

# Le immunoglobuline nella terapia delle malattie reumatiche

## Descrizione di un caso di vasculite cutanea e revisione della letteratura

### Intravenous immunoglobulin for rheumatic diseases

#### Description of a case and review of the literature

##### Summary

Intravenous immunoglobulins (IVIG) have become an important therapeutic tool not only for patients with idiopathic and acquired immunodeficiencies, but also in a number of immunorheumatic conditions. The mechanisms by which IVIG exert their immunoregulatory effects are not completely defined and probably differ in the various diseases. Although generally well tolerated, since severe side-effects can occur, patients at risk (IgA deficient patients, older patients, patients with kidney or heart disease) must be identified to minimize adverse events. At present, ANCA-associated vasculitis, dermatomyositis and probably fibrosing conditions may represent the rheumatic diseases for which IVIG efficacy seem well documented. Controlled trials are however needed to provide guidelines for IVIG use in rheumatic diseases.

Marasini B, Massarotti M. Intravenous immunoglobulin for rheumatic diseases. Description of a case and review of the literature. *Trends Med* 2007; 7(1):1-9.

© 2007 Pharma Project Group srl

#### **Bianca Marasini, Marco Massarotti**

Istituto Clinico Humanitas, Università degli Studi, Milano (Italia)

#### **Caso clinico**

M.S., donna, 42 anni, fumatrice, anamnesi familiare negativa. In apparente buona salute fino alla primavera del 2003 quando compaiono parestesie dapprima occasionali al piede destro, nei mesi successivi estese a entrambi gli arti inferiori e alla mano sinistra. Ricoverata in ambiente neurologico nel dicembre 2003, viene sottoposta a esami ematici routinari, RMN dell'encefalo e della colonna vertebrale, risultati nei limiti, e a EMG che evidenziava una moderata condizione di ipereccitabilità delle membrane cellulari, con segni di sofferenza radicolare cronica in territorio L5. Dimessa con ansiolitici, FANS e supplementazione con calcio, potassio e magnesio, la sintomatologia rimane invariata fino al febbraio 2004 quando

compare ischemia al 3° dito del piede sinistro. Ricoverata nella nostra Unità Operativa, gli esami ematici routinari, gli indici di flogosi, gli esami di tipo immunologico (ANA, ENA, anticorpi antifosfolipidi, ANCA, C3, C4, immunoglobuline, anticorpi anti Borrelia), gli esami volti a valutare disturbi della coagulazione (antitrombina II, proteina C ed S, resistenza alla proteina C attivata, fattore II e V), e la ricerca di patologie virali, risultano nei limiti. L'unico dato patologico risulta essere un modesto aumento dei livelli circolanti di omocisteina (38 nmol/L), con presenza di polimorfismo C677T del gene MTHFR in omozigosi. Negativi un ecocolorDoppler cardiaco, un ecocardiogramma transesofageo e le indagini eseguite nel sospetto di patologia

#### **Bianca Marasini**

Unità di Reumatologia  
Istituto Clinico Humanitas  
Via Manzoni 56  
29086 Rozzano (Milano)  
Tel 02.82244075/02.82246443  
FAX 02.82242298  
e-mail: bianca.marasini@humanitas.it  
bianca.marasini@unimi.it

paraneoplastica. La biopsia cutanea evidenzia trombosi del microcircolo, assenza di infiltrato infiammatorio. La paziente inizia terapia con anticoagulanti, vitamine del gruppo B, folati, vasodilatatori sia per os (felodipina) che e.v. (Endoprost), con normalizzazione dei livelli di omocisteina e modesto e temporaneo beneficio soggettivo ed obiettivo. Controlli ematochimici e strumentali periodici risultano sempre negativi. Alla fine del 2004 per l'accentuarsi delle parestesie agli arti inferiori esegue una nuova EMG che evidenzia una multineuropatia prevalentemente sensitiva: viene aggiunto Gabapentin, senza beneficio. Una nuova biopsia cutanea conferma la trombosi del microcircolo ma evidenzia una significativa infiltrazione granulocitaria del vaso. Si inizia allora terapia steroidea (boli di metilprednisolone, seguiti da prednisone per os, a scalare). Per la comparsa di effetti collaterali (aumento di peso, amenorrea, facies lunare), per la pressante richiesta della paziente di sospendere lo steroide, non raggiungendo un beneficio se non con dosi elevate, si ricorre a boli in vena mensili di ciclofosfamide e si riduce progressivamente lo steroide. A novembre 2005, per il peggioramento della vasculite, si propone terapia con immunoglobuline in vena (IVIG) (Kedrion) ad un dosaggio di 2 g/Kg in quattro giorni. Durante la prima somministrazione compare una sintomatologia simil-influenzale che scompare rallentando la velocità di infusione; nei giorni successivi, per la comparsa di eritema pruriginoso a volto e collo, si ricorre a pretrattamento con

steroide. Già dopo la terza infusione le lesioni vasculitiche e le parestesie appaiono in netto miglioramento, e gli effetti collaterali in regressione. A distanza di qualche giorno dalla fine del primo ciclo, compaiono artralgie diffuse, sensibili a paracetamolo, e lesioni pruriginose bollose ai palmi di mani e piedi. La somministrazione di IVIG viene ripetuta dopo 1, 2 e 3 mesi, sempre con pretrattamento steroideo. Da

oltre 4 mesi la paziente non assume alcun farmaco immunosoppressore, compreso lo steroide, è asintomatica e non sono più comparse nuove lesioni cutanee (figure 1 e 2).

### Cenni storici

I primi studi sull'applicazione di immunoglobuline (Ig) in campo medico sono del 1890 sul coniglio<sup>1</sup>. Nel 1930 al Boston City Hospital, Finland<sup>2</sup>

**Figura 1.** Lesioni vasculitiche prima della terapia con IVIG.



**Figura 2.** Dopo 4 cicli mensili di IVIG, al dosaggio di 2 gr/Kg in 4 giorni.



utilizzò siero di cavallo nel trattamento della polmonite pneumococcica, ottenendo un miglioramento sulla sopravvivenza. Nel 1952 Bruton<sup>3</sup> ricorse con successo alla somministrazione di Ig, dapprima per via sottocutanea, in seguito per via intramuscolare, in un bambino affetto da agammaglobulinemia ed infezioni ricorrenti. Negli anni successivi, le Ig furono utilizzate come terapia sostitutiva nelle immunodeficienze primarie<sup>4</sup>. Nelle malattie autoimmuni le Ig furono usate per la prima volta nel 1981 in vena (IVIG) da Imbach<sup>5</sup> in bambini con porpora trombocitopenica autoimmune che non avevano risposto alle terapie usuali.

Da allora le IVIG sono utilizzate, oltre che per le sindromi da immunodeficienza primaria e come terapia sostitutiva in pazienti con grave ipogammaglobulinemia secondaria ed infezioni ricorrenti (mieloma, leucemia linfatica cronica, bambini con AIDS), per alcune malattie neurologiche (sindrome di Guillain Barré, polineuropatie infiammatorie croniche demielinizzanti, miastenia gravis), per la prevenzione del rigetto di trapianto midollare allogenico e per alcune malattie autoimmuni (sindrome di Kawasaki e porpora idiopatica trombocitopenica)<sup>6</sup>. Dati incoraggianti sono riportati per la dermatomiosite, per alcune vasculiti, in particolare per la vasculite associata a presenza di anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA), mentre si aspettano risultati definitivi da trial controllati per l'utilizzo di IVIG in altre malattie autoimmuni e infiammatorie<sup>6</sup>.

## IVIG

Le Ig vengono preparate secondo standard minimi stabiliti dalla WHO da un pool di 3000-100000 donatori; dovrebbero quindi contenere tutti gli anticorpi normalmente presenti in individui normali e necessari per i processi immunoregolatori mediati dalle Ig. Le preparazioni commerciali contengono IgG per oltre il 90% con distribuzione delle sottoclassi IgG corrispondenti a quanto si ha fisiologicamente in circolo. Non tutte le preparazioni, tuttavia, sono uguali per tollerabilità, sicurezza e costi, a causa soprattutto dei processi di produzione<sup>7</sup>. Mentre la Food and Drug Administration (FDA) ha identificato le preparazioni IVIG più idonee per ogni singola malattia, in Europa un preparato, una volta approvato, può essere usato indifferentemente<sup>6</sup>, anche se differenze del contenuto di zucchero, di sodio e di IgA, ad esempio, possono avere conseguenze dannose in alcuni pazienti. Spetta quindi al medico scegliere il prodotto più appropriato in base al rischio del paziente. Molte preparazioni contengono tracce di IgA, ma è possibile, in caso di utilizzo in pazienti con deficit di IgA, ricorrere a preparazioni che ne sono virtualmente assenti. L'arricchimento delle comuni preparazioni IVIG con IgM è stato recentemente proposto per alcune malattie autoimmuni<sup>8</sup>.

### Via di somministrazione

Le Ig possono essere somministrate per via intramuscolare, sottocutanea o endovenosa. Mentre la somministrazio-

ne intramuscolare, dolorosa e spesso non in grado di raggiungere ottimali livelli circolanti, è oggi sostituita dalla via endovenosa, la somministrazione sottocute viene utilizzata per evitare gli effetti collaterali legati all'infusione e.v. e/o nei casi in cui l'accesso venoso è causa di complicanza; offre vantaggi legati al minore costo, alla minore incidenza di effetti collaterali e alla possibilità per il paziente dell'autosomministrazione, con lo svantaggio di somministrazioni spesso settimanali e della possibilità di reazione in sede di infusione.

### Dosaggio

La posologia più usata è di 2 gr/Kg, somministrati in 2 o, più frequentemente, in 5 giorni consecutivi. La velocità di infusione non dovrebbe superare i 200 ml/ora e dovrebbe essere sensibilmente più bassa in pazienti con patologia cardiovascolare o a rischio di scompenso per sovraccarico idrico.

Poiché l'emivita delle Ig è attorno alle 4 settimane, l'infusione dovrebbe essere ripetuta a distanza di 30 giorni; tuttavia la ciclicità delle somministrazioni sembra dipendere dalla malattia e dalla risposta individuale. In genere, per l'immunodeficienza primaria si raccomanda una infusione ogni 3-4 settimane; una unica somministrazione precoce è spesso sufficiente per la sindrome di Kawasaki; nel trapianto di midollo osseo allogenico, per il trattamento delle infezioni e la profilassi del rigetto, è indicata una infusione (0.5 g/Kg/die) ogni settimana iniziando sette giorni prima del trapianto fino a tre mesi dopo e/o ogni mese se vi

è deficienza persistente nella produzione di anticorpi.

### **Effetti collaterali**

La frequenza di eventi avversi è modesta (attorno al 10%)<sup>6</sup>, ma è consigliabile che la prima somministrazione avvenga in ambiente protetto.

Le reazioni più frequenti sono rappresentate da sindromi simil-influenzali (febbre, brividi, artralgie, nausea e vomito), in genere precoci, comparando durante o subito dopo l'infusione. E' sufficiente interrompere temporaneamente l'infusione e ridurne poi la velocità per risolvere i sintomi, senza ricorso, se non eccezionalmente, a steroidi.

Le reazioni più gravi sono: insufficienza renale e anafilassi<sup>7</sup>.

L'insufficienza renale si manifesta in circa il 7% dei pazienti, specie se anziani, con nefropatia preesistente o in terapia con farmaci potenzialmente nefrotossici, nei diabetici e nei pazienti con deplezione del volume circolante<sup>10</sup>. Si tratta di un fatto transitorio (sarebbe irreversibile in circa il 10%), che si manifesta in genere nei primi 5 giorni dopo l'infusione con aumento della creatinina. Il meccanismo è verosimilmente plurifattoriale: oltre all'eccessiva presenza di saccarosio nel preparato con conseguente danno osmotico renale<sup>9</sup>, è possibile che la deposizione di immunocomplessi nei glomeruli giochi un qualche ruolo. Per evitare l'insufficienza renale la FDA consiglia di identificare i pazienti a rischio, nei quali le IVIG devono essere infuse lentamente, la funzione renale attentamente controllata, ed il paziente sufficientemente idratato<sup>7</sup>.

Gravi reazioni anafilattiche sono rare. In genere compaiono nelle prime ore di infusione in soggetti con deficit di IgA. Verosimilmente la causa è la formazione di macrocomplessi fra IgA e anticorpi anti-IgA con conseguente attivazione del complemento. Non tutti sono d'accordo nel dosare preventivamente i livelli di IgA nei soggetti da trattare, dosaggio che comunque andrebbe sempre eseguito nei pazienti con immunodeficienze primarie, perché particolarmente a rischio di eventi avversi<sup>6</sup>. Per evitare reazioni anafilattiche, è consigliabile l'uso di IVIG deplete di IgA, e, nei pazienti con precedenti reazioni, la somministrazione sottocute.

Altri effetti collaterali sono cefalea, responsiva a FANS; meningite acuta asettica, riportata nel 10-11% dei pazienti, soprattutto se con anamnesi positiva per emicrania, di breve durata<sup>11</sup>; sindrome da iperviscosità, rara, caratterizzata da eventi cardiovascolari arteriosi quali ictus<sup>12</sup> e IMA<sup>13</sup>, o venosi<sup>14</sup>, appannaggio quasi esclusivo dei soggetti anziani, vasculopatici, con crioglobuline o gammopatie monoclonali<sup>15</sup>. Si ricorda che la crioglobulinemia mista di tipo II con presenza del fattore Reumatoide ad alto titolo rappresenterebbe una controindicazione all'utilizzo di IVIG<sup>16</sup>. Rarissimi sono gli episodi di emolisi<sup>17</sup>, mentre relativamente più frequenti sono le reazioni cutanee, in genere rappresentate da orticaria, lesioni lichenoidi e prurito ai palmi di mani e piedi. Sono state descritte a tutt'oggi poco più di trenta casi di importanti reazioni cutanee, più tardive rispetto alle precedenti (10 gior-

ni vs 2-5 giorni), caratterizzate da lesioni inizialmente disidrosiche ai palmi che rapidamente evolvono in lesioni maculopapulose diffuse, a lenta risoluzione per le quali è necessario ricorrere a terapia steroidea locale o sistemica<sup>18</sup>.

### **Meccanismo d'azione**

Sono stati proposti numerosi meccanismi d'azione, nessuno soddisfacente, poiché verosimilmente i meccanismi sono molteplici e complessi, e probabilmente differenti a seconda della malattia per cui vengono utilizzate.

I meccanismi già invocati sono: modulazione della funzione dei recettori Fc, interferenza con liberazione e funzione di citochine; interferenza con attivazione del complemento; presenza di anticorpi anti-idiotipo; modulazione dell'attività dei linfociti B e T<sup>19</sup>.

### **IVIG e malattie reumatiche**

L'utilizzo delle IVIG nelle malattie reumatiche è "off-label". Si ricorda infatti che le indicazioni terapeutiche per IVIG sono: sindromi da immunodeficienza primaria, mieloma e leucemia linfocitica cronica con grave ipogammaglobulinemia secondaria ed infezioni ricorrenti, infezione da HIV nei bambini, porpora trombocitopenica idiopatica, sindrome di Guillain-Barrè, neuropatia motoria multifocale, malattia di Kawasaki, miastenia gravis, trapianto di midollo osseo allogenico.

### **Dermatomiosite e Polimiosite**

Il trattamento con IVIG è stato particolarmente studiato nella dermatomiosite (DM). Dal 1990 infatti vi sono nume-



rose segnalazioni di pazienti con DM e Polimiosite (PM) refrattarie alle terapie abituali, che hanno favorevolmente risposto a IVIG<sup>20</sup>. Lo studio più numeroso (20 pazienti), non controllato, riportava un beneficio significativo nel 75% dei casi dopo una durata media di terapia di 4 mesi, ed effetti collaterali trascurabili<sup>21</sup>. Nel 1993 apparve uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, che confermava l'efficacia della terapia con IVIG in pazienti con DM non responsiva alle usuali terapie<sup>22</sup>. Il beneficio è stato osservato anche nei bambini<sup>23</sup> e nella cosiddetta sindrome da antisintetasi<sup>24</sup>. L'effetto favorevole delle IVIG non riguarda solo la forza muscolare e le manifestazioni cutanee, ma anche gli enzimi muscolari e l'istologia, che si normalizzano<sup>22</sup>. Del tutto recentemente è stato segnalato che la terapia con IVIG può determinare ripresa di risposta alla terapia convenzionale<sup>25</sup>.

Attualmente la somministrazione di IVIG è considerata terapia di secondo livello per pazienti con DM refrattari ai comuni trattamenti<sup>25</sup>. Il beneficio, più facilmente presente in DM di recente insorgenza, spesso è già significativo dopo la seconda infusione, ma è di breve durata e sono necessarie infusioni successive ad intervalli regolari.

Nella PM isolata il ruolo di IVIG è meno chiaro, anche perché meno numerosi sono le osservazioni riportate in letteratura; sembrerebbe che l'efficacia di IVIG sia minore in assenza della compromissione cutanea<sup>26</sup>. Pertanto, sono necessari altri studi di conferma. Nullo sembra il beneficio nelle miositi da corpi inclusi<sup>25</sup>.

E' stato recentemente segnalato che le IVIG, oltre ad inibire il complemento e ad interferire con la liberazione ed attività di alcune citochine, modulerebbero i geni immunomodulatori e strutturali associati con l'architettura muscolare, ed è stato prospettato che il profilo di alcuni geni possa servire come marcatore della risposta a IVIG<sup>27</sup>.

### *Sclerosi sistemica (sclerodermia)*

La prima segnalazione dell'efficacia di IVIG nella sclerodermia (SSc) è del 1990 e riguarda un caso di SSc associata a miosite<sup>28</sup>. Successivamente Levy et al. trattarono con IVIG 3 pazienti sclerodermici con interessamento cutaneo rapidamente progressivo, in due dei quali si osservava un significativo miglioramento della cute dopo 6 cicli, mentre il terzo paziente veniva a morte dopo 3 cicli per insufficienza renale<sup>29</sup>. Lo stesso gruppo successivamente riportava un beneficio di IVIG anche sulla diffusione del monossido di carbonio<sup>30</sup>. Nel 2004 uno studio aperto confermava l'efficacia di IVIG sulla cute sclerodermica di altri 15 pazienti, soprattutto se la malattia era di lunga durata<sup>31</sup>. Recentemente Autori giapponesi hanno riportato il caso di una paziente SSc in cui il trattamento con IVIG ha migliorato lo score cutaneo, ma avrebbe anche normalizzato l'alterato fenotipo dei fibroblasti sclerodermici<sup>32</sup>. Sempre Autori giapponesi hanno riportato il caso di una paziente SSc con neuropatia cronica progressiva, non responsiva a steroide, nella quale la somministrazione di IVIG determinava un significativo miglioramento<sup>33</sup>.

Può essere interessante segnalare l'ottima risposta a IVIG riportata in 3 pazienti con sindrome overlap (SSc/DM)<sup>26</sup>, ma non in un bambino con scleromiosite<sup>34</sup>.

Vi sono osservazioni condotte su animali con patologie simili-SSc in cui la somministrazione di IVIG ha comportato un beneficio sulla fibrogenesi<sup>35</sup>, e studi su pazienti con differenti condizioni fibrosanti migliorate dopo IVIG<sup>30</sup>. Alla base del meccanismo di azione si ipotizza una interferenza con la cascata del complemento e una riduzione di citochine profibrotiche, in particolare del Transforming Growth Factor  $\alpha$ <sup>35</sup>.

### *Lupus Eritematoso Sistemico*

E' difficile trarre conclusioni definitive sul beneficio di IVIG nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES) poiché la maggior parte dei dati della letteratura sono case reports o studi non controllati su piccole casistiche spesso non omogenee, nelle quali IVIG sono state usate a dosaggio e con ciclicità differenti. Uno studio su 20 pazienti, pubblicato nel 1999 dal gruppo di Shoenfeld<sup>36</sup>, riportava un effetto favorevole nell'85% dei casi. Il beneficio riguardava soprattutto l'artrite, la febbre, i sintomi neuropsichiatrici e la piastrinopenia. Un risultato particolarmente importante sembra ottenersi in corso di nefrite lupica, soprattutto se di classe WHO II e III<sup>37</sup>, anche se l'unico lavoro di paragone fra IVIG e ciclofosfamide non porta a conclusioni significative<sup>38</sup>. Zandman-Goddard et al.<sup>39</sup> in un lavoro retrospettivo relativo ad articoli pubblicati fra il 1985 e il 2005 segna-

lano un range di risposta positiva nel LES fra il 33% ed il 100% e concludevano per un ricorso a IVIG alla dose totale di 2 g/Kg in 5 giorni in caso di risposta insufficiente alle terapie convenzionali, o laddove queste fossero controindicate.

### ***Sindrome da anticorpi antifosfolipidi***

Il razionale per l'utilizzo di IVIG in queste forme è rappresentato dal riscontro di negativizzazione, seppure temporanea, dei livelli di anticorpi antifosfolipidi<sup>40</sup>, probabilmente dovuto a interazione fra anticorpi anti-idiotipo e anticorpi circolanti con conseguente clearance di questi ultimi, anche se una azione locale di blocco del legame fra autoanticorpi e cellule endoteliali non può essere esclusa. La prima segnalazione dell'utilizzo di IVIG nella sindrome da antifosfolipidi è del 1985 e riguardava una donna gravida in cui le IVIG determinavano aumento delle piastrine e scomparsa degli autoanticorpi<sup>41</sup>. In seguito l'effetto favorevole di IVIG fu riportato in casi aneddotici, differenti per tipologia di pazienti e terapia concomitante, ma studi controllati successivamente condotti su casistiche più ampie, non sono stati in grado di evidenziare differenze significative sull'outcome ostetrico e neonatale dall'aggiunta di IVIG alla terapia tradizionale con eparina a basso peso molecolare e antiaggregante<sup>42,43</sup>. Il ricorso a IVIG migliorerebbe i risultati della fecondazione in vitro, anche se rimane da confermare se l'efficacia è limitata alla presenza di determinati autoanticorpi<sup>44</sup>. Allo stato attuale,

sembra di potere concludere per un generale consenso a utilizzare IVIG nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi solo in quei pazienti che non rispondono alla terapia convenzionale<sup>45</sup>. La somministrazione di IVIG sembra efficace per la cosiddetta sindrome catastrofica, possibile grave evoluzione della sindrome da anticorpi antifosfolipidi<sup>46</sup>.

### **Artrite Reumatoide**

In case reports o in casistiche non omogenee, che rappresentano la massima parte dei dati della letteratura, sono riportati risultati contrastanti<sup>47-49</sup>. Studi randomizzati in doppio cieco verso placebo non hanno tuttavia evidenziato un significativo beneficio, neppure nell'artrite reumatoide giovanile<sup>50</sup>, mentre un solo ciclo di IVIG alla dose di 0.4 g/Kg/die in 5 giorni ha determinato un miglioramento significativo in alcuni pazienti con artrite indifferenziata non responsiva alle usuali terapie<sup>51</sup>.

### **Vasculiti**

Le uniche vasculiti in cui è dimostrata l'utilità di IVIG sono la Sindrome di Kawasaki e le vasculiti associate con ANCA.

***Sindrome di Kawasaki.*** E' una delle prime condizioni nelle quali fu dimostrata l'utilità della somministrazione di IVIG. Per essere efficace la somministrazione di IVIG deve essere precoce ad un dosaggio di 1.6-2.0 g/Kg che può essere effettuato in singola somministrazione o in dosi refratte in 2-5 giorni<sup>8</sup>.

***Vasculiti dei piccoli vasi.*** Il razionale del ricorso a IVIG nelle vasculiti non responsive alla terapia tradizionale è basato su dati sperimentali che

documentavano una inibizione del legame fra ANCA e il suo autoantigene, con conseguente inibizione della loro attivazione<sup>52</sup>.

Dopo alcuni studi in aperto apparsi nei primi anni '90 che documentavano un beneficio di IVIG, seppure non completo, in pazienti refrattari alle terapie convenzionali con riduzione dei livelli di ANCA e di Proteina C Reattiva<sup>53-55</sup>. L'efficacia del trattamento fu confermata in uno studio successivo randomizzato verso placebo condotto in Inghilterra su 34 pazienti, per i quali, essendo il beneficio nella maggior parte dei casi di breve durata, si rendevano necessari cicli successivi di mantenimento<sup>56</sup>. L'associazione IVIG, steroide e plasmateresi è stata sperimentata recentemente con successo in un gruppo di pazienti con sindrome di Churg-Strauss<sup>57</sup>. Dati aneddotici riguardano la *Panarterite Nodosa*<sup>58</sup> e la *Live-do Reticolare*<sup>59</sup>.

### ***Vasculiti e neuropatie periferiche***

La somministrazione di IVIG è risultata efficace in caso di vasculiti, sia primitive che secondarie, nelle quali la neuropatia periferica è sostenuta da una vasculite dei vasa nervorum. In particolare, risultati positivi sono stati ottenuti in neuropatie periferiche in corso di malattie reumatiche sistemiche quali la sindrome di Sjögren ed il LES, mentre nessun vantaggio è stato riportato in caso di sarcoidosi e di crioglobulinemia<sup>60</sup>.

### ***Altre Malattie Reumatiche.***

Dati aneddotici, insufficienti per trarre conclusioni, in cui la somministrazione di IVIG sembra efficace sono riporta-

ti nella *malattia di Still* dell'adulto<sup>61</sup>, nella *sindrome di Schönlein-Henoch*<sup>62</sup>, nella *Connettivite Mista*<sup>63</sup>, nell'interessamento oculare e intestinale in corso di *malattia di Behçet*<sup>64,65</sup> e in *uveiti autoimmuni*<sup>66</sup>.

In conclusione, il ricorso a IVIG sta diventando un approccio sempre più importante non solo nelle immunodeficienze primitive e secondarie, ma anche in malattie autoimmuni. Fra le malattie reumatiche, le vasculiti e

la DM sembrano trarre maggiori vantaggi dal loro utilizzo. Sono tuttavia necessari ulteriori studi controllati su ampie casistiche per potere disporre di linee guida sulle indicazioni, posologia e ciclicità. **TiM**

## Bibliografia

1. Von Behring. Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren. Dtsch Med Wochenschr 1890; 16:1113-1114.
2. Finland M. The serum treatment of lobar pneumonia. N Engl J Med 1930; 202:1244-1247.
3. Bruton O. Agammaglobulinemia. Pediatrics 1952; 9:722-728.
4. Janeway CA. The development and clinical use of immunoglobulin: in: Merler E, ed. Immunoglobulins: biological aspects and clinical uses. Washington DC: National Academy of Sciences, 1970:3-14.
5. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. High dose intravenous gammaglobulins for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet 1981; 1:1228-1230.
6. Looney RG, Huggins J. Use of intravenous immunoglobulin G (IVIG) Best Pract Res Clin Haematol 2006; 19:3-25.
7. Shah S, Vervan M. Use of i.v. immune globulin and occurrence of associated acute renal failure and thrombosis. Am J Health Syst Pharm. 2005; 62:720-725.
8. Pyne D, Ehrenstein M, Morris V. The therapeutic uses of intravenous immunoglobulins in autoimmune rheumatic diseases. Rheumatology 2002; 41:367-374.
9. Orbach H, Katz U, Sherer Y, et al. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. Clin Rev Allergy Immunol 2005; 29:173-184.
10. Sati HIA, Ahya R, Watson HG. Incidence an association of acute renal failure complicating high-dose intravenous immunoglobulin therapy. Br J Hematol 2001; 113:556-557.
11. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. Ann Intern Med 1994; 121:259-262.
12. Steg RE, Lefkowitz DM. Cerebral infarction following intravenous immunoglobulin therapy for myasthenia gravis. Neurology 1994; 44:1180-1181.
13. Elkayam O, Paran D, Milo R, et al. Acute myocardial infarction associated with high dose immunoglobulin infusion for autoimmune disorders. A study of four cases. Ann Rheum Dis 2000; 59:77-80.
14. Caress JB, Cartwright MS, Donofrio PD, et al. The clinical features of 16 cases of stroke associated with administration of IVIg. Neurology 2003; 60:1822-1824.
15. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. Neurology 1994; 44:223-226.
16. Odum J, D'Costa D, Freeth M, et al. Cryoglobulinemic vasculitis caused by intravenous immunoglobulin treatment. Nephrol Dial Transplant 2001; 16:403-406.
17. Thomas MJ, Misbah SA, Chapel HM, et al. Hemolysis after high-dose intravenous Ig. Blood 1993; 82:378-379.
18. Vecchiotti G, Kerl K, Prins C, et al. Severe eczematous skin reaction after high-dose intravenous immunoglobulin infusion. Arch Dermatol 2006; 142:213-217.
19. Bayry J, Dasgupta S, Misra N, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune disorders: An insight into the immunoregulatory mechanisms. Internat Immunopharmacol 2006; 6:528-534.
20. Cherin P, Herson S, Wechsler B. Intravenous immunoglobulin for polymyositis and dermatomyositis. Lancet 1990; 336:116.
21. Cherin P, Herson S, Wechsler B. Efficacy of intravenous gammaglobulin therapy in chronic refractory polymyositis and dermatomyositis: an open study with 20 adult patients. Am J Med 1991; 91:162-168.
22. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high dose immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. N Engl J Med 1993; 329:1993-2000.
23. Al-Mayouf SM, Laxer RM, Schneider R, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for juvenile dermatomyositis: efficacy and safety. J Rheumatol 2000; 27:2498-2503.
24. Spath M, Schroder M, Schlotter-Weigel B, et al. The long-term outcome of anti-Jo-1-positive inflammatory myopathies. J Neurol 2004; 251:859-864.
25. Dalakas MC. The role of high-dose immune globulin intravenous in the treatment of dermatomyositis. Internat Immunopharmacol 2006; 6:550-556.
26. Mastaglia FL, Phillips BA, Zilko PJ. Immunoglobulin therapy in inflammatory myopathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65:107-110.
27. Raju R, Dalakas MC. Gene expression profile in the muscles of patients with inflammatory myopathies: effect of therapy with IVIg and biological validation of clinically relevant genes. Brain 2005; 128(Pt 8):1887-1896.
28. Bodemer C, Teillac D, Le Bourgeois M, et al. Efficacy of intra-

- venous immunoglobulins in sclerodermatomyositis. *Br J Dermatol* 1990; 123:545-546
29. Levy Y, Sherer Y, Langevitz P, *et al.* Skin score decrease in systemic sclerosis patients treated with intravenous immunoglobulin - a preliminary report. *Clin Rheumatol* 2000; 19:207-211.
  30. Amital H, Rewald E, Levy Y, *et al.* Fibrosis regression induced by intravenous gammaglobulin treatment. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:175-177.
  31. Levy Y, Amital H, Langevitz P, *et al.* Shoenfeld Y Intravenous immunoglobulin modulates cutaneous involvement and reduces skin fibrosis in systemic sclerosis: an open-label study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1005-1007.
  32. Asano Y, Ihn H, Asashima N, *et al.* A case of diffuse scleroderma successfully treated with high-dose intravenous immune globulin infusion. *Rheumatology* 2005; 44:824-826.
  33. Nobuhara Y, Saito M, Goto R, *et al.* Chronic progressive sensory ataxic neuropathy associated with limited systemic sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; 241:103-106.
  34. Abinun M, Estlin E, Gardner-Medwin D, *et al.* Failure of first-line therapy with intravenous immunoglobulin in a child with scleromyositis. *Br J Rheumatol* 1996; 35:1029-1030.
  35. Molina V, Blank M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and fibrosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 29:321-326.
  36. Levy Y, Sherer Y, Ahmed A, Langevitz P, *et al.* A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin-clinical and serologic response. *Lupus* 1999; 8:705-712.
  37. Monova D, Belovezhkov N, Altunkova I, *et al.* Intravenous immunoglobulin G in the treatment of patients with chronic glomerulonephritis: clinical experience lasting 15 years. *Nephron* 2002; 90:262-266.
  38. Boletis JN, Ioannidis JP, Boki KA, *et al.* Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *Lancet* 1999; 354:569-570.
  39. Zandman-Goddard G, Levy Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy and systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 29:219-228.
  40. Kwak JY, Quilty EA, Gilman-Sachs A, *et al.* Intravenous immunoglobulin infusion therapy in women with recurrent spontaneous abortions of immune etiologies. *J Reprod Immunol* 1995; 28:175-188.
  41. McVerry BA, Spearinmg R, Smith A. SLE anticoagulant: transient inhibition by high dose immunoglobulin in infections. *Br J Haematol* 1985; 61:579-580.
  42. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, *et al.* A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:122-127.
  43. Triolo G, Ferrante A, Ciccia F, *et al.* Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 48:728-731.
  44. Sher G, Matzner W, Massarini G, *et al.* The selective use of heparin/aspirin therapy, alone or in combination with intravenous immunoglobulin G, in the management of antiphospholipid antibody positive women undergoing in vitro fertilization. *Am J Reprod Immunol* 1998; 40:74-82.
  45. Tincani A, Branch W, Levy RA, *et al.* Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003; 12:524-529.
  46. Merrill JT, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Nature Clin Pract Rheumatol* 2006; 2:81-89.
  47. Tumiati B, Casoli P, Veneziani M, *et al.* High-dose immunoglobulin therapy as an immunomodulatory treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35:1126-1133
  48. Muscat C, Bertotto A, Ercolani R, *et al.* Long term treatment of rheumatoid arthritis with high doses of intravenous immunoglobulins: effects on disease activity and serum cytokines. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:382-385.
  49. Maksymowych WP, Avina-Zubieta A, Luong M, *et al.* High dose intravenous immunoglobulin (IVIg) in severe refractory rheumatoid arthritis: no evidence for efficacy. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14:657-660.
  50. Silverman ED, Cawkwell GD, Lovell DJ, *et al.* Intravenous immunoglobulin in the treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis: a randomized placebo controlled trial. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *J Rheumatol* 1994; 21:2353-2358.
  51. Stahl HD, Pfeiffer R, Emmrich F. Intravenous treatment with immunoglobulins may improve chronic undifferentiated mono- and oligoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:515-517.
  52. Rossi F, Jayne DRW, Lockwood CM, *et al.* Anti-idiotypes against anti-neutrophil cytoplasmic antigen autoantibodies in normal human polyspecific IgG for therapeutic use and in the remission sera of patients with systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1991; 83:298-303.
  53. Jayne DR, Davies MJ, Fox CJ, *et al.* Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1991; 337:1137-1139.
  54. Tuso P, Moudgil A, Hay J, *et al.* Treatment of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive systemic vasculitis and glomerulonephritis with pooled intravenous gammaglobulin. *Am J kidney Dis* 1992; 20:504-508.
  55. Levy Y, Sherer Y, Jacob G, *et al.* Serologic and clinical response to treatment of systemic vasculitis and associated autoimmune diseases with intravenous immunoglobulin. *Internat Arch Allergy Immunol* 1999; 119:231-



- 238.
56. **Jayne DRW, Chapel H, Adu D, et al.** Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity QJMed 2000; 93:433-439.
57. **Danieli MG, Cappelli M, Mancangi G, et al.** Long term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome. Ann Rheum Dis 2004; 63:1649-1654.
58. **Machet L, Vincent O, Machet MC, et al.** Cutaneous periarteritis nodosa resistant to combined corticosteroids and immunosuppressive agents. Efficacy of treatment with intravenous immunoglobulins. Ann Dermatol Venereol 1995; 122:769-772.
59. **Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, et al.** Pulsed intravenous immunoglobulin therapy in livedoid vasculitis: an open trial evaluating 9 consecutive patients. J Am Acad Dermatol 2004; 51:574-579.
60. **Levy Y, Uziel Y, Zandman G, et al.** Response of vasculitic peripheral neuropathy to intravenous immunoglobulin. Ann NY Acad Sci 2005; 1051:779-786.
61. **Bennett AN, Peterson P, Sangre S, et al.** Adult onset Still's disease and collapsing glomerulopathy: successful treatment with intravenous immunoglobulins and mycophenolate mofetil. Rheumatology 2004;43:795-799.
62. **Kusuda A, Migita K, Tsuboi M, et al.** Successful treatment of adult-onset Henoch-Schonlein purpura nephritis with high-dose immunoglobulins. Intern Med (Tokyo) 1999; 38:376-379.
63. **Ulmer A, Kotter I, Pfaff A, et al.** Efficacy of pulsed intravenous immunoglobulin therapy in mixed connective tissue disease. J Am Acad Dermatol 2002; 46:123-127.
64. **Seider N, Beiran I, Scharf J, et al.** Intravenous immunoglobulin therapy for resistant ocular Behcet's disease. Br J Ophthalmol 2001; 85:1287-1288.
65. **Beales IL.** Gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome. Am J Gastroenterol 1998; 93:2633.
66. **Rosenbaum JT, George RK, Gordon C.** The treatment of refractory uveitis with intravenous immunoglobulin. Am J Ophthalmol 1999; 127:545-549.