

Le indicazioni al trattamento con immunoglobuline endovena nelle malattie reumatiche

Indications for intra-venous immunoglobulin treatment in rheumatic diseases

F. Laghi Pasini¹, P.L. Capecchi¹, F. Bellisai², P.E. Lazzerini¹, M. Galeazzi²

Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche, Sezioni di Immunologia Clinica¹ e di Reumatologia²; Università degli Studi, Siena

Con l'immissione in commercio delle Immunoglobuline per uso endovenoso (IVIG), che risale ormai al 1981, è stato possibile ampliarne enormemente le utilizzazioni terapeutiche, dimostrando l'efficacia di tale trattamento in condizioni cliniche le più diverse. In particolare, sulla base della progressiva acquisizione di conoscenze circa la capacità delle IVIG ad alte dosi di interferire a vari livelli col sistema immunitario, ne è stato proposto l'impiego in moltissime patologie su base autoimmunitaria o comunque dipendenti da meccanismi di tipo flogistico-immunitario. Ci limiteremo in questa sede a riportare le indicazioni al trattamento con IVIG, di quelle situazioni cliniche, di stretta competenza reumatologica, per le quali l'evidenza di efficacia sia sufficientemente solida, sia cioè basata su sperimentazioni cliniche allargate e adeguatamente controllate.

Prima di procedere alla disamina degli aspetti terapeutici è tuttavia opportuno ricordare brevemente i meccanismi invocati per spiegare la potente attività immunomodulante di cui sono dotate le IVIG. I meglio conosciuti e documentati sono i seguenti.

1) *Interazioni con i recettori per la porzione Fc (FcR)*

Questo meccanismo, operante in una ormai classica indicazione all'uso di Immunoglobuline endovena quale è la Porpora Trombocitopenica Idiopatica (PTI), può essere influenzato a più livelli dalla somministrazione di IVIG:

a. blocco del recettore per il frammento Fc (FcR) (1);

- b. stimolazione (ed induzione della espressione) del recettore Fc inibitorio (FcγRIIB) capace di contrastare l'attivazione indotta dal legame dell'autoanticorpo con il FcR (2) e di inibire attivamente la proliferazione e la funzione delle cellule B (3);
- c. saturazione del recettore FcRn intracellulare con accelerato catabolismo degli auto-Ab (IgG) (4).

2) *Innesco di reazioni idotipo-antiidiotipo*

L'idiotipo delle molecole anticorpali è dotato di proprietà antigeniche in grado di innescare la produzione, limitata ma continua, di altrettanto specifici anticorpi anti-idiotipo. Questi ultimi, contenuti in abbondanza nel pool delle IVIG, hanno il compito di *prevenire l'innescamento di reazioni autoimmunitarie* attraverso diversi possibili meccanismi:

a. neutralizzazione di auto-anticorpi:

Nelle IVIG sono stati dimostrati anticorpi anti-idiotipo capaci di riconoscere specificamente diversi auto-anticorpi importanti in patologia umana, tra cui gli Ab anti-tireoglobulina, gli Ab anti-DNA, gli Ab anti-recettore dell'acetilcolina, gli ANCA, gli Ab anti-fattore VIII, gli Ab anti-MAG, gli Ab anti-endotelio (AECA), gli Ab anti-fosfolipidi e gli Ab anti-antigeni retinici (5-9). Recentemente, è stata evidenziata la presenza nelle preparazioni di IVIG di anticorpi anti-idiotipo capaci di reagire con anticorpi anti-LDL ossidate (aventi un ruolo chiave nel processo immuno-flogistico che sostiene la formazione della placca aterosclerotica) suggerendo un possibile meccanismo immunomodulante attraverso cui potrebbe esplicarsi il dimostrato (in modelli murini) effetto anti-aterogeno delle IVIG (10).

b. riduzione della sintesi di auto-anticorpi in seguito al legame della porzione Fab (e, contemporaneamente, del Fc con l'omonimo recettore, *vedi sopra*) con l'idiotipo delle Ig costituenti il

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Mauro Galeazzi

Sezione di Reumatologia, Policlinico Le Scotte

V.le Bracci 1, 53100 Siena

E-mail: galeazzi@unisi.it

recettore di superficie dei linfociti B (BCR, B Cell Receptor) (3).

3) *Innesco di reazioni antigene-anticorpo*

I meccanismi tramite cui ciò si può venire a realizzare sono i seguenti:

- a. legame di auto-antigeni con loro "mascheramento" rendendone difficile od impossibile il riconoscimento da parte degli specifici recettori linfocitari;
- b. eliminazione di auto-antigeni in seguito alla formazione di immunocomplessi.
Attraverso questi 2 fenomeni le IVIG sono in grado di interferire negativamente con le capacità del linfociti B di venire a contatto con un eventuale auto-Ag e quindi di dare via alla produzione di auto-anticorpi (11);
- c. legame di molecole ad attività citochinica (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-10) con neutralizzazione della loro funzione (12);
- d. legame di molecole del sistema maggiore di istocompatibilità (HLA I) con interferenza nella attività dei linfociti citotossici; il loro blocco può giocare un ruolo nel contrastare le patologie sostenute da una risposta autoimmune cellulo-mediata (12);
- e. legame di superantigeni e del TCR con prevenzione della attivazione ed espansione clonale di cellule T citotossiche superantigene-attivate. Le IVIG contengono anticorpi neutralizzanti peptidi costituenti il T cell receptor (TCR) (probabilmente molto importante nella patogenesi della Malattia di Kawasaki) (14);
- f. legame di antigeni superficiali (CD5) di cloni B autoreattivi con riduzione o blocco della sintesi di autoanticorpi (15);
- g. legame ed attivazione di Fas, da parte di anticorpi anti-Fas, con induzione di apoptosi. Questo meccanismo potrebbe giocare un ruolo importante nelle malattie autoimmuni sostenute da cloni B e T autoreattivi Fas + (16). Studi più recenti hanno poi evidenziato che tale attività pro-apoptotica interessa anche altre linee cellulari, quali neutrofili (17) ed endotelociti attivati (18), con possibili implicazioni di tipo anti-infiammatorio.

4) *Altri meccanismi*

Tra questi ricordiamo:

- a. inibizione della sintesi di citochine (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α e - β , INF- γ) con meccanismi di tipo sia pre-trascrizionale che post-trascrizionale (19);
- b. aumentata produzione di recettori solubili ed an-

tagonisti recettoriali di citochine quali recettore solubile del TNF (sTNFR) e dell'antagonista recettoriale della IL-1 (IL-1ra) (21, 22);

- c. interferenza con i processi di lisi cellulare ed opsonizzazione mediati dal C3b (22), C3a e C5a (23);
- d. interferenza nelle reazioni T-dipendenti da parte di Ag solubili diversi dalle Ig che determinano inibizione delle reazioni CD4-dipendenti e CD8-dipendenti mediate da molecole solubili (CD4 e CD8) (MHC I e MHC II) presenti nei preparati di IVIG (22);
- e. potenziamento della azione T suppressor i quali potrebbero giocare un importante ruolo immunomodulante bloccando la azione di cloni B e T con caratteristiche autoreattive (24);
- f. inibizione della espressione di molecole di adesione (LFA-1 da parte dei linfociti T attivati, ICAM-1 e ELAM-1 da parte delle cellule endoteliali) (25);
- g. inibizione della produzione di metalloproteasi MMP-9 da parte di macrofagi umani in coltura (26) che potrebbe contribuire alla dimostrata attività anti-infiammatoria di tali preparazioni.

L'insieme di tutti questi meccanismi rappresenta la base molecolare necessaria per la comprensione dei molteplici effetti esercitati dalle IVIG sulla risposta immuno-flogistica; dalla conoscenza di questi ultimi deriva il razionale nelle diverse applicazioni cliniche.

Relativamente alle indicazioni terapeutiche delle IVIG in campo strettamente reumatologico, ricordiamo il lupus eritematoso sistemico e la nefrite lupica, la sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi e le vasculiti sistemiche.

LES E NEFRITE LUPICA

Le IVIG sono state utilizzate fin dal 1982 in pazienti con nefropatia membranosa, membranoproliferativa e con nefrite lupica, determinando in molti casi una riduzione significativa della sindrome nefrosica. Successivamente numerosi studi hanno confermato una azione terapeutica favorevole delle IVIG sulla proteinuria e sulla funzione depurativa renale in corso di nefrite lupica. Gli effetti migliori sono stati evidenziati particolarmente nella nefrite lupica di classe IV (riduzione della proteinuria, della creatininemia e dei depositi di IgG), ma solo risposte molto parziali sono state evidenziate nella nefrite di classe V (27). L'efficacia e la sicurezza della somministrazione mensile di IVIG è

stata valutata in confronto a ciclofosfamide, in uno studio pilota randomizzato. Nessun paziente doveva sospendere la terapia per un peggioramento della funzione renale: nel periodo di 18 mesi le IVIG erano in grado di mantenere la remissione, in maniera analoga a quanto dimostrato dalla ciclofosfamide per via endovenosa (28). Levy e collaboratori hanno riportato recentemente l'effetto favorevole del trattamento con IVIG di 7 pazienti con nefrite lupica e sindrome nefrosica, che non avevano risposto ad un precedente trattamento con cortisonici e ciclofosfamide (29).

L'entità delle risposte alla terapia con IVIG, riportate in letteratura, varia dall'85% nello studio più ampio comprendente 20 pazienti, al 33-100% dei casi in serie più ristrette di pazienti trattati. È interessante notare come le IVIG siano in grado di normalizzare rapidamente la conta piastrinica nei pazienti affetti da trombocitopenia in corso di LES e come tale effetto si possa estendere a numerose altre, singole manifestazioni cliniche della malattia: dalla poliradiculoneuropatia, all'anemia emolitica, dalle manifestazioni sierositiche, alle alterazioni a carico del sistema nervoso centrale e della cute (30). In merito a quest'ultimo aspetto è interessante segnalare come il gruppo di Galeazzi e Marcolongo abbia dimostrato un significativo miglioramento del pattern di immunofluorescenza nella cute di 6 pazienti affetti da LES dopo 3 cicli mensili di IVIG (31). Gli stessi ricercatori sono, inoltre, gli autori dello studio che ha seguito più a lungo nel tempo pazienti con LES in trattamento con IVIG (24 mesi), confermando elevate percentuali di risposta (circa 90%) anche nel long-term (32).

Allo stato attuale l'uso di IVIG nel LES è raccomandato o nei casi severi non responsivi ad altre modalità terapeutiche, ovvero in casi meno severi nei quali però segni e sintomi di malattia possano essere controllati soltanto con alte dosi di steroidi. L'efficacia a lungo termine di questo trattamento ovvero la possibilità di utilizzare dosi più basse di immunoglobuline per il mantenimento di una risposta clinica non sono ancora note.

SINDROME DA ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI

La prima segnalazione sull'impiego delle IVIG nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è verosimilmente quella di McVerry nel 1985 riguardante una paziente non gravida con trombocito-

penia e positività per LAC in cui il trattamento con sole immunoglobuline otteneva un rapido aumento della conta piastrinica ed una transitoria negatizzazione del LAC (33). Il razionale dell'impiego delle IVIG derivava dall'efficacia dimostrata nel trattamento della porpora trombocitopenica autoimmune in cui la infusione di immunoglobuline, mediante la saturazione dei siti recettoriali Fc monocitari, produceva una riduzione della clearance delle piastrine con ripristino di una corretta conta piastrinica. Per arrivare però al trattamento delle complicanze ostetriche della sindrome bisogna aspettare il 1988, anno in cui Carreras segnalò per primo in una lettera a Lancet come in una donna LAC positiva con numerosi eventi abortivi precedenti, l'impiego di IVIG alla dose di 400 mg/kg/die per 5 giorni consecutivi alla 17ª settimana di gravidanza e successivamente per due giorni consecutivi alla 22ª ed alla 27ª settimana esitava in un parto alla 34ª settimana di una neonata sana sottopeso (34). Successivamente venivano descritti molti altri casi clinici, essenzialmente aneddotici, di donne affette da APS con numerosi eventi abortivi alle spalle trattate con successo con IVIG. Questi casi variavano comunque tra di loro per il dosaggio delle IVIG e per il trattamento concomitante (eparina, ASA, steroidi). Da segnalare comunque il caso clinico di Ron-el del 1993 in cui l'inseminazione in vitro di una donna trattata con IVIG, ASA ed eparina esitava in un parto di un feto sano (35). I primi studi supportati da una casistica più sostanziosa, sebbene ancora non controllati, sono di Valensise nel 1995 che ha descritto 14 donne con APS trattate con IVIG 1 g/kg ogni 4 settimane dalla 5ª alla 33ª settimana di gestazione (36) e di Marzusch che nel 1996 ha descritto 38 donne con APS trattate con IVIG 300 mg/kg ad intervalli di 3 settimane dall'inizio della gravidanza fino alla 16ª-17ª settimana, con l'81,4% di parti a termine di neonati sani (37). Sher nel 1998 ha descritto 89 donne non fertili, di cui 52 positive per anticorpi antifosfolipidi (aPL), sottoposte a fecondazione in vitro, trattate con 81 mg di ASA, 5000 U s.c. x 2 di eparina ed una singola infusione di 20 g di IVIG 3-10 giorni prima del prelievo dell'ovulo. Il 42% delle donne aPL positive conduceva gravidanza a termine contro il 19% delle donne aPL negative (38). Nell'esperienza di Galeazzi del 1998 su 20 pazienti (18 F, 2 M) con APS trattati con IVIG alla dose di 400 mg/kg/die per 5 giorni al mese per i primi 3 mesi e poi 100-400 mg/kg/die 1-3 giorni al mese in aggiunta al trattamento antiaggregante, si osservava un decremento delle aCL-

IgG e delle aCL-IgM, un aumento delle piastrine, una iniziale riduzione dei globuli bianchi e dal punto di vista clinico una drammatica riduzione degli eventi abortivi, delle trombosi artero-venose, della livedo reticularis, dell'anemia emolitica e delle ulcere agli arti inferiori (39).

Il primo studio controllato è di Sher del 1998, condotto su un totale di 687 donne aPL positive in cui è stata praticata la fecondazione in vitro, sottoposte a nessun trattamento o a trattamento con ASA e eparina o con ASA, eparina e IVIG. È interessante notare come il trattamento con IVIG si è dimostrato più efficace in un sottogruppo di pazienti in cui gli aPL erano diretti verso la fosfatidilserina e la fosfatidiletanolamina rispetto alle pazienti con altri tipi di aPL. In queste ultime, le IVIG sostanzialmente non apportavano ulteriori miglioramenti al trattamento con ASA ed eparina, in termini di gravidanze portate a termine (40).

Il primo studio controllato multicentrico pubblicato è del 2000, in cui vengono studiate 16 donne con APS, 9 delle quali trattate con 81 mg/die di ASA, 5000 U s.c. x 2 di eparina non frazionata e placebo e 7 trattate con 1 g/kg di IVIG per due giorni consecutivi ogni 4 settimane per tutta la durata della gestazione in aggiunta alla terapia con ASA ed eparina. I risultati di questo studio pilota sembrano andare controcorrente, nel senso che il trattamento aggiuntivo immunoglobulinico non sembra produrre effetti migliorativi rispetto alla terapia con ASA ed eparina in termini di complicazioni ostetriche e neonatali (41). Al contrario, un più recente studio controllato (Vaquero 2001) in cui 53 donne con APS trattate con IVIG sono state confrontate con 29 donne trattate con prednisone e ASA a basso dosaggio, riporta un vantaggio del trattamento con IVIG per quanto riguarda l'insorgenza di diabete ed ipertensione gestazionale e nei riguardi del peso alla nascita del neonato, mentre non documenta alcuna differenza tra i due gruppi in termini di gravidanze a termine (42). Nel 2003 due nuovi studi hanno affrontato il problema. Nel primo, Triolo e coll. hanno confrontato l'efficacia di IVIG vs LMWH + ASA a basse dosi, somministrati in maniera randomizzata a 40 pazienti con storia di aborti ricorrenti (almeno 3) ed anticorpi anti-fosfolipidi. In entrambi i gruppi la percentuale di nati vivi era elevata, anche se superiore nel braccio trattato con LMWH + ASA (84% vs 57%) (43). Dal secondo, risultato di un questionario somministrato a 70 esperti di differenti branche e diverse aree geografiche nel corso del "10th International Congress on Antiphospholipid Antibodies",

è emerso generale consenso nell'utilizzo della associazione LMWH + ASA come trattamento convenzionale nelle gestanti APS+, mentre l'uso delle IVIG è sembrato ristretto alle pazienti non responsive a tale terapia (44).

Dal momento che si ritiene che la presenza di LAC ed anticorpi antifosfolipidi svolga un ruolo patogenetico nel determinare l'alta frequenza abortiva delle donne con APS, l'utilizzo delle IVIG in tale condizione morbosa trova la sua giustificazione nell'effetto di riduzione del tasso autoanticorpale. In effetti, pressoché tutti gli studi effettuati hanno documentato come il trattamento con IVIG si associ ad una riduzione del titolo di LAC ed APL. La riduzione dei livelli autoanticorpali viene comunemente interpretata in termini di interazione anticorpi anti-idiotipo-autoanticorpi circolanti con aumento della clearance di questi ultimi. Un tale meccanismo non è però in grado di spiegare gli effetti prolungati della infusione di IVIG e pertanto viene ipotizzata una interazione idiotipo-anti-idiotipo con recettori antigenici B-linfocitari con ridotta produzione di autoanticorpi, ovvero il riconoscimento da parte di T-linfociti di anticorpi anti-idiotipo o di complessi anticorpi-autoanticorpi anti-idiotipo con soppressione della risposta immune. Viene inoltre suggerito che le IVIG blocchino il legame dell'autoanticorpo a livello delle cellule endoteliali, riducendo in tal modo l'effetto locale dell'autoanticorpo (45).

VASCULITI SISTEMICHE

Nell'ambito delle vasculiti sistemiche, l'impiego terapeutico delle IVIG si è dimostrato particolarmente utile per la malattia di Kawasaki (MK). Tale condizione clinica, descritta per la prima volta da Tomisaku Kawasaki nel 1967, con il termine di "sindrome mucocutanea linfonodale", è una vasculite acuta sistemica a carattere necrotizzante che colpisce soprattutto le arterie di piccolo e medio calibro e si manifesta tipicamente nell'infanzia. Sul piano etiopatogenetico si ritiene che la MK sia causata da uno o più agenti infettanti che sarebbero in grado di innescare una risposta generalizzata del sistema immunitario, che coinvolgerebbe tanto i compartimenti B e T linfocitario, quanto il compartimento fagocitico. Furusho e coll. nel 1984, descrissero la riduzione delle lesioni delle arterie coronarie in pazienti con MK, dopo trattamento con IVIG al dosaggio di 400 mg/Kg/die per quattro giorni (46). Un altro trial nel 1991 mostrò che una

singola infusione con dosi pari a 2 g/Kg era ugualmente efficace (47). IVIG ed aspirina (80-100 mg/kg/die nella fase acuta) rappresentano oggi il trattamento standard della MK. I pazienti che soddisfano i criteri diagnostici della malattia devono essere trattati entro il più breve tempo possibile. Non esistono studi che attestino l'efficacia del trattamento iniziato dopo il decimo giorno dall'esordio della sindrome febbrile. Il razionale per l'impiego di IVIG nelle altre vasculiti sistemiche ed in particolare nelle vasculiti ANCA-associate è emerso proprio dall'evidenza dell'efficacia di tale trattamento nella malattia di Kawasaki (48). A ciò si aggiunga il fatto che alcuni dati sperimentali, ottenuti in vitro, hanno documentato la capacità delle immunoglobuline di interferire con il legame degli ANCA al loro specifico antigene attraverso un meccanismo idiotipo-antiidiotipo e di inibire l'attivazione dei neutrofilo ANCA-dipendente (49). In due studi in aperto che coinvolgevano rispettivamente 26 e 14 pazienti con persistente vasculite ANCA-associata, è stato dimostrato che il trattamento con IVIG era in grado di determinare una prolungata riduzione dell'attività di malattia rispettivamente nel 75% e 40% dei soggetti (50, 51). Allorché le immunoglobuline erano utilizzate come trattamento di prima linea, in assenza di terapia immunosoppressiva specifica in pazienti di nuova diagnosi, quattro pazienti su sei presentavano una prolungata remissione della sintomatologia (52). Recentemente Jayne e Collaboratori hanno pubblicato i risultati di un trial clinico, randomizzato contro placebo, in cui erano stati selezionati 34 pazienti con vasculite ANCA-associata, in trattamento immunosoppressivo, ma con attività di malattia tale da prospettare un ulteriore incremento della terapia. I pazienti (17 per gruppo) erano randomizzati a placebo ovvero ad un ciclo di IVIG (0,4 g/Kg/die per 5 giorni; dose totale 2 g/Kg), mantenendo inalterata la terapia immunosoppressiva di base (prednisone + ciclofosfamide per l'induzione della remissione e prednisolone + azatioprina per il mantenimento). Le dosi dei farmaci immunosoppressori erano mantenute invariate fino almeno a tre mesi dal ciclo di IVIG. Una risposta al trattamento era evidenziata in 14 pazienti su 17 e in 6 su 17 rispettivamente nel gruppo IVIG e placebo ($p=0.015$). A due e quattro settimane si osservava, nel gruppo trattato, un significativo decremento della PCR senza modificazioni del titolo di ANCA né della dose cumulativa di immunosoppressori. Tuttavia a tre mesi sia i livelli di PCR che l'attività di malattia non risultavano più signifi-

ficativamente diversi tra i due gruppi (53). Tali risultati sembrano confermare un possibile ruolo della terapia con IVIG nelle vasculiti ANCA-associate ad attività persistente; tuttavia l'eventuale efficacia di cicli ripetuti di trattamento immunoglobulinico potrà essere documentata soltanto da studi clinici specificamente disegnati con questa finalità. Le immunoglobuline per via endovenosa ad alte dosi sono state aneddoticamente utilizzate da vari autori nel trattamento anche di altre forme di vasculite sistemica. Interessante è a questo proposito la segnalazione di Finkel e coll. del 1994 di due pazienti con vasculite necrotizzante sistemica associata ad infezione da parvovirus B19 che andarono incontro a remissione completa con terapia immunosoppressiva seguita da immunoglobuline e.v. (54). Un caso simile è stato segnalato assai di recente da Viguier e coll. Una paziente di 33 anni, con una forma di poliarterite nodosa, istologicamente documentata, ed infezione da parvovirus B19, dimostrava una completa remissione clinica dopo la somministrazione e.v. di 1g/Kg di immunoglobuline per due giorni, pur in assenza di una significativa riduzione della viremia (55).

Altre indicazioni

In altre condizioni cliniche quali la polimiosite-dermatomiosite e nella miastenia gravis, sebbene non esistano evidenze cliniche che inducano a raccomandare l'impiego delle IVIG come trattamento di base, è tuttavia suggerito l'utilizzo di tali preparati in pazienti con malattia severa in cui altri approcci terapeutici si siano rivelati inefficaci o che abbiano dato luogo a fenomeni di intolleranza.

EFFETTI INDESIDERATI

Durante e dopo l'infusione con IVIG i pazienti possono presentare brividi, emicrania, mialgie, febbre, nausea, vomito ed eruzioni cutanee in una percentuale che può variare dal 1% al 15%. La maggior parte di queste reazioni può risolversi con la temporanea interruzione dell'infusione o con la riduzione della sua velocità ovvero può essere prevenuta con la somministrazione di ASA, paracetamolo o antistaminici prima del trattamento e/o di idrocortisone in concomitanza dello stesso (56). Un importante effetto indesiderato è rappresentato dalla meningite asettica (circa 11% dei pazienti) caratterizzata da cefalea severa, di più frequente osservazione nei soggetti con una anamnesi positiva per crisi emicraniche. I meccanismi implicati nel-

la sua genesi non sono noti, anche se viene ipotizzato che le IVIG siano in grado direttamente (le IgG stesse o gli stabilizzanti usati nelle preparazioni) od indirettamente (aumentando il rilascio di citochine) di slatentizzare la ipersensibilità cerebrovascolare dei pazienti emicranici (57).

In rari casi sono state descritte gravi reazioni anafilattiche. I pazienti con deficit primario della produzione di anticorpi, specie di tipo IgA, sono a maggior rischio. Questo sembra essere riferibile alla possibile presenza in questi soggetti di anticorpi anti-IgA, in grado di legarsi alle piccole quantità di IgA presenti nelle preparazioni di IVIG dando luogo alla formazione di immunocomplessi ed alla conseguente attivazione del complemento. Per questo motivo è assolutamente controindicato l'impiego di immunoglobuline e.v. nei pazienti con deficit selettivo di IgA. Negli altri ipogammaglobulinemici potrebbe essere utile la valutazione preliminare dell'esistenza di anti-IgA, ma questo accorgimento non è routinariamente raccomandato (58). Recentemente, IVIG purificate con metodica cromatografia in modo da ottenere un bassissimo contenuto di IgA (<0,018 mg/ml), sono state somministrate ad una paziente immunocompromessa con elevato titolo di anticorpi anti-IgA dimostrandosi sicure (nessuna insorgenza di reazioni avverse) ed efficaci (miglioramento clinico e laboratoristico) (59).

Reazioni emolitiche, di solito dovute a isoagglutinine anti-Rh, sono state raramente descritte dopo somministrazione di IVIG (56).

Nei pazienti anziani, nei pazienti con crioglobulinemia, gammopatie monoclonali, alte concentrazioni di lipoproteine o con estesa malattia vascolare vi è un rischio aumentato di eventi tromboembolici in rapporto allo svilupparsi di una sindrome da iperviscosità, ma anche probabilmente alla introduzione di citochine e sostanze vasoattive e/o fattori della coagulazione (60). A tal proposito, diverse segnalazioni in letteratura hanno riportato l'insorgenza, sia pur in maniera sporadica e quasi esclusivamente in pazienti anziani con storia di patologia vascolare aterosclerotica, di complicazioni trombotiche sia nel versante arterioso (ictus cerebrali, infarto miocardico acuto) (60, 61) che in quello venoso (trombosi giugulare) (90). Per tali motivi, oggi la crioglobulinemia mista di tipo II con alto titolo di fattore reumatoide è considerata una formale controindicazione al trattamento, mentre l'età avanzata e la presenza di rischio vascolare sono fattori che devono essere tenuti in notevole considerazione in ogni paziente al fine di ottenere il

rapporto rischio/beneficio più favorevole.

Un discorso a parte lo meritano le segnalazioni di episodi di insufficienza renale acuta, che in una certa percentuale di casi (<10%) può diventare irreversibile. L'incidenza del problema è abbastanza ben definita (circa 7% dei casi) ed i fattori di rischio più importanti sembrano essere l'età (>70 anni), la presenza di diabete mellito e/o di una pre-esistente alterazione della funzione renale (63). Si tratta fondamentalmente di episodi di danno cellulare a livello del tubulo prossimale, da riferirsi ad una sofferenza osmotica (nefrosi osmotica). In effetti il 90% degli episodi registrati sono da riferirsi a preparazioni immunoglobuliniche contenenti saccarosio (64). Altri casi, verificatisi con prodotti diversi possono essere riferibili alla concomitanza di condizioni di disidratazione, all'eccessiva velocità di infusione, all'impiego di farmaci nefrotossici e di diuretici. Esistono altresì differenze di pH tra le diverse preparazioni di immunoglobuline (fra 4.0-7.0) che devono essere tenute in considerazione allorché se ne faccia uso in pazienti con insufficienza renale ed in neonati. Non si può infine escludere completamente che in rari casi la sofferenza renale sia stata da attribuire alla formazione di complessi immuni nefritogeni. Tuttavia, come abbiamo visto sopra, un certo grado di insufficienza renale in corso di nefrite lupica non controindica l'impiego di IVIG, anzi ne rappresenta una possibile indicazione. Il rischio di complicanze renali può essere ridotto attraverso una adeguata diluizione delle preparazioni immunoglobuliniche, una riduzione della velocità di infusione, il mantenimento di una buona idratazione, il monitoraggio dei parametri di funzione renale durante e dopo il trattamento immunoglobulinico.

Recentemente sono state fatte delle segnalazioni riguardo al rischio di trasmissione del virus C dell'epatite, nonostante i metodi convenzionali di preparazione delle immunoglobuline (65). Per tale motivo è in corso di valutazione l'opportunità dell'aggiunta di un ulteriore passaggio di purificazione mediante l'impiego di un filtro antivirale (nanofiltrazione). A tal proposito, un recente studio di Wolf e coll. ha messo a confronto, in uno studio di fase II/III, la sicurezza, la farmacocinetica e l'efficacia delle preparazioni nanofiltrate (IVIG-N) e delle IVIG tradizionali, in pazienti affetti da porpora trombocitopenica idiopatica ed immunodeficienza primitiva. Le IVIG-N si sono dimostrate sicure dal punto di vista virologico e comparabili in termini di efficacia e farmacocinetica alle IVIG tradizionali (66).

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Allo stato attuale delle conoscenze, si può ritenere che l'impiego clinico delle IVIG nel campo delle patologie autoimmuni o immunomediate abbia alcune indicazioni che sembrano essere supportate da una buona evidenza di efficacia, come nel caso della MK, della PTI e della sindrome di Guillain-Barrè. In rapporto poi al soddisfacente profilo di sicurezza, si tratta di una modalità terapeutica importante, soprattutto per trattamenti a breve termine, considerati anche gli alti costi connessi. In altre condizioni già ricordate, il trattamento con IVIG deve essere proposto soltanto nei casi in cui gli approcci terapeutici standard abbiano fallito, siano controindicati o non possano più essere tollerati. Gli schemi ottimali di terapia e la durata o ritmicità della stessa non sono ancora definiti ed in particolare non è noto se dosi più basse di IVIG possano essere utilizzate per il mantenimento di una remissione, una volta che l'effetto richiesto sia stato ottenuto con il dosaggio standard. Una conoscenza sempre più approfondita dei meccanismi di malattia e delle modalità di azione delle immunoglobuline nelle diverse patologie potrà probabilmente permettere un approccio più razionale al loro impiego clinico. Da questo punto di vista una prospettiva importate potrebbe essere, per esempio, quella di disporre di anticorpi anti-idiotipo in grado di raggiungere un bersaglio specifico ed altamente selettivo. Le diverse preparazioni disponibili oggi sul mercato debbono essere considerate sostanzialmente equivalenti ed interscambiabili, tenendo peraltro presenti le considerazioni che sono state fatte sul ruolo di alcune caratteristiche fisico-chimiche della presenza di additivi nella comparsa di effetti indesiderati. Infine nuove modalità di preparazione dovrebbero consentire, nell'immediato futuro, una maggiore sicurezza per quanto riguarda la trasmissione di agenti virali ed in particolare del virus dell'epatite C.

BIBLIOGRAFIA

1. Bussel JB. Fc receptor blockade and immune thrombocytopenic purpura. *Seminars in Hematology* 2000; 37: 261-6.
2. Samuelsson A, Towers T, Rovetch JV. Antiinflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001; 291: 484-6.
3. Sidman CL, Unanue ER. Receptor mediated inactivation of early B-lymphocytes. *J Exp Med* 1976; 144: 882-96.
4. Yu Z, Lennon VA. Mechanism of intravenous immunoglobulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *N Eng J Med* 1999; 340: 227-8.
5. Dietrich G, Kazatchkine MD. Normal immunoglobulin G (IgG) for therapeutic use (intravenous) Ig contain anti-idiotypic specificities on immunodominant, disease-associated cross reactive idiotype of human anti-tyreoglobulin autoantibodies. *J Clin Invest* 1990; 85: 620-9.
6. Lecky BRG. Gammaglobulin treatment in neurology. *Fundamentals and clinical applications. J Neurol Neurosurg Psych* 1991; 57 (Suppl 1).
7. Kazatchkine MD, Dietrich G, Hurez V, Ronda N, Bellon B, Rossi F, et al. V region-mediated of autoreactive repertoires by immunoglobulin (intravenous Ig). *Immunol Rev* 1994; 139: 79-107.
8. Rossi F, Sultan Y, Kazatchkine MD. Anti-idiotypes against autoantibodies and alloantibodies to VIII:C (anti-haemophilic factor) are present in therapeutic polyspecific normal immunoglobulins. *Clin Exp Immunol* 1988; 74: 311-6.
9. Rossi F, Jayne DR, Lockwood CM, Kazatchkine MD. 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.
10. Wu R, Shoenfeld Y, Sherer Y, Patnaik M, Matsuura E, Gilburd B, et al. Anti-idiotypes to oxidized LDL antibodies in intravenous immunoglobulin preparations. Possible immunomodulation in atherosclerosis. *Autoimmunity* 2003; 36: 91-7.
11. Heyman B. Regulation of antibody responses via antibodies, complement, and Fc receptors. *Ann Rev Immunol* 2000; 18: 709-37.
12. Bendtzen K, Hensen MB, Ross C, Poulsen LK, Svensson M. Cytokines and autoantibodies to cytokines. *Stem Cells* 1995; 13: 206-22.
13. Kaveri S, Vessilez T, Hurez V, Laengagne R, Lefranc C, Cot S, et al. Antibodies to a conserved region of HLA class I molecules, capable of modulating CD8 T-cell mediated, are present in pooled normal immunoglobulin for therapeutic use. *J Clin Invest* 1996; 97: 868-9.
14. Marchalonis JJ, Kaymaz H, Schluter SF, Yocum DE, Edmundson AB. Human antibodies reactive with synthetic autoantigens from T-cell receptor B-chain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3325-9.
15. Vassilev T, Gelin C, Kavery SV, Zilber MT, Bousmell L, Kazatchkine MD. Antibodies to the CD5 molecule in normal human immunoglobulins for therapeutics use (intravenous immunoglobulins, IVIG). *Clin Exp Immunol* 1993; 91: 602-7.
16. Prasad NK, Papoff G, Zeuner A, Bonnin E, Kazatchkine MD, Ruberti, et al. Therapeutic preparations of normal polyspecific IgG (IVIg) induce apoptosis in human lymphocytes and monocytes: a novel mechanism of action of IVIg involving the Fas apoptotic pathway. *J Immunol* 1998; 161: 3781-90.
17. Tsujimoto H, Takeshita S, Nakatani K, Kawamura Y, Tokutomi T, Sekine I. Intravenous immunoglobulin therapy induces neutrophil apoptosis in Kawasaki disease. *Clin Immunol* 2002; 103: 161-8.

18. Nakatani K, Takeshita S, Tsujimoto H, Sekine I. *Clin Exp Immunol* 2002; 127: 445-54.
19. Toyoda M, Zhang X, Petrosian A, Galera OA, Wang SJ, Jordan SC. Modulation of immunoglobulin production and cytokine mRNA expression in peripheral blood mononuclear cell by intravenous immunoglobulin. *J Clin Immunol* 1994; 14: 178-89.
20. Nachbaur D, Herold DM, Eibl B, Glass H, Schwaighofer H, Huber C, et al. A comparative study of the vitro immunomodulatory activity of human intact immunoglobulin (7S IVIG) F(ab')₂ fragments: evidence for posttranscriptional IL2 modulation. *Immunology* 1997; 83: 77-85.
21. Aukrust P, Froland SS, Liaback NB, Muller F. Release of cytokines, soluble cytokine receptors and interleukin-1 receptor antagonist after intravenous immunoglobulin administration in vivo. *Blood* 1994; 84: 2136-43.
22. Blaszczak R, Westhoff U, Grosse-Wilde H. Soluble CD4, CD8, and HLA molecules in commercial immunoglobulin preparations. *Lancet* 1993; 341: 789-90.
23. Basta M, Van Goor F, Luccioli S, Billings EM, Vortmeyer AO, Baranyi L, et al. F(ab')₂-mediated neutralization of C3a and C5a anaphylotoxins: a novel effector function of immunoglobulins. *Nat Med* 2003; 9: 431-8.
24. Hosokawa T, Hamaguchi K, Tomiaka R, Nomura K, Ohno R, Okada H, et al. Comparative study of efficacy of plasma exchange versus intravenous gamma-globulin treatment on acute postinfections polyradiculoneuropathy: a preliminary report. *Ther Apher* 1998; 2: 288-91.
25. Huang JL, Lee WY, Chen LC, Kuo MI. Changes of serum levels of interleukin-2, intercellular adhesion molecule-1 endothelial leukocyte adhesion molecule-1 and Th1 and Th2 cell in severe atopic dermatitis after intravenous immunoglobulin therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 345-52.
26. Shapiro S, Shoenfeld Y, Gilburd B, Sobel E, Lahat N. Intravenous gamma globulin inhibits the production of matrix metalloproteinase-9 in macrophages. *Cancer* 2002; 95: 2032-7.
27. Rauova L, Lukac J, Levy Y, Rovensky J, Shoenfeld Y. High-dose intravenous immunoglobulins for lupus nephritis a salvage immunomodulation. *Lupus* 2001; 10: 209-13.
28. Boletis J, Joannidis JP, Bokika G, Moutsopoulos HM. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *Lancet* 1999; 354: 569-70.
29. Levy Y, Sherer Y, George J, Rovensky J, Lukac J, Rauova L, Febbrizzi F, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin treatment of lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 29: 321-7.
30. Levy Y, Sherer Y, George J, Rovensky J, Rauova L, Febbrizzi F, Shoenfeld YA. Study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin. Clinical and serologic response. *Lupus* 2001; 10: 209-13.
31. Puddu P, De Pita O, Bellucci AM, Marcolongo R, Raffelli M, Girardelli CR, Galeazzi M. Intravenous immunoglobulin therapy: modification of the immunofluorescence pattern in the skin of six patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 704-8.
32. Galeazzi M, Veronesi A, Francioni C, Fioravanti A, Gelli R, Megale F, Marcolongo R. Long term intravenous immunoglobulin treatment in twenty patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Life Chem Rep* 1996; 14: 255-60.
33. McVerry BA, Spearing R, Smith A. SLE anticoagulant: transient inhibition by high dose immunoglobulin infusions. *Br J Haematol* 1985; 61: 579-580.
34. Carreras LD, Perez GN, Vega HR, Casavilla F. Lupus anticoagulant and recurrent fetal loss: successful treatment with gammaglobulin. *Lancet* 1988; 2: 393-4.
35. Ron-el R, Vinder A, Herman A, Raziell A, Caspi F, et al. The use of intravenous gammaglobulin, heparin and aspirin in the maintenance of pregnancy of freeze thawed embryo in a patient with lupus-type anticoagulant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 52: 131-3.
36. Valensise H, Vaquero E, De Carolis C, Stipa E, Perricone R, Arduini D, et al. Normal fetal growth in women with antiphospholipid syndrome treated with high-dose intravenous immunoglobulin. *Prenat Diagn* 1995; 15: 509-17.
37. Marzush K, Dietl J, Klein R, Hornung D, Neuer A, Berg PA. Recurrent first trimester spontaneous abortion with antiphospholipid antibodies: a pilot study of treatment with intravenous immunoglobulin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 922-6.
38. Sher G, Zauves C, Feinman M, Maasarani G, Matzner W, Chong P, et al. A rational basis for the use of combined heparin/aspirin and IVIG immunotherapy in the treatment of recurrent IVF failure associated with antiphospholipid antibodies. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39: 391-4.
39. Veronesi M. Tesi di Specializzazione in Reumatologia. Università di Siena, 1998.
40. Sher G, Matzner W, Massarani G, Feinmann M, Chong P, Ching. 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.
41. Branch DW, Pecemen AM, Druzin M, Silver RW, El-Sajed RM, Spinnato Jesplin MS, et al. A multicenter, placebo controlled pilot study of intravenous immunoglobulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 122-7.
42. Vaquero E, Lazzarin N, Valensise H, Menghini S, Di Pirro G, Cesa F, et al. Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies a comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low dose aspirin. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 122-7.
43. Triolo G, Ferrante A, Ciccica F, Accardo-Palumbo A, Perino A, Castelli A, 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: 728-31.
44. Tincani A, Branch W, Levy RA, Piette JC, Carp H, Rai RS, Khamashta M, Shoenfeld Y. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003; 12: 524-9.
 45. Clark AI, Gall SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulins in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 39: 391-4.
 46. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya, K, Hayashidera T, et al. High-dose intravenous gamma-globulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984; ii: 1055-8.
 47. Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33: 805-10.
 48. Newburger JW, Takahashi M, Bums JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma-globulin. *N Eng J Med* 1986; 315: 341-6.
 49. Brooks CJ, King WJ, Radford DJ, Adu D, Mc Grath M, Savege CO. IL-1-B production by human polymorphonuclear leucocytes stimulated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: relevance to systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1996; 106: 273-9.
 50. Jayne DRW, Davies MJ, Fox CJ, Black CM, Lockwood CM. Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1991; 337: 1137-9.
 51. Richter C, Schanabel A, Csemok E, De Groot K, Reinhold-Keller E, Gross WL. Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 1995; 101: 2-7.
 52. Jayne DRW, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin as sole therapy for systemic vasculitis. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1150-3.
 53. Jayne DRW, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic with persistent disease activity. *Q J Med* 2000; 93: 433-9.
 54. Finkel TH, Torok TJ, Ferguson PJ, Dorigon EL, Zaky SR, Leung DY, et al. Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotising vasculitis. Opportunistic infection or aetiological agent? *Lancet* 1994; 343: 1255-8.
 55. Viguier M, Guilleven L, Laroche L. Treatment of parvovirus B19-associated polyarteritis nodosa with intravenous immunoglobulin. *N Eng J Med* 2001; 344: 1481-2.
 56. Misbah SA, Chapel HM. Adverse effects of intravenous immunoglobulin. *Drug Saf* 1993; 9: 254-262.
 57. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994; 121: 259-62.
 58. Liblau R, Morel E, Bach JF. Autoimmune diseases, IgA deficiency, and intravenous immunoglobulin treatment. *Am J Med* 1992; 93: 114-5.
 59. Limaye S, Walls RS, Riminton S. Safe and effective use of chromatographically purified intravenous immunoglobulin despite profound anti-IgA sensitisation. *Int Med J* 2001; 31: 256-7.
 60. Caress JB, Cartwright MS, Donofrio PD, Peacock JE. The clinical features of 16 cases of stroke associated with administration of IVIg. *Neurology* 2003; 60: 1822-4.
 61. Elkayam O, Paran D, Milo R, Davidovitz Y, Almozni-Sarafian D, Zeltser D, 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.
 62. Stangel M, Kiefer R, Pette M, Smolka MN, Marx P, Gold R. Side effects of intravenous immunoglobulin in neurological autoimmune disorders. A prospective study. *J Neurol* 2003; 250: 818-21.
 63. Sati HIA, Ahya R, Watson HG. Incidence and association of acute renal failure complicating high-dose intravenous immunoglobulin therapy. *Br J Hematol* 2001; 113: 556-7.
 64. Stahl M, Schifferli JA. The renal risks of high-dose intravenous immunoglobulin treatment. *Nephrol Dial Transpl* 1998; 9: 2182-5.
 65. Bresee JS, Mast EE, Coleman PJ, Baron MJ, Schonberger LB, Alter MJ, et al. Hepatitis C virus infection associated with administration of intravenous immunoglobulin. A cohort study. *JAMA* 1996; 276: 1563-7.
 66. Wolf HH, Davies SV, Borte M, Caulier MT, Williams PE, Bernuth HV, et al. Efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of a nanofiltered intravenous immunoglobulin: studies in patients with immune thrombocytopenic purpura and primary immunodeficiencies. *Vox Sang* 2003; 84: 45-53.