7,3).

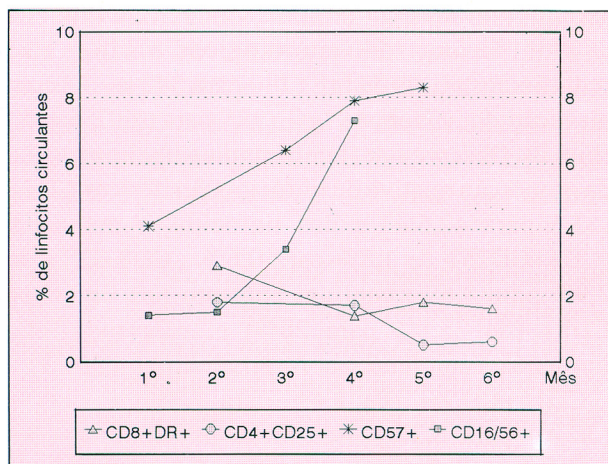
Nos parâmetros imunológicos verificou-se redução dos níveis de IgE (780 para 342 kU/L) com elevação dos níveis de IgG (986 para 1502 mg/dl) (Fig. 2). Observou-se, também, uma ligeira redução da proporção relativa de linfócitos periféricos CD4+ (53,5 para 42,5%) e dos linfócitos T activados (CD4+CD25+ de 1,8% para 0,6% ; CD8+DR+ de 2,9% para 1,6%) com um aumento nos linfócitos CD8+ (de 25,8% para 28%) e, sobretudo, dos linfócitos com fenótipo *Natural Killer* (Fig 3) - CD16+CD56+ (de 1,4% para 7,3%) e CD57+ (de 4,1 para 8,3%). Nas restantes subpopulações estudadas (CD3, CD19, CD4CD45RA e CD4CD29) não se verificaram variações significativas ao longo do tratamento.



**Figura 1** - Variações no registo diário do DEMI (média da percentagem de variação diária), da medicação de recurso com agonistas β2 (média diária de inalações) e corticosteroides (média diária de prednisolona em mg) e de sintomas (score médio), durante os 6 meses de tratamento com gamaglobulina endovenosa numa doente com asma grave.



**Figura 2** - Variações nos níveis séricos das imunoglobulinas durante os 6 meses de tratamento com gamaglobulina endovenosa.



**Figura 3** - Variações nas subpopulações linfocitárias (% de linfócitos circulantes) durante 6 meses de tratamento com gamaglobulina endovenosa.



**Figura 4** - Lesões de dermatite atópica numa doente com asma grave, antes (A) e após 6 meses de terapêutica mensal com gamaglobulina endovenosa (B).

Foi também observada redução na extensão e gravidade das lesões de dermatite atópica (Fig. 4) e redução do prurido. Não se registaram reacções adversas durante a infusão da IVIG.

## DISCUSSÃO

Os corticosteroides são sem dúvida um tratamento eficaz na asma brônquica refractária à terapêutica broncodilatadora. Actuam primariamente no processo inflamatório que acompanha a asma e a que tem sido atribuído um papel preponderante na hiper-reatividade brônquica que caracteriza a doença.<sup>22</sup> No entanto, apesar do uso crescente de corticosteroides com potente actividade anti-inflamatória, continuam a observar-se alguns doentes com formas particularmente graves e instáveis de asma brônquica, resistentes a esta terapêutica.<sup>2,3</sup> Assim, quer devido à morbilidade que a terapêutica com corticosteroides acarreta, quer às formas mais graves e resistentes, tem surgido a necessidade de recorrer a outras terapêuticas.<sup>4,12</sup>

A opção pelo tratamento com IVIG nesta doente teve essencialmente o objectivo de diminuir a dependência e a morbilidade da terapêutica com corticosteroides e estabilizar a asma. Esta doente apresentava grandes variações diárias dos valores do DEMI, que constituíram um dos principais critérios de gravidade da sua asma.<sup>23</sup> De facto, a doente apresentava à entrada oscilações diárias médias de 17% no DEMI, mas que foram superiores a 20% num terço dos registos do 1º mês de avaliação. No final do tratamento estes valores passaram para 8% (Fig. 1) e foram superiores a 20% em apenas dois dias.

A ministração de IVIG acompanhou-se também, neste caso, de menor recurso a agonistas  $\beta_2$  inalados e redução das doses de prednisolona diária (Fig. 1). No entanto, não observámos variações importantes dos dados subjectivos (score de sintomas), o que reforça mais uma vez a importância da monitorização da asma brônquica por parâmetros objectivos.<sup>21,24</sup>

Os possíveis mecanismos envolvidos nos efeitos benéficos da IVIG não são ainda claramente conhecidos. Algumas hipóteses têm sido propostas, particularmente em relação aos seus efeitos nas doenças auto-imunes: bloqueio dos receptores Fc, imuno-regulação através de interacções idiótipo/anti-idiótipo e interferência na produção de anticorpos por mecanismo de imunossupressão.<sup>25</sup> Vários estudos "in vitro" e "in vivo" têm também revelado um efeito supressor da gamaglobulina endovenosa na actividade linfocitária (Quadro I).

QUADRO I

Actividade Imunossupressora da IVIG	Referência
Inibição da activação dos linfócitos CD4+	26
Inibição da cooperação T/B na síntese de imunoglobulinas dependente de linfócitos CD8+	27
Aumento dos linfócitos CD8+ circulantes com diminuição da relação auxiliar-indutora/auxiliar-supressora (CD4CD29+/CD4CD45RA+)	28
Diminuição da proliferação linfocitária <i>in vitro</i>	29
Diminuição da activação alogénica e mitogénica dos linfócitos, actividade NK e ADCC	30

Estudos recentes tem demonstrado a presença de células T activadas (HLA DR+, CD25+) na mucosa brônquica de doentes asmáticos, num número que se relaciona com a gravidade clínica da doença.<sup>1</sup> Por outro lado, estudos quer no sangue quer no líquido de lavagem broncoalveolar têm apontado para uma participação central dos linfócitos T na inflamação da asma, habitualmente favorecendo uma intervenção de linfócitos CD4+ na asma extrínseca e CD8+ nas formas intrínsecas.<sup>31</sup> Assim, os mecanismos de imunossupressão T atribuídos à IVIG poderão estar também envolvidos nos seus efeitos benéficos na asma.<sup>17, 18, 19</sup> De acordo com este possível efeito, estarão as observações no nosso caso que sugerem uma diminuição da activação T periférica - a diminuição da proporção relativa de linfócitos CD4+CD25+ e CD8+DR+ (Fig. 3).

O aumento marcado do número de linfócitos com o fenótipo NK (CD3- CD16/56+) entre o início e o 4.º/5.º mês foi para nós inesperado. Se, por um lado, as gamaglobulinas endovenosas, ou os seus fragmentos Fc, poderão modular a expressão do CD16,<sup>32</sup> um dos receptores de baixa afinidade para a IgG (Fc $\gamma$ III) presente em neutrófilos, macrófagos<sup>33</sup> e células NK,<sup>34, 35</sup> por outro, as IVIG parecem diminuir a actividade NK.<sup>30</sup> Como neste trabalho identificamos estas células apenas antigénicamente, utilizando uma mistura de anticorpos monoclonais anti-CD16 e CD56 marcados com o mesmo fluorocromo, é-nos impossível estabelecer se essa variação é devida a um aumento relativo de um ou outro fenótipo. No entanto, o aumento concomitante da proporção de células CD57+ CD8-, um outro fenótipo de linfócitos com actividade *Natural Killer*<sup>36</sup>, sugere-nos um efeito sobre esta subpopulação funcional de linfócitos e não apenas uma modulação da expressão do CD16. No entanto, as duas hipóteses não são totalmente exclusivas; de facto, a molécula CD16 pode ser clivada da membrana após activação celular<sup>33-35, 37</sup> e passar a uma forma solúvel para a qual tem sido proposta um efeito de modulação negativa da actividade ADCC.<sup>37</sup> Esta é um dos mecanismos de citotoxicidade também presente nas células NK e que nelas é estritamente dependente do CD16.<sup>38</sup>

A subida progressiva dos níveis séricos da IgG que verificámos nesta doente poderá ser atribuída à infusão regular da gamaglobulina humana, onde predomina largamente esta classe de anticorpos, e parece estar de acordo com a cinética habitual da IgG após ministração endovenosa.<sup>39</sup> A diminuição dos níveis de IgE também observada, apesar de já descrita,<sup>17</sup> parece-nos de mais difícil explicação e poderá, eventualmente, estar ligada à acção imunomoduladora da IVIG. De facto, recentemente tem sido reconhecida a presença de anticorpos IgG anti-IgE no soro humano normal<sup>40, 41</sup> e um papel destes autoanticorpos anti-IgE no «feed-back» negativo da síntese de IgE tem sido também proposto.<sup>40, 42</sup>

Em conclusão, os resultados obtidos neste caso sugerem-nos, embora de forma necessariamente preliminar, que as acções imunomoduladoras da IVIG poderão ser úteis no controle dos casos mais graves de asma brônquica. Uma possível interacção da IVIG com a actividade linfocitária T e NK e na modulação da síntese de IgE, é também sugerida pelos nossos resultados. Um estudo aberto e mais alargado, em doentes seleccionados, será necessário para confirmar estas observações.

Os autores agradecem a colaboração da Sr.<sup>a</sup> D. Conceição Magalhães e do Dr. João Pedro Ramos nos trabalhos de citometria de fluxo. Agradecem, também, a colaboração da Sr.<sup>a</sup> Enf.<sup>a</sup> Benvenida na aplicação do tratamento com IVIG.

**BIBLIOGRAFIA**

1. **Corrigan CJ, Kay AB.** T cells and eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Immunol Today* 1992; 13( 12): 501-6.
2. **Alvarez J, Leung YM, Iklé D, Gelfand EW, Szeffler SJ.** Steroid-resistant asthma :Immunologic and pharmacologic features. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89 (pt 3): 714-21.
3. **Lane SJ, Lee TH.** Corticosteroid resistance in asthma. *ACI News* 1993;5(4): 110-4.
4. **Klaustermyer WB, Nritake DT, Kwong FK.** Chrysotherapy in the treatment of corticosteroid dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79: 720-5.
5. **Bernstein DI, Bernstein IL, Bodenheimer SS et al.** An open study of Aurofin in the treatment of steroid dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81 (1): 6-16.
6. **Faria E, Todo Bom A, Rosário M, Lourenço M, Pinto Mendes JA, Chieira C.** Auranofina e asma brônquica corticoddependente (resumo). *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* 1993; 2(1): 63.
7. **Mulharkey MF, Blumenstein BA, Andrade P et al.** Methotrexate in the treatment of corticosteroid - dependent asthma. *N Engl J Med* 1988; 348 (10): 603-7.
8. **Balter MS, Rbuck AS.** Treatment of the recalcitrant asthmatic. *Ann Allergy* 1989; 63: 297-300.
9. **Mulharkey MF, Lambert JK, Blumenstein BA.** Long term Methotrexate treatment in corticosteroid- dependent asthma. *Ann Int Med* 1990; 112: 557-81.
10. **Rodrigues J, Moreira Silva JP, Azevedo M.** Methotrexate in steroid dependent asthmatics (resumo). *Clin Exp Allergy* 1990; 20(1): 37.
11. **Alexander AG, Barnes NC, Kay AB.** Trial of cyclosporin in corticosteroid dependent chronic severe asthma. *Lancet* 1992; 339:324-8.
12. **Tavares MB, Alendouro P, Lourenço M, Tomás MR, Pinto Mendes JA, Chieira C.** Ciclosporina A e asma brônquica corticoddependente (resumo). *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* 1993; 2 (1): 64.
13. **Buckley RH, Schiff RI.** The use of intravenous immunoglobulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 1991; 325: 110-7.
14. **Dwyer JM.** Manipulating the immune system with immunoglobulin. *N Engl J Med* 1992; 326(2):107-16.
15. **Desai RG.** Recent advances in intravenous immunoglobulin therapy. *Cancer* 1991; 68 (6 suppl): 1415-68.
16. **Imbach P, Barandun S, Baumgartner C, et al.** High-dose intravenous gammaglobulin therapy of refractory, in particular idiopathic thrombocytopenia in childhood. *Paediatr Acta* 1981; 46: 8-6.
17. **Mazer BD, Gelfand EW.** An open-label study of high-dose intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 976-83.
18. **Page R, Friday G, Stillwagon P, Skoner D, Caliguiri L, Fireman P.** Asthma and selective immunoglobulin subclass deficiency: improvement of asthma after immunoglobulin replacement therapy. *J Pediatr* 1988; 112 (1): 127-131.
19. **Rodrigues J, Vaz M.** Gamaglobulina endovenosa: uma nova alternativa na asma corticoddependente? (resumo). *Boletim da Sociedade Portuguesa de Patologia Respiratória* 1992; 17:2.

20. Gamaglobulina endovenosa no tratamento da asma corticoddependente do adulto. *Comissão de Ética do Hospital de S. João* 1992, Documento 33.
21. **Rodrigues J, Carballada F, Cuesta C, Cunha L, Moreira Silva JP, Vaz M.** Asthma severity: Evaluation with diverse clinical parameters (resumo). *Arquivos de Medicina* 1992; 5( 4):4.
22. **Barnes PJ.** Effect of the corticosteroids on airway responsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:570-6.
23. **Cross D, Nelson HS.** The role of the peak flow meter in the diagnosis and management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87(1 Pt 1):120-8.
24. International Consensus Report on Diagnosis and Management of asthma. *Allergy* 1992; 47 (13).
25. **Saxon A, Giorgi JV, Sherr EH, Kagan JM.** Failure of B cells in common variable immunodeficiency to transit from proliferation to differentiation is associated with altered B cell molecule display. *J Allergy Clin Immunol* 1989 ; 84(1):44-54.
26. **Leung DYM, Burns JC, Newburger JW et al.** Reversal of lymphocyte activation in vivo in the Kawasaki syndrome by intravenous gammaglobulin. *J Clin Invest* 1987; 79:468-72.
27. **Ballow M, White W, Desbonnet C.** Modulation of *in vitro* synthesis of immunoglobulin and the induction of suppressor activity by therapy with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84 (4 Pt2):595-602.
28. **Macey MG, Newland AC.** CD4 and CD8 subpopulation changes during high dose intravenous immunoglobulin treatment. *Brit J Haematol* 1990; 76:513-20.
29. **Antel JP ,Medorf ME, Oger JJ, Kuo HH, Arnason BJW.** Generation of suppressor cells by aggregated human globulin. *Clin Exp Immunol* 1981; 43: 351-6.
30. **Kawada K , Terasaki PI.** Evidence for immunosuppression by high dose gamma globulin. *Exp Hematol* 1987; 15:133-6.
31. **Walker C, Virchow JC.** T cells and endothelial cells in asthma. *Allergy* 1993;48:34-31.
32. **Debré M, Bonnet M-C, Fridman W-H et al.** *Lancet* 1993; 342:945-9.
33. **Tedder TF.** Cell-surface receptor shedding: a means of regulating function. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 5:305-306.
34. **Edberg JC, Redecha PB, Salmon JE, Kimberly RP.** Human FcγRIII (CD16). Isoforms with distinct allelic expression, extra-cellular domains, and membrane linkages on polymorphonuclear and Natural Killer cells. *J Immunol* 1989; 143:1642-9.
35. **Lanier LL, Phillips JH, Testi R.** Membrane anchoring and spontaneous release of CD16 (FcR III) by natural killer cells and granulocytes. *Eur J Immunol* 1989; 19:775-8.
36. **Lanier LL, Le AM, Phillips JH, Warner NL, Babcock GF.** Subpopulations of human Natural Killer cells defined by expression of the Leu-7 (HNK-1) and Leu-11 (NK-15) antigens. *J Immunol* 1983; 131 (4):1789-96.
37. **Levy PC, Utell MJ, Fleit HB, Roberts NJ, Ryan DH, Looney RJ.** Characterization of human alveolar macrophage Fcγ receptor III a transmembrane glycoprotein that is shed under *In Vitro* culture conditions. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 5:307-314.
38. **Storkus WJ, Dawson JR.** Target structures involved in Natural Killing (NK): characteristics, distribution, and candidate molecules. *Critical Rev Immunol* 1991; 10 (5):393- 416.
39. **Amato M, Hüppi P, Imbach P, Llanto A, Bürgi W.** Serial IgG and IgM serum levels after infusion of different Ig-preparations (IgG or IgM - enriched) in preterm infants. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4:217-20.
40. **Stadler BM, Furukawa K.** Immunoglobulin E regulation beyond the cytokine network. *ACI News* 1993; 5/6:160-2.
41. **Jensen-Jarolim E, Vogel M, de Weck AL, Sadler BM.** Anti-IgE autoantibodies mistaken for specific IgG. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:31-43.
42. **Stämpfli MR, Miescher S, Stadler BM.** Control of human IgE synthesis by anti-IgE antibody. *ACI News* 1993; 5/6:165-6.