

Utilizzo delle immunoglobuline endovenose nella pratica clinica in pediatria

GIOVANNA VENTURA¹, MARCO RABUSIN², ELENA SPINELLI³, RAFFAELE BADOLATO³

¹Clinica Pediatrica, Università di Trieste; ²Unità Operativa di Emato-Oncologia, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

³Clinica Pediatrica, Università di Brescia

Questo è un capitolo complesso; un capitolo complesso, di lunga e non facile lettura, e tuttavia con indicazioni e riferimenti precisi, a proposito di quello che è provato, quasi provato, oppure insufficientemente provato, nei riguardi di questa terapia duttile e complessa, che è al tempo stesso antibatterica, antinfiammatoria, immunomodulante, efficace in molte condizioni pediatriche, e tuttavia non esente da effetti avversi anche gravi. Un capitolo da leggere con attenzione e pazienza.

Nel corso degli ultimi 20 anni abbiamo assistito a un progressivo incremento di utilizzo e a un allargamento delle indicazioni di utilizzo delle immunoglobuline umane per via endovenosa (IVIg). Sebbene questi emoderivati fossero stati concepiti originariamente come terapia sostitutiva nei difetti anticorpali e di supporto per numerose condizioni di immunodeficit, sia ereditario che acquisito, il riscontro della loro efficacia in malattie di tipo immunomediato (ad esempio malattia di Kawasaki, porpora trombocitopenica autoimmune) ha permesso di riconoscere alla loro somministrazione un potente effetto antinfiammatorio e immunomodulatore. La coesistenza di una potente attività antimicrobica associata ad altrettanto efficace azione antinfiammatoria ha ulteriormente esteso il loro utilizzo a condizioni per le quali era stata ipotizzata una causa microbica oppure una patogenesi immunomediata (Figura 1).

Per queste ragioni e per la duttilità di uso delle immunoglobuline per via endovenosa, il loro utilizzo è aumentato per malattie non previste nelle indicazioni prescrittive (*off label*), anche non supportato da studi adeguati, ma solo da un uso empirico. Questa prati-

INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINE IN PAEDIATRICS

(*Medico e Bambino* 2009;28:371-381)

Key words

Intravenous immunoglobuline, Children, Therapy

Summary

Intravenous immunoglobuline is a blood product prepared from the serum of between 1,000 and 15,000 donors per batch. It is the treatment indicated for patients with antibody deficiencies and it is used in replacement doses of 200-400 mg/kg. In contrast, high IVIg doses generally given at 2 g/kg are used as immunomodulatory agent in an increasing number of immune and inflammatory disorders such as: immune thrombocytopenic purpura, Kawasaki syndrome, dermatomyositis, toxic epidermal necrolysis, autoimmune neurological diseases as Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, and post bone marrow transplantation. In the paper the Authors review recent development in the understanding of the mechanism of action of IVIg, the major current clinical applications and the most common side effects.

ca prescrittiva ha evidenti limitazioni che derivano dal costo elevato e dalla loro derivazione, per loro natura limitata, dalla donazione di sangue umano, oltre che dagli effetti avversi anche severi.

In questo articolo vengono descritte le indicazioni documentate di utilizzo efficace delle immunoglobuline per via endovenosa e vengono discusse le altre condizioni per le quali l'uso di questo emoderivato non appare supportato dalle evidenze. Attualmente sono state approvate dalla *United States Food and Drug Administration* (FDA) solo sei indicazioni cliniche:

1. trattamento delle immunodeficienze primarie;
2. prevenzione delle infezioni batteriche in pazienti con ipogammaglobulinemia da leucemia linfocitica cronica a cellule B;
3. prevenzione degli aneurismi coronarici nella malattia di Kawasaki;
4. prevenzione delle infezioni e della GVHD (*Graft Versus Host Disease*) dopo trapianto di midollo osseo;
5. riduzione delle infezioni batteriche severe nei bambini HIV-infetti;
6. aumento della conta piastrinica nei pazienti con porpora trombocitopenica idiopatica.

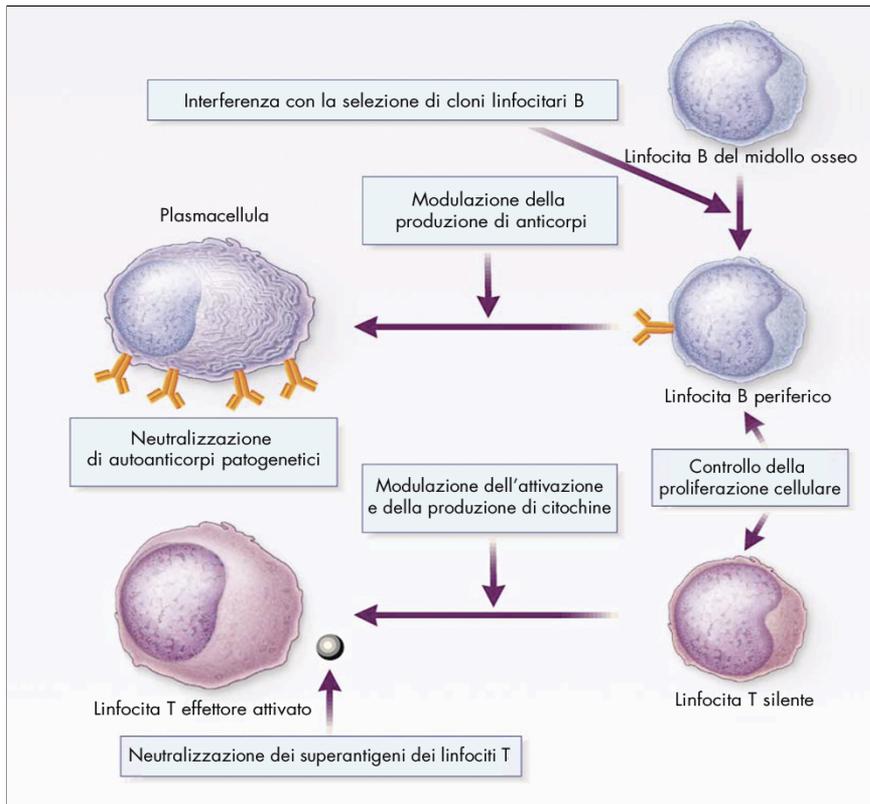


Figura 1. Effetti immunomodulanti delle Ig sui linfociti T e B. Le frecce indicano i siti su cui le immunoglobuline svolgono la loro azione. Esse interferiscono con la selezione di cloni linfocitari B; inducono un aumento o un calo della produzione di anticorpi; neutralizzano autoanticorpi patogenetici e superantigeni attivanti i linfociti T; modulano l'attivazione e la funzionalità dei linfociti T effettori (CD8+, NK) e la produzione, da parte dei CD4+, di citochine mediata dai T helper 1 e 2; controllano la crescita cellulare (da: *N Engl J Med* 2001;345:747-55, modificata).

Le nostre indicazioni, derivate peraltro dalle evidenze riportate in letteratura, sono un po' più numerose. Non parleremo qui della leucemia cronica a cellule B, propria dell'adulto, né dei bambini HIV-infetti, che in Italia non rappresentano più, per fortuna, una realtà; parleremo invece anche della sindrome di Guillain-Barré, della dermatomiosite giovanile resistente, della sclerosi multipla recidivante-remittente, dello shock settico; tutte condizioni in cui l'efficacia delle IVIg è documentata da sperimentazione clinica controllata con alto valore statistico (*livello 1*); inoltre, riferiremo anche della malattia emolitica neonatale e della piastrinopenia autoimmune, dell'aplasia da parvovirus nelle immunodeficienze e dell'epidermolisi tossica necrotica, sostenute da sperimentazioni cliniche controllate di minore valore statistico (*livello 2*).

A. INDICAZIONI DI EFFICACIA DI LIVELLO 1

1. Immunodeficienze primitive

L'infusione di IVIg è indicata come terapia sostitutiva nelle immunodeficienze primarie caratterizzate da produzione anticorpale ridotta o assente e da gravi infezioni ricorrenti.

Nell'agammaglobulinemia, l'assenza di linfociti B funzionalmente maturi impedisce la produzione anticorpale. La terapia con IVIg è in grado di ridurre non solo la frequenza, ma anche la severità delle infezioni acute e croniche. In particolare, vi è evidenza che il numero e la severità degli episodi infettivi sono più numerosi in soggetti con livelli sierici preinfusionali < 500 mg/dl, mentre le infezioni sono minimizzate quando si mantengono livelli basali di IgG superiori a 800 mg/dl.

Le IVIg sono indicate anche in altre

forme di ipogammaglobulinemia come l'immunodeficienza comune variabile (CVID), in cui si osservano concentrazioni plasmatiche ridotte di immunoglobuline che spesso si associano a un difetto di produzione di anticorpi specifici a seguito di adeguata stimolazione vaccinale. Alcuni di questi pazienti possono presentare difetti di produzione di anticorpi diretti verso gli antigeni polisaccaridici, che determinano una maggiore suscettibilità alle infezioni invasive sostenute da batteri capsulati come pneumococco e *Haemophilus influenzae*. Nei pazienti con ipogammaglobulinemia comune variabile, la terapia con IVIg si è dimostrata efficace nel ridurre l'incidenza di infezioni respiratorie ricorrenti, e quindi nel prevenire la progressione del danno polmonare.

Nei pazienti con ipogammaglobulinemia, le infusioni sono generalmente somministrate ogni 3-4 settimane a una dose iniziale variabile da 400 mg/kg a 600 mg/kg, modificando il dosaggio finché non si ottengono i livelli di IgG preinfusionali (> 500 mg/dl) tali da ridurre il numero di episodi infettivi. Generalmente occorrono almeno 6 somministrazioni prima che si raggiunga una concentrazione stabile di IgG (*steady state*). In ogni caso, non occorre che il dosaggio plasmatico pre-infusionale delle IgG venga effettuato prima di ogni somministrazione, ma è generalmente sufficiente effettuarlo ogni 3-6 mesi.

Oltre che nei classici difetti anticorpali, come la agammaglobulinemia e la CVID, la somministrazione di IVIg è indicata nei difetti di conversione isotipica come la ipogammaglobulinemia con iper-IgM. In questa condizione, pur rilevando una normale sintesi di IgM, si osserva un'incapacità da parte dei linfociti B di produrre anticorpi specifici di classe IgG e IgA. Tuttavia, in alcune forme di sindrome da iper-IgM (IgM1, IgM3), la terapia con immunoglobuline non previene alcune gravi infezioni da opportunisti, come l'infezione da *Cryptosporidium* o da *Pneumocystis*, in quanto secondarie a un difetto di cooperazione tra linfociti T e cellule mieloidi.

La terapia con IVIg può essere rac-

comandata anche in condizioni di normogammaglobulinemia, ma con evidenza di infezioni ricorrenti, quando si riscontrino documentati difetti di produzione di anticorpi specifici, come in caso di grave assenza di risposta agli antigeni polisaccaridici. In questi ultimi casi, dopo avere effettuato le infusioni per un periodo definito di tempo, la terapia può essere sospesa e la risposta immunitaria sarà rivalutata dopo almeno 5 mesi dalla sospensione. Il deficit selettivo di IgA (che costituisce l'immunodeficienza primitiva più frequente) non rappresenta un'indicazione per la terapia sostitutiva con IVIg, a meno che non sia associato, come talvolta accade, a deficit di IgG. In questo caso, tuttavia, è fondamentale prendere in considerazione il rischio di anafilassi e quello di reazioni da attivazione del complemento, che, seppur abbastanza raramente, si possono verificare in questi pazienti per la presenza di anticorpi anti-IgA di classe IgE o IgG. Nel caso vi sia indicazione specifica esistono comunque preparazioni di IVIg prive di IgA.

Anche alcuni pazienti con sindrome da iper-IgE e infezioni respiratorie ricorrenti possono trarre beneficio dalla terapia con IVIg: infatti, nonostante normali livelli di IgG, IgA e IgM, possono presentare deficit di risposta anticorpale, soprattutto ai vaccini anti-pneumococco e anti-*Haemophilus*. L'infusione di immunoglobuline, infine, riduce l'incidenza di infezioni nella sindrome di Wiskott-Aldrich, in cui, nonostante livelli normali di IgG totali, è presente un deficit di risposta anticorpale agli antigeni proteici e polisaccaridici.

Le IVIg sono indicate anche in due condizioni di deficit dell'immunità umorale secondario a patologie: la leucemia linfocitica cronica a cellule B e l'infezione da HIV; in quest'ultima, la terapia si è dimostrata utile nel prevenire le infezioni batteriche, ma bisogna considerare che gli studi a riguardo sono stati condotti in epoca pre-cocktail antiretrovirali (*Highly Active Antiretroviral Therapy*, HAART) e che, in genere, nell'infezione sintomatica prevale un'iper-gammaglobulinemia.

2. Malattia di Kawasaki

Nella sua forma classica la malattia di Kawasaki¹ si presenta con febbre di durata superiore ai 5 giorni, associata a 4 dei seguenti segni clinici: congiuntivite bilaterale, mucosite orofaringea, eritema e/o edema delle mani e dei piedi, rash polimorfo, linfadenopatia cervicale (CDC revised diagnostic criteria for KD. *Morb Mortal Wkly Rep* 1990;39:27-8). La complicanza più temibile di questa vasculite è la formazione di aneurismi delle arterie coronarie, possibile causa di infarto miocardico acuto ed exitus. L'utilizzo di IVIg ad alte dosi (2 g/kg) è supportato da una vasta letteratura, già revisionata nel 2003 dalla *Cochrane*². Ciononostante, sono ancora dibattuti i tempi e le modalità di somministrazione.

Il trattamento formale, in acuto, della Kawasaki, è costituito dalla somministrazione di IVIg 2 g/kg in 10-12 ore, infuse quanto prima possibile, associate ad aspirina 80-100 mg/kg/die in 4 dosi fino al 14° giorno di malattia. Le IVIg producono una rapida defervescenza e la risoluzione dei segni clinici. Inoltre, la prevalenza della coronaropatia viene ridotta di 10 volte rispetto ai bambini trattati con la sola aspirina (dal 20% al 2%) se si interviene entro il decimo giorno di febbre³. Per i casi che sembrano refrattari alla prima iniezione, è dimostrata l'utilità di una seconda dose di *IgVena* (Box 1). Per i casi che non rispondono anche alla seconda dose non vi sono indicazioni certe dalla letteratura, ma può essere ripetuta una

terza dose e/o iniziato un trattamento corticosteroidico ad alta dose (metilprednisolone 30 mg/kg/die per tre giorni) (alcuni lavori dimostrano che la combinazione di corticosteroidi e IVIg migliora l'outcome e può accelerare la risoluzione dell'infiammazione sistemica^{4,5}) o con ciclosporina o anche inibitore biologico del TNF-alfa (infliximab).

Specie nei bambini del primo anno di vita (dove il rischio di aneurisma coronarico è più elevato), c'è consenso sull'iniziare la terapia con *IgVena* anche nei casi in cui i criteri diagnostici non sono pienamente soddisfatti (non ci sono cioè 4 segni tipici in aggiunta alla febbre che dura da 5 giorni), ma in cui il sospetto sembra comunque forte.

Detto questo, va precisato che mentre per i bambini con la forma classica è dimostrato con certezza che il trattamento entro il 5° giorno diminuisce la durata di malattia e riduce l'incidenza di malattia coronarica, per i trattamenti più tardivi sussiste qualche dubbio. In uno studio retrospettivo, l'incidenza di malattia coronarica acuta nei bambini trattati con IVIg era simile a quella nei non trattati⁶.

Va però precisato che si trattava di pazienti di età inferiore a 1 anno, fascia di età in cui l'importanza di un trattamento precocissimo viene sottolineato da anni. Inoltre, si trattava di forme tipiche di Kawasaki trattate dopo il quinto giorno di malattia.

3. Trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE)

Le IVIg fanno parte della terapia dei pazienti sottoposti a trapianto di CSE, per la possibile efficacia dimostrata nel prevenire le infezioni e la GVHD, al punto che la *Food and Drug Administration* ne ha approvato

Box 1 - R., 3 ANNI

Da quattro giorni sono presenti febbre con puntate fino a 38,7 °C, congiuntivite e rash scarlattiniforme. Nessuna risposta dopo 3 gg di amoxi-clavulanico. Ricovero in quinta giornata di febbre e rash. Si rilevano iperemia e screpolatura del labbro inferiore. Non c'è linfadenomegalia, non c'è eritema palmare, non c'è edema degli arti inferiori. La VES è elevata (80) così come la PCR (15, VN < 0,5 mg%), i GB sono 6700, con 66% di PMN e moderata piastrinosi (458.000/mm³). Sono presenti dolore addominale, moderato aumento delle transaminasi e delle gamma-GT (x 3-4) senza alterazioni ecografiche del fegato e delle vie biliari. La sierologia per adenovirus è negativa. Viene posta diagnosi di probabile *sindrome di Kawasaki* e viene eseguito trattamento con *IgVena* (2 g/kg in 16 ore) associato ad aspirina (80 mg/kg/die in 4 dosi). Alla fine dell'infusione il bambino è sfebbrato, il rash è risolto così come la congiuntivite. La febbre (38,5 °C) e la mucosite riappaiono dopo 24 ore. Viene eseguita una ecocardiografia (negativa) e viene deciso di ripetere il trattamento con gammaglobuline endovena, che questa volta si dimostra efficace definitivamente a risolvere i sintomi. Questo caso conferma l'utilità, nei pazienti refrattari a una prima dose di immunoglobuline, di una seconda dose a distanza ravvicinata con il medesimo dosaggio.

l'utilizzo. Questi pazienti vanno incontro infatti a una condizione di immunocompromissione di origine iatrogena, che li espone al rischio di gravi infezioni.

Alcuni studi suggeriscono che la combinazione di IVIg ad alte dosi e ganciclovir risulti molto più efficace dei singoli trattamenti nella terapia della polmonite interstiziale da citomegalovirus (CMV). Dato l'aumento dell'incidenza di infezioni da CMV resistente a ganciclovir, sono stati sviluppati prodotti di IVIg iperimmuni anti-CMV. Esistono inoltre immunoglobuline anti-RSV (virus respiratorio sinciziale), che contengono titoli elevati di anticorpi contro diversi virus respiratori (RSV, virus parainfluenzale 3, virus influenzali). Infatti le IVIg sembrano in grado di ridurre la mortalità della polmonite da RSV dopo trapianto allogenico. Inoltre, è stata dimostrata la loro efficacia nei bambini sottoposti a trapianto midollare per gravi immunodeficienze combinate (SCID) o per altre condizioni di immunodeficienza primaria. Infatti, le IVIg vengono somministrate anche in quelle forme di ipogammaglobulinemia che si sviluppano secondariamente a seguito del trapianto di midollo delle SCID. Queste forme di deficit anticorpale, che si osservano più frequentemente nelle forme di SCID con presenza di linfociti B (SCID T-/B+), dipendono da un difetto di cooperazione tra linfociti B e linfociti T che talora ha carattere transitorio, ma che più spesso diventa permanente.

Esercitando un effetto immunoregolatorio, le IVIg dovrebbero ridurre l'incidenza e la severità della GVHD acuta: mentre in vitro si ha dimostrazione di questi meccanismi, in vivo non si sono ancora ottenuti risultati statisticamente significativi a favore del loro utilizzo. Anzi, sembra che ad alte dosi possano addirittura essere associate a un'aumentata incidenza di gravi disturbi da occlusione venosa e di effetti collaterali (febbre, riniti).

In sostanza il ruolo delle IVIg nella profilassi delle infezioni e della GVHD non è ancora stato chiarito dalla letteratura⁷⁻⁹, anzi due RCT recenti non hanno dimostrato alcun beneficio in pa-

zienti sottoposti a trapianto da donatore familiare HLA-identico anche comparando schedule di somministrazione a dosaggi progressivamente superiori^{10,11}.

L'infusione di IVIg è stata praticata anche in pazienti sottoposti a trapianto d'organo in corso di fase acuta di rigetto di origine umorale (per la presenza di anticorpi reattivi) o in caso di citopenia di origine autoimmune. Il numero di pazienti studiati, tuttavia, non è sufficiente a rendere routinario l'uso di IVIg in queste situazioni.

4. Porpora trombocitopenica idiopatica (ITP) acuta e cronica

L'efficacia delle immunoglobuline endovena ad alte dosi nel trattamento della porpora trombocitopenica idiopatica (ITP) nei primi anni '80 è stata la prima evidenza del loro effetto immunomodulante^{12,13}. La ITP è una patologia autoimmune dovuta alla produzione di anticorpi che opsonizzano le piastrine e accelerano la loro distruzione da parte dei fagociti del sistema reticolo-endoteliale. Questa attivazione è mediata dal legame tra la porzione Fc dell'immunoglobulina (Ig) e il recettore FcγRIII sul macrofago.

Le IVIg agiscono occupando i recettori FcγR, con il doppio effetto di impedirne l'interazione con le piastrine opsonizzate e di "disattivare" la fagocitosi. Questo secondo effetto è mediato in particolare dal legame con FcγRIIb, che è inibente anziché attivante il macrofago, e la cui espressione sulla membrana è ulteriormente indotta dal legame con le IVIg^{14,15}.

Un altro possibile meccanismo d'azione è la presenza, nel pool anticorpale infuso, di anticorpi anti-idiotipo che neutralizzano gli autoanticorpi del paziente.

La ITP è in genere acuta, con una durata inferiore ai 6 mesi, e non sempre è necessario trattarla. La terapia si rende necessaria allorché si manifesti un'emorragia mucosale di entità significativa o un'emorragia severa (melena, ematuria, emorragia retinica e, più rara, ma potenzialmente letale, emorragia intracranica) e quando la conta piastrinica scende sotto un valore soglia (10.000/ μ l). Il trattamento precoce, entro 14 gior-

ni dall'esordio, con IVIg o con corticosteroidi accelera la ripresa della conta piastrinica nei casi con ITP di breve durata, anche se non cambia la frequenza con cui la ITP diventa cronica (intorno al 20% delle ITP acute), né l'incidenza di emorragie a un mese¹⁶.

È provato che la conta piastrinica aumenti più rapidamente con le IVIg che con i corticosteroidi¹⁷; infatti, alcuni studi randomizzati controllati che mettono a confronto le IVIg (alle dosi di 0,8-1 mg/kg/die per 1-2 giorni) con la terapia steroidea concludono per un vantaggio a breve termine nell'uso delle IVIg (conta piastrinica al secondo giorno di terapia), sebbene non vi sia un netto vantaggio in termini di costi (economici)/benefici (clinici)¹⁸⁻²⁰ (Box 2).

La terapia con IVIg ad alte dosi prevede la somministrazione di 2 g/kg in 2-3 giorni nei casi molto severi. Nella ITP acuta la dose intermedia di 0,8 g/kg in un giorno è stata dimostrata ugualmente efficace²¹.

Le IVIg trovano spazio anche nel trattamento delle forme croniche di ITP. Nel caso di forme croniche ricorrenti che si presentano con riacutizzazioni della piastrinopenia, la terapia è la stessa delle forme acute, con 0,8 g/kg in un giorno.

Nelle forme che richiedono una terapia di mantenimento, l'utilizzo delle IVIg è previsto come alternativa ai corticosteroidi nei casi in cui questi non consentano un controllo soddisfacente della conta piastrinica (corticoresistenza).

Nei pazienti che vanno incontro a recidive malgrado il trattamento corticosteroidico (corticodipendenza), e che pertanto necessitano di un'alternativa terapeutica, le IVIg consentono di ridurre le dosi di corticosteroidi e di ritardare o anche evitare la splenectomia²²⁻²⁴. In questi casi, se il paziente è Rh-positivo, il trattamento di prima scelta sono le immunoglobuline anti-D ogni 3-5 settimane. Infatti è stata dimostrata la loro pari efficacia al trattamento con IVIg a basse dosi (0,25 g/kg per due giorni consecutivi)²². Nei pazienti Rh-negativi si usano le IVIg ogni 3-4 settimane.

In virtù della rapidità del meccanismo d'azione, le IVIg possono essere

Box 2 - F., 6 ANNI

La bambina viene ricoverata per la comparsa di ecchimosi e petecchie agli arti inferiori e superiori. L'emocromo documenta una piastrinopenia isolata (piastrine 13.000/mm³, Hb 10,8 g%, GB 5700 - PMN 55%, L 40%, M 4%, E 1%). Viene posta la diagnosi di *trombocitopenia idiopatica autoimmune*.

Non viene eseguito nessun trattamento per le prime 12 ore ma, a un controllo, le piastrine sono scese ulteriormente (7000/mm³) e viene instaurata terapia con *IgVena* (2 g/kg/24 ore). Dopo 6 ore dalla fine dell'infusione le piastrine sono salite a 78.000/mm³ e dopo altre 24 ore sono 126.000/mm³.

Per quanto non esistano evidenze che indichino l'effettiva efficacia di una qualsiasi terapia (corticosteroidica e/o con *IgVena*) nel ridurre il rischio di emorragie interne nel corso di trombocitopenia idiopatica autoimmune, per valori molto bassi di piastrine (< 10.000/mm³) una terapia sembra indicata. La scelta delle gammaglobuline (rispetto al corticosteroide) può essere sostenuta dal fatto che produce un effetto immediato e più consistente in breve tempo e anche perché una risposta alle gammaglobuline conferma indirettamente una natura sicuramente immunologica della piastrinopenia.

Box 3 - O., 4 ANNI

Cefalea e febbre da 3 gg, precedute da un paio di giorni di alvo diarroico. Viene portata in ospedale perché "sta proprio male". Il medico dell'astanteria rileva rigor moderato e ipotonia con iporefflessia agli arti inferiori. C'è elevazione degli indici di flogosi (VES 48, PCR 10 mg%) e leucocitosi neutrofila (GB 23.000/mm³, PMN 65%). Viene diagnosticato uno stato settico e iniziata terapia antibiotica (ceftriaxone), eseguita una rachicentesi (negativa) e una RMN del rachide (sospetto di spondilite-spondilodiscite) risultata negativa. L'arreflessia e l'impotenza funzionale degli arti inferiori si fanno complete; viene posta diagnosi di *poliradicolonevrite di Guillain-Barré*, giustificando la negatività della rachicentesi con il fatto che è stata eseguita in tempi troppo ravvicinati rispetto all'inizio della malattia.

Si sceglie il trattamento con *IgVena* (2 g/kg, da ripetere dopo 7 gg). La risposta clinica alla terapia appare tanto eclatante quanto pronta già dopo la prima dose e la bambina viene dimessa dopo pochi giorni. La guarigione è stata completa e stabile (follow-up 2 anni).

La poliradicolonevrite di Guillain-Barré è una malattia autoimmune del sistema nervoso per la quale il trattamento con *IgVena* ha avuto, analogamente alla plasmaferesi, conferme di efficacia in RCT svolti su pazienti adulti. I protocolli indicano che le *IgVena* vadano ripetute a distanza di una settimana per due o tre cicli. La plasmaferesi è indicata come terapia aggiuntiva nei casi refrattari o dall'inizio nei casi da subito molto gravi e rapidamente evolutivi.

utilizzate come supporto preoperatorio, con un livello di piastrine individuato a diversi livelli a seconda del tipo di intervento chirurgico.

5. Sindrome di Guillain-Barré

La sindrome di Guillain-Barré è un'inflammatione acuta della guaina mielinica dei nervi periferici, a eziologia autoimmune, che si manifesta con una paralisi ascendente rapidamente progressiva. L'utilizzo di immunoglobuline endovenose si è dimostrato altrettanto efficace della plasmaferesi in trial controllati nell'adulto²⁵.

Una revisione sistematica della *Cochrane*²⁶ conclude che, nonostante non ci siano trial condotti sui bambini, l'evi-

denza nell'adulto è sufficientemente convincente per allargarne l'utilizzo anche in pediatria. Inoltre, lo studio sottolinea come l'infusione di immunoglobuline venga portata a termine con maggiore facilità rispetto alla plasmaferesi. La plasmaferesi eseguita prima delle IVIg e l'associazione con steroidi non si sono dimostrate più efficaci delle IVIg da sole²⁷ (Box 3).

In conclusione, il trattamento di prima scelta per la paralisi ascendente rapidamente progressiva è costituito da IVIg 2 g/kg/die per 2, 3 o 5 giorni. La plasmaferesi, gli steroidi e altri immunosoppressori vanno considerati come alternative di seconda scelta nel caso di insuccesso.

6. IVIg nella sepsi

Il trattamento adiuvante con IVIg permette di ridurre in modo significativo la mortalità per sepsi batterica e shock settico. I meccanismi immunologici alla base di questa efficacia sono, tra gli altri, l'aumento dell'attività battericida sierica, la stimolazione della fagocitosi e della neutralizzazione delle tossine batteriche e la soppressione del rilascio di citochine proinfiammatorie da parte di cellule immunitarie attivate da endotossine o antigeni. L'effetto positivo, inoltre, aumenta nei casi che avevano utilizzato immunoglobuline arricchite con IgA e IgM²⁸.

Le IVIg, associate alle terapie convenzionali, si sono dimostrate efficaci nel ridurre la mortalità delle condizioni di sepsi anche nel neonato, mentre non vi è dimostrazione di efficacia preventiva²⁹; inoltre, sebbene su casistiche limitate, è dimostrata un'efficacia nella sindrome da shock tossico streptococcico e nelle sepsi post-operatorie associate a trauma^{30,31}.

In uno studio caso-controllo, il trattamento con IVIg dello shock tossico streptococcico ha determinato un odds ratio di sopravvivenza di 8,1 (95% IC: 1,6-45)³².

7. Dermatomiostite giovanile resistente

La dermatomiostite è una malattia infiammatoria cronica multisistemica che coinvolge principalmente il muscolo scheletrico e la cute. È la miopatia infiammatoria più comune in pediatria. Si tratta di una vasculopatia sistemica mediata dal complemento, caratterizzata da alterazioni cutanee (rash, calcificazioni sottocutanee) e progressiva debolezza muscolare dovuta a una miostite che porta alla distruzione delle fibre muscolari.

Generalmente risponde al trattamento immunosoppressivo (corticosteroidi, methotrexate, ciclofosfamide). In alcuni pazienti, però, la malattia diventa parzialmente o totalmente resistente agli steroidi ed esita in disabilità permanenti.

In un RCT contro placebo in doppio cieco, è stata dimostrata l'efficacia delle IVIg in associazione allo steroide in

pazienti con dermatomiosite resistente al trattamento di prima linea.

Le IVIg alle dosi di 2 g/kg/die una volta al mese per tre mesi miglioravano i sintomi neuromuscolari e la forza muscolare.

Questo beneficio sul piano clinico, che era evidente nei pazienti in stadio iniziale di malattia, veniva confermato da biopsie di controllo che evidenziavano il miglioramento della citoarchitettura muscolare e la riduzione dell'aspetto vasculitico^{33,34}.

La sicurezza di questo trattamento nella dermatomiosite giovanile è stata dimostrata retrospettivamente³⁵. Oggi è ampiamente usato nei casi corticore-sistenti o corticodipendenti³⁶ (Box 4).

8. Sclerosi multipla recidivante-remittente

Si tratta di una patologia cronica del sistema nervoso centrale, a eziologia autoimmune, caratterizzata da lesioni della sostanza bianca, infiammatorie prima e sclerotizzanti poi, che tipicamente insorgono in tempi e zone diverse del cervello (placche demielinizzanti). La malattia è invero rara nel bambino, sebbene un certo numero di ADEM (encefalo-mielopatia acuta demielinizzante) ricadono in età adolescenziale o adulta e vanno quindi in-

terpretate come primo episodio di sclerosi multipla. Questa è una malattia lentamente progressiva e, nella fase iniziale, i sintomi hanno un andamento recidivante-remittente, risolvendosi man mano che compaiono. In questa fase primaria i corticosteroidi hanno un'efficacia dimostrata nell'acuzie, ma non nel modificare la storia della malattia. Le terapie immunologiche, comprese le IVIg, hanno oggi uno spazio terapeutico³⁷.

Infusioni mensili di IVIg possono ritardare l'evoluzione della malattia nei pazienti con sclerosi multipla in fase recidivante-remittente, e sembra esserci un trend a favore dell'utilizzo delle IVIg anche in pazienti in fase secondaria cronico-progressiva³⁸. In un RCT che comparava la risonanza magnetica in pazienti trattati con IVIg o con placebo, hanno descritto un uguale numero di lesioni, ma con un significativo vantaggio sulla perdita complessiva di volume cerebrale nei pazienti IVIg³⁹.

In un altro studio controllato, il trattamento con IVIg per un anno, iniziato dopo il primo episodio suggestivo di malattia demielinizzante, riduceva significativamente l'incidenza di un secondo evento clinicamente manifesto e diminuiva l'attività di malattia misurata con la RMN cerebrale⁴⁰ (Box 5).

B. INDICAZIONI DI EFFICACIA DI LIVELLO 2

1. Aplasia da parvovirus nelle immunodeficienze

L'aplasia selettiva della serie eritroide (*pure red cell aplasia*, PRCA) si definisce come l'assenza di precursori della serie eritroide in un midollo osseo con una cellularità peraltro normale. In alcuni case report e case series, la PRCA da parvovirus B19 nei pazienti immunocompromessi, riceventi di trapianti, e in pazienti con infezione da HIV, è stata trattata con immunoglobuline endovena. Sembra funzionare lo schema con una "induzione" e un "mantenimento" nel caso di ricadute (alle dosi di 1 g/kg/die per due giorni e poi 0,4 g/kg per 4 settimane)⁴¹⁻⁴⁴.

2. Epidermolisi tossica necrotica (TEN)

Nota anche con il nome di sindrome di Lyell, si tratta di una rara reazione ai farmaci, che ha una mortalità del 30%. Più frequentemente sono implicate le sulfonamidi, ma anche gli anti-convulsivanti aromatici e i FANS. La sindrome di Stevens-Johnson è una forma di epidermolisi tossica, limitata a meno del 10% della superficie corporea (cavo orale e congiuntive). Il meccanismo del danno è legato all'espressione del Fas-ligando sulla superficie cellulare dei cheratinociti, con conseguente induzione dell'apoptosi. Non esiste oggi un trattamento specifico.

I corticosteroidi sono indicati per prevenire la formazione di sinechie congiuntivali, ma possono peggiorare il danno, specie nella TEN. Le immunoglobuline tamponerebbero la reazione neutralizzando il Fas (CD 95)⁴⁵. Diversi studi hanno dimostrato la loro efficacia nel ridurre le manifestazioni bollose e la mortalità, complessivamente suggerendo l'utilizzo di un singolo ciclo di 2 g/kg come terapia di prima linea^{46,47} (Box 6).

3. Malattia emolitica neonatale (MEN) e piastrinopenia alloimmune neonatale

Oggi la causa più frequente di malattia emolitica neonatale è l'alloimmunizzazione materna contro l'antigene AB0. L'alloimmunizzazione Rh è ora-

Box 4 - D., 7 ANNI

Si tratta di una bambina che aveva ricevuto in altra sede diagnosi di artrite idiopatica giovanile, forma poliarticolare, per una tumefazione persistente e impaccio motorio delle mani, difficoltà nella deambulazione e indici di flogosi elevati.

Al momento della visita la bambina ha un aspetto francamente cushingoide, ma la sintomatologia non era regredita dopo qualche mese di trattamento con prednisone e methotrexate.

La presenza delle classiche lesioni papulari di Gottron sulla superficie estensoria delle dita delle mani, un deficit di forza con prevalente interessamento della muscolatura assiale e dei cingoli, l'elevazione degli enzimi muscolari e le alterazioni miopatiche tipiche all'EMG, ci hanno fatto porre diagnosi di dermatomiosite. Per tentare di ridurre la dipendenza dal corticosteroide (prednisone 1-2 mg/kg/die) abbiamo programmato sei cicli mensili di terapia con *IgVena* (2 g/kg) in associazione alla terapia in atto.

Dopo l'ultimo ciclo di *IgVena* è iniziato lo scalo del corticosteroide e dopo un anno è stato possibile sospendere la terapia corticosteroidea e mantenere in remissione la bambina con il solo methotrexate. Per quanto non si possa escludere che l'evoluzione della malattia sia stata spontaneamente favorevole, le *IgVena* potrebbero effettivamente aver avuto un ruolo adiuvante nel favorire la remissione della malattia, come suggerito dalla descrizione di alcuni casi pediatrici con dermatomiosite (Gissinger-Prévot S, Figarella-Branger D, Mancini J, Chabrol B. *Arch Pediatr* 2008;15:50-3). Le Ig ad alte dosi sembrano avere un ruolo favorevole nel trattamento della dermatomiosite anche quando somministrate per via sottocutanea (Schleinitz N, Jean E, Benarous L, et al. *Clin Rheumatol* 2008;27:1067-8).

Box 5 - V., 4 ANNI

Ci viene trasferita da altro ospedale con la diagnosi di possibile encefalite virale. La malattia era esordita 5 giorni prima con una convulsione generalizzata, cui era conseguito uno stato di coscienza obnubilato associato a paralisi dei nervi cranici (deviazione della rima buccale, ptosi palpebrale a sinistra, limitazione della motilità oculare, disturbo della deglutizione e atassia della parola); è presente un deficit di forza con emiparesi destra.

Nell'ospedale di provenienza, dopo la sedazione della convulsione, era stata esclusa una meningite batterica (rachicentesi negativa) ed era stata eseguita in urgenza una RMN che negava la presenza di una neoplasia, ma evidenziava lesioni sparse compatibili con aree di demielinizzazione in sede temporo-parietale e occipitale destra, fronto-parietale sinistra e al tronco encefalico.

L'ipotesi di encefalite virale poteva essere sostenuta inizialmente dalla positività degli anticorpi IgM e IgG anti-CMV e anti-herpes virus 1-2 e EBV, poi negata; oltre alla terapia con fenobarbital, la bambina aveva ricevuto terapia corticosteroidica e aciclovir ev.

All'ingresso, lo stato di coscienza appariva migliorato ma rimaneva evidente il deficit dei nervi cranici e l'emiparesi destra. La rachicentesi mostrava solo la presenza di moderata iperproteinorachia (68 mg%) senza bande oligoclonali. Una seconda RMN mostrava l'estensione delle lesioni multifocali demielinizzanti rispetto all'esame precedente (segnali iperintensi in T2 nei settori di sinistra del bulbo encefalico e ai peduncoli cerebellari), venendosi così a definire nel complesso un quadro clinico e di immagine di encefalomielite acuta disseminata (ADEM).

Si ritiene che la ADEM rappresenti, analogamente alla sclerosi multipla (SM) e alla sindrome di Guillain-Barré, una malattia immunomediata (autoanticorpi contro la sostanza bianca) scatenata da una malattia virale, e questa convinzione sta alla base dell'uso terapeutico dei corticosteroidi ad alte dosi ma anche delle *IgVena* in questa malattia.

Il quadro clinico della ADEM è in parte sovrapponibile a quello della sclerosi multipla (SM) (malattia che può esordire in età pediatrica in circa il 3% dei casi). Peraltro, nel nostro caso, un corredo sintomatologico caratterizzato anche da un disturbo importante della coscienza, la presenza di lesioni multifocali diffuse in sede sottocorticale e naturalmente l'età inferiore ai 10 anni erano molto a favore della diagnosi di ADEM già in prima battuta.

Posta la diagnosi di ADEM, si è preferito un trattamento con *IgVena* (2 mg/kg/in 48 ore) rispetto a quello corticosteroidico in bolo da 30 mg/kg/die per 3-5 gg, formalmente consigliato sia in considerazione del fatto che comunque un bolo di corticosteroidi ad alta dose era già stato eseguito senza apparentemente arrestare la progressione della malattia sia perché più di una segnalazione aneddottica indicano le gammaglobuline endovenose come una terapia potenzialmente efficace nei casi di ADEM resistenti alla terapia corticosteroidica (Ravaglia S, Piccolo G, Ceroni M, et al. *J Neurol* 2007;254:1518-23).

Le condizioni cliniche della bambina sono rapidamente migliorate e la guarigione completa senza esiti è sopraggiunta in tre settimane (follow-up 4 anni).

Per quanto non ancora validata in RCT, la terapia della ADEM con *IgVena* sembra indicata nei casi di ADEM corticoresistenti e, già in prima battuta, in associazione ai corticosteroidi (e alla plasmaferesi) nei casi che appaiono molto gravi *ab initio* (Lu RP, Keilson G. *J Clin Apher* 2006;21:260-5).

mai quasi inesistente grazie alla prevenzione della sensibilizzazione materna con immunoglobulina anti-D alla prima gravidanza a rischio. Nella malattia emolitica autoimmune del neonato gli obiettivi principali della terapia sono di prevenire la morte da anemia severa e ipossiemia ed evitare la neurotossicità da iperbilirubinemia indiretta (kernicterus). Le immunoglobuline in vena alla dose di 0,5 g/kg in un'unica dose il primo giorno di vita in neonati con malattia emolitica da isoimmunizzazione materna sono efficaci nel ridurre l'emolisi e la necessità di exsanguinotrasfusione⁴⁸. Ciononostante, una revisione della *Cochrane* conclude che l'applicabilità dei risultati è limitata e sono necessari ulteriori studi per stabilirne l'utilizzo routinario⁴⁹.

La trombocitopenia neonatale alloimmune (NAIT) è un'incompatibilità materno-fetale dovuta per lo più

ad anticorpi materni diretti contro la glicoproteina IIb/IIIa delle piastrine. I neonati con conta piastrinica sotto le 30.000/ μ l o con emorragia devono ricevere una trasfusione di piastrine. Non sempre è possibile reperire piastrine immunologicamente compatibili in breve tempo, ed è stato proposto l'utilizzo di piastrine da donatore casuale con l'aggiunta di IVIg a 1 g/kg^{50,51}.

Le patologie in cui l'uso delle IVIg non ha evidenza certa sono elencate in *Tabella 1*⁵²⁻⁵⁷.

PREPARAZIONI DI IVIg E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Le IgG policlonali, disponibili sotto forma di polveri liofilizzate o di concentrati liquidi, sono prodotti derivati dal plasma di donatori. Come tutti i derivati ematici, sono sottoposti a test per

epatite B e C, HIV, sifilide. Sono disponibili prodotti con diversa concentrazione di IgG: 3%, 5%, 6%, 10% o 12%. L'osmolarità della soluzione può variare da 253 a 1250 mOsm/l, a seconda della concentrazione delle IgG. Dato il contenuto in soluti, il volume di liquidi da somministrare e l'osmolarità del prodotto acquisiscono particolare importanza, soprattutto in pazienti con problemi renali o cardiovascolari. Il contenuto in IgA può andare da 0,4 a 720 μ g/ml.

La prima infusione in un paziente immunodeficiente dovrebbe essere eseguita lentamente, in un presidio dotato di monitoraggio cardiovascolare e polmonare e idoneo a gestire eventuali gravi complicanze, partendo da 0,4-0,6 mg/kg/min ogni 3-4 settimane (in base alle necessità cliniche del paziente) e utilizzando un prodotto a bassa concentrazione (3-5%). Dopo 15-30 minuti è possibile passare a

PATOLOGIE IN CUI L'USO DELLE IVIg NON HA EVIDENZA SUFFICIENTE

Vasculite sistemica ANCA^{52,54}
 Neutropenia autoimmune
 Anemia emolitica autoimmune
 Sindrome emofagocitica secondaria
 Miastenia gravis (in seconda linea)
 Pemfigo
 Dermatite atopica severa
 Polineuropatia demielinizante cronica^{55,56}
 Miocardite acuta virale⁵⁷

Tabella I

1,5-2,5 mg/kg/min, aumentando progressivamente la velocità di infusione, se ben tollerata. Per le infusioni successive è possibile utilizzare soluzioni a concentrazione più elevata (10-12%) a velocità maggiore, fino a un massimo di 4 mg/kg/min.

La dose e l'intervallo tra le infusioni vanno regolati in modo tale da ottenere livelli di IgG pre-trattamento non infe-

riori a 500 mg/dl nell'agammaglobulinemia e a 300 mg/dl nella CVID. Il monitoraggio dei livelli basali di immunoglobuline va eseguito ogni 3 mesi nei pazienti con ipo-gammaglobulinemia.

Dopo 6 infusioni normalmente viene raggiunto un livello basale costante, che permette di modulare il dosaggio e l'intervallo fra le somministrazioni in modo da ottenere i migliori risultati clinici possibili.

Vi sono significative differenze individuali nella farmacocinetica delle IgG, tali per cui una stessa dose può portare a notevoli differenze tra i livelli basali di individui diversi con massa corporea simile. Anche per questo motivo è importante che il dosaggio sia individualizzato, calcolato in base alla risposta e alle condizioni cliniche del paziente. Non esistono invece studi sugli intervalli di tempo fra le infusioni: anche questi vanno calcolati in modo da cercare di ottenere livelli basali di IgG adeguati e una buona risposta clinica.

Negli USA è approvata la somministrazione di IVIg solo per via endovenosa e intramuscolare; è stata dimo-

strato tuttavia da alcuni studi che la via sottocutanea garantisce un'efficacia terapeutica equivalente a quella della via endovenosa, oltre a numerosi vantaggi clinici: migliori livelli ematici di IgG, minori reazioni avverse da anticorpi anti-IgA, effetti collaterali quasi esclusivamente locali (nel sito di infusione) e a risoluzione rapida (12-24 ore), reazioni sistemiche molto meno frequenti, oltre a un miglioramento della qualità di vita. L'infusione sottocutanea richiede una somministrazione settimanale, ma può essere eseguita a domicilio. Viene attualmente utilizzata però solo nella terapia delle immunodeficienze primarie, in quanto mancano studi sufficienti per l'uso in altre patologie.

Considerando la limitata disponibilità e i costi della terapia con IVIg, è fondamentale che l'utilizzo sia limitato alle indicazioni supportate da un'evidenza clinica e scientifica.

REAZIONI AVVERSE

Da uno studio condotto dall'*Immune Deficiency Foundation* (IDF) su 1000 pazienti con immunodeficienza primaria, è risultato che ben il 44% di questi ha manifestato reazioni avverse in seguito all'infusione di IVIg. Si tratta per lo più di reazioni modeste, non gravi, come dolori addominali, nausea, riniti, asma, febbre, mialgie, cefalea, che si risolvono spesso interrompendo l'infusione per 15-30 minuti o rallentandone la velocità. Può risultare utile, nelle reazioni moderate, l'utilizzo di farmaci quali difenidramina, paracetamolo, aspirina o ibuprofene. In caso di scarsa risposta si può passare all'idrocortisone; oppure, in presenza di shock incipiente, all'infusione con soluzione salina. Gli stessi farmaci possono essere utilizzati a scopo profilattico nei pazienti predisposti alle reazioni avverse alle IVIg.

Risultano più a rischio di sviluppare questo tipo di reazioni i pazienti alla prima infusione, quelli che passano all'infusione di una diversa formulazione di IVIg e quelli che hanno in corso un'infezione batterica o ne hanno recentemente sofferto. Dopo 2-3 somministrazioni il rischio di reazioni inattese

Box 6 - S., 16 ANNI

S. è una ragazza con diagnosi di leucemia linfatica acuta di tipo T e che pertanto ha avviato chemioterapia secondo il protocollo AIEOP LLA 2000. Sette giorni prima del ricovero, aveva eseguito il secondo ciclo di consolidamento con il methotrexate ad alte dosi (5 g/m²) ed era stata dimessa senza effetti collaterali di rilievo con ottima eliminazione del farmaco. Rientra alla nostra osservazione per la comparsa di stomatite con inappetenza, associata a dermatite al volto e al tronco. All'ingresso nel nostro reparto la paziente appare sofferente, febbrile e ipotesa con edema, iperemia e lesioni bollose al volto, tronco e dorso con intensa cheilite e interessamento della mucosa perianale, in un quadro di severa epidermolisi bollosa, complicato da una grave aplasia da farmaci (600 leucociti totali con 0 neutrofili, Hb 8,1 e 31.000 piastrine) con ipoprotidemia e segni di insufficienza epatica ingravescente (aumento delle transaminasi, bilirubina e difetto di AT III). La paziente è stata sottoposta a terapia antibiotica, antifungina e antivirale ad ampio spettro, associata a terapia vasoattiva con dopamina, terapia analgesica maggiore, nutrizione parenterale totale e somministrazione di immunoglobuline ad alte dosi. Il quadro clinico è lentamente ma progressivamente migliorato, con risoluzione dello stato settico ma progressiva estensione a tutto il corpo delle lesioni eritematobollose che rispondevano prontamente alla terapia con 2 g/kg di *IgVena*, che è stata ripetuta settimanalmente per 4 settimane sino a risoluzione del quadro cutaneo. Nessuna evidenza culturale o strumentale a dimostrare un'etiologia batterica, fungina o virale del quadro clinico sostenuto, verosimilmente, come descritto in letteratura (Yang CH, Yang LJ, Jaing TH, Chan HL. *Int J Dermatol* 2000;39:621-3), dall'associazione di methotrexate ad alte dosi e cotrimoxazolo, che la ragazza aveva introdotto in profilassi da 2 settimane.

Va sottolineato il ruolo fondamentale del trattamento con *IgVena* ad alte dosi in un contesto clinico gravato da elevata mortalità (30%), con necessità peraltro di ripetute somministrazioni a distanza ravvicinata che portavano rapidamente a un miglioramento del quadro cutaneo e che pertanto vanno sempre prese in considerazione nella terapia della sindrome di Stevens-Johnson o dell'epidermolisi bollosa tossica (Metry D, Jung P, Levy M. *Pediatrics* 2003;112:1430-6).

si riduce significativamente, ma è importante mantenere comunque un discreto livello di attenzione.

Le reazioni avverse più gravi alle IVIg possono comparire durante o poco dopo l'infusione. Si tratta di reazioni anafilattiche, sindrome di Stevens-Johnson, ipotensione, infarto miocardico, trombosi, citopenia, emolisi, ictus, perdita di coscienza, sindrome da distress respiratorio acuto, edema polmonare, broncospasmo, danno polmonare associato a trasfusione.

Vi sono infine eventi avversi associati all'infusione di IVIg ma non immediati, quali insufficienza renale acuta, degenerazione neurologica, rischio infettivo. L'utilizzo di accessi venosi permanenti va evitato per il rischio trombotico e infettivo che questi comportano.

EFFETTI COLLATERALI LIEVI

Cefalea

La cefalea è la complicanza più frequente, riportata con un'incidenza del 56% in un'analisi retrospettiva di una coorte prospettica. Non è forse univoco il meccanismo con cui le IVIg provocano la cefalea, che è comunque spesso correlata a un innalzamento della pressione arteriosa durante l'infusione e può essere prevenuta con l'assunzione, prima di iniziare l'infusione di IVIg, di una dose in più di un'eventuale terapia antipertensiva già in atto.

In pazienti emicranici, la cefalea può assumere i caratteri dell'emigrania, e sembra esserci una predisposizione a sviluppare la meningite asettica. Questi rispondono alla terapia specifica anche usata come prevenzione⁵⁸.

Orticaria

L'orticaria è molto frequente e non è grave. Solitamente si presenta con pochi ponfi e non evolve in un'anafilassi complessa. Se insorge orticaria è opportuno sospendere temporaneamente l'infusione e somministrare una dose di antistaminico e di corticosteroide, che, in questi pazienti, andranno usati come premedicazione per le infusioni successive. L'orticaria tende a risol-

versi in poche ore, ed è poi possibile riprendere l'infusione interrotta⁵⁸.

EFFETTI COLLATERALI SEVERI

Meningite asettica

La meningite asettica è una complicanza grave. Si presenta con cefalea, nausea, vomito, febbre, fotofobia, dolore al movimento oculare e rigidità nucale. La puntura lombare eseguita all'esordio dei sintomi permette di dimostrare una pleiocitosi neutrofila. Diversi casi sono stati descritti in letteratura^{59,62}. I sintomi possono ricorrere nelle infusioni successive. A ogni modo si autolimitano nel giro di quattro-cinque giorni. I corticosteroidi non sembrano eliminare il disturbo⁶³. Non sono stati riportati casi di exitus.

La somministrazione di FANS, la diminuzione della velocità di infusione (a 1-2 g/ora) o della dose assoluta di IVIg infuse sono opzioni preventive proposte, che peraltro non trovano un'evidenza certa in letteratura. Non risulta che si sia mai verificata una meningite asettica in pazienti trattati con IVIg a dosi sostitutive.

Anafilassi

L'anafilassi è un evento molto raro in pazienti che ricevono infusioni di IVIg, e avviene specificamente in pazienti con un difetto di IgA (con IgE anti-IgA nel siero)^{64,65}. La presenza di IgA nei preparati di IVIg è esigua, ma ne basta una quantità minima per causare l'anafilassi. L'incidenza del deficit di IgA varia da 1:400 a 1:3000 a seconda dell'area geografica, e di tutti questi, il 30-40% ha anticorpi anti-IgA^{66,67}. La premedicazione con cortisone e antistaminici (*Trimeton*) sembra sensata, ma non c'è stato alcun lavoro che ne dimostri la reale utilità. È viceversa indicato l'utilizzo di preparazioni a basso contenuto di IgA.

Insufficienza renale acuta

È forse la complicanza più temuta. Oggi si sa che nel 90% dei casi è dovuta alla presenza nelle preparazioni di IVIg di saccarosio, usato come stabilizzante. La disaccaridasi che scinde il saccarosio è presente nella mucosa in-

MESSAGGI CHIAVE

□ Le immunoglobuline umane per via venosa (IVIg) hanno, oltre che un effetto sostitutivo nelle situazioni di immunodeficienza, un potente effetto antinfiammatorio, immunomodulante e antibatterico, che ne fanno un presidio straordinariamente potente e duttile, in alcuni casi insostituibile.

□ Le indicazioni al loro uso, con livello 1 di evidenza, sono, in pediatria: il trattamento delle immunodeficienze primarie; la prevenzione della coronaropatia nella malattia di Kawasaki; il trattamento della porpora trombocitopenica idiopatica grave; la sindrome di Guillain-Barré; la prevenzione delle infezioni e del rigetto nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE); la dermatomiosite giovanile resistente; la sepsi iperacuta e lo shock settico.

□ Le indicazioni d'uso con livello 2 di evidenza sono rappresentate, in pediatria: dalla epidermolisi tossica necrotica; dall'aplasia midollare da parvovirus nelle condizioni di immunodeficienza; dalla malattia emolitica neonatale e dalla piastrinopenia alloimmune neonatale.

□ Le patologie per le quali non c'è invece un'evidenza certa di efficacia delle IVIg sono la vasculite sistemica ANCA, la neutropenia autoimmune, l'anemia emolitica autoimmune, la sindrome emofagocitica secondaria, la miastenia gravis, il pemfigo, la dermatite atopica severa, la polineurite demielinizante cronica, la miocardite acuta virale.

□ Gli effetti avversi legati alla terapia con IVIg sono frequenti (45%); la maggior parte di questi sono lievi (cefalea, nausea, dolori addominali, febbre, mialgie, orticaria) e si risolvono o si rendono tollerabili, in corso di terapia, rallentando la velocità di infusione, o utilizzando farmaci sintomatici, oppure introducendo idrocortisone. Altri, più gravi o molto più gravi (anafilassi, infarto miocardico, ictus, meningite asettica, insufficienza renale acuta, sindrome di Stevens-Johnson), si possono verificare anche successivamente all'infusione e richiedono trattamenti specifici intensivi.

PREPARATI DI IMMUNOGLOBULINE PRIVI DI SACCAROSIO

| Prodotto | Formulazione | Contenuto di IgA mg/ml | Carboidrato stabilizzatore | Disponibile in Italia |
|---------------------|---------------------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------|
| <i>Flebogamma</i> | Liquido | 4,3 | D-sorbitolo | sì |
| <i>Gammagard-SD</i> | Polvere | 0,4-1,9 | Glucosio, Glicina | sì |
| <i>Endobulin</i> | Polvere | 2 | Glicina | sì |
| <i>IgVena</i> | Liquido | 0,05 | Maltosio | sì |
| <i>Intratect</i> | Liquido | 2 | Glicina | sì |
| <i>Vivaglobin</i> | Liquido per infusione sottocute | 1,7 | Glicina | sì |
| <i>Subcuvia</i> | Liquido per infusione sottocute | 4,8 | Glicina | sì |

Tabella II

testinale ma non nel circolo sanguigno, dunque il saccarosio infuso in vena viene filtrato direttamente dal glomerulo e riassorbito dalle cellule tubulari, dove provoca un danno cellulare da lisi osmotica ("nefrosi osmotica").

I fattori predisponenti noti, che si sommano alla presenza di saccarosio, sono la velocità di infusione delle IVIg e la presenza di altre condizioni dannose per il rene come una insufficienza renale già presente, il diabete mellito, la disidratazione, l'assunzione di altre sostanze o terapie nefrotossiche.

Se si instaura insufficienza renale acuta, a seconda della valutazione generale del paziente, questa va trattata con la dialisi, e si risolve solitamente in un paio di settimane. Nel caso in cui si debba ripetere la terapia con IVIg, andranno utilizzati preparati privi di saccarosio⁵⁸ (Tabella II).

Accidenti cerebro-vascolari (ictus)

L'ictus è un effetto collaterale raro ma potenzialmente letale. In uno studio retrospettivo nell'adulto è stata descritta un'incidenza dello 0,6%⁶⁸. Fattori predisponenti sono, prevedibilmente, un'anamnesi positiva per precedenti accidenti cerebrovascolari, stenosi delle carotidi, ipertensione cronica, e condizioni più frequenti in pediatria, stati di ipercoagulabilità e policitemia. Il meccanismo con cui le IVIg cause-rebbero l'ictus è legato all'aumento della viscosità ematica. La valutazione di eventuali fattori predisponenti, anche nei familiari, e in rari casi la determinazione della viscosità plasmatica di base (per esempio in pazienti con gam-

mopatie monoclonali) sembrano essere gli unici accorgimenti utili.

Indirizzo per corrispondenza:

Marco Rabusin
e-mail: rabusin@burlo.trieste.it

Bibliografia

1. Falcini F, Cimaz R, Calabri GB, et al. Kawasaki's disease in northern Italy: a multicenter retrospective study of 250 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:421-6.
2. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD004000.
3. Tse SM, Silverman ED, McCrindle BW, et al. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002;140:450-5.
4. Jibiki T, Terai M, Kurosaki T, et al. Efficacy of intravenous immune globulin therapy combined with dexamethasone for the initial treatment of acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2004;163:229-33.
5. Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, et al. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr* 2006;149:336-41.
6. Moreno N, Méndez-Echevarria A, de Inonencio J, et al. Coronary involvement in infants with Kawasaki disease treated with intravenous gamma-globulin. *Pediatr Cardiol* 2008;29:31-5.
7. Geddes M, Storek J. Immune reconstitution following hematopoietic stem-cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:329-48.
8. Sokos DR, Berger M, Lazarus HM. Intravenous immunoglobulin: appropriate indications and uses in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:117-30.
9. Sullivan KM. Immunomodulation in allogeneic marrow transplantation: use of intravenous immune globulin to suppress acute graft-versus-host disease. *Clin Exp Immunol* 1996;104(Suppl 1):43-8.

10. Cordonnier C, Chevret S, Legrand M, et al. Should immunoglobuline therapy be used in allogeneic stem cell transplantation? *Ann Intern Med* 2003;139:8-18.
11. Winston DJ, Antin JH, Wolff SN, et al. A multicenter randomized double blind comparison of different doses of intravenous immunoglobulin for prevention of graft-versus-host disease and infection after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:187-96.
12. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;1:1228-31.
13. Fehr J, Hofmann V, Kappeler U. Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high dose intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1982;
14. Bruhns P, Samuelsson A, Pollard JW, et al. Colony-stimulating factor-1-dependent macrophages are responsible for IVIg protection in antibody-induced autoimmune disease. *Immunity* 2003;18:573-81.
15. Kaveri SV, Lacroix-Desmazes S, Bayry J. The Antiinflammatory IgG. *N Engl J Med* 2008;359:307-9.
16. Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, et al. Does treatment of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura reduce morbidity? *Arch Dis Child* 2007;92:704-7.
17. Blanchette VS, Luke B, Andrew M, et al. A prospective, randomized trial of high dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993;123:989-95.
18. Erduran E, Aslan Y, Gedik Y, Orhan F. A randomized and comparative study of intravenous immunoglobulin and mega dose methylprednisolone treatments in children with acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Turk J Pediatr* 2003;45:295-300.
19. Ancona KG, Parker RI, Atlas MP, Prakash D. Randomized trial of high-dose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for the treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:540-4.
20. Hedlund-Treutiger I, Henter JI, Elinder G. Randomized study of IVIg and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:139-44.
21. Blanchette VS, Imbach P, Andrew M, et al. Randomized trial of intravenous immunoglob-

- bulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994;344:703-7.
22. El Afy MS, Mokhtar GM, El-Laboudy MA, et al. Randomized trial of anti-D immunoglobulin versus low-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 2006;115:46-52.
23. Bennett CL, Weinberg PD, Golub RM, Bussel JB. The potential for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-D to prevent splenectomy: a predictive cost analysis. *Semin Hematol* 2000;37:26-30.
24. Cooper N, Woloski BM, Fodero EM, et al. Does treatment with intermittent infusions of intravenous anti-D allow a proportion of adults with recently diagnosed immune thrombocytopenic purpura to avoid splenectomy? *Blood* 2002;99:1922-7.
25. van der Meché FGA, Schimtz PM, Dutch Guillain-Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1123-9.
26. Hughes RA, Raphael JC, Swan AV, et al. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002063.
27. van Koningsveld R, Schmitz PI, Meche FG, et al. Effect of methyl-prednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomized trial. *Lancet* 2004;363:192-6.
28. Kreimann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as ad-junctive therapy for sepsis or septic shock. *Critic Care Med* 2007;23:665-70.
29. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD000361.
30. Darenberg J, Ihendyane N, Sjolín J, Aufwerber E. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003; 37:333-40.
31. Douzinas EE, Pitardis MT, Louris G. Prevention of infection in multiple trauma patients by high-dose intravenous immunoglobulins. *Critic Care Med* 2000;28:8-15.
32. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, Kotb M, Schwartz B, O'Rourke K. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome—a comparative observational study. *The Canadian Streptococcal Study group. Clin Infect Dis* 1999;28:800-7.
33. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329:1993-2000.
34. Dalakas MC. The role of high-dose immune globulin intravenous in the treatment of dermatomyositis. *Int Immunopharmacol* 2006;6:550-6.
35. Manlhiot C, Tyrell PN, Liang L, Atkinson AR, Lau W, Feldman BM. Safety of intravenous immunoglobulin in the treatment of juvenile dermatomyositis: adverse reactions are associated with immunoglobulin A content. *Pediatrics* 2008;121:e626-30.
36. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008;371:2201-12.
37. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. and HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;14:358:676-88.
38. Pöhlau D, Przuntek H, Sailer M, et al. Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. *Mult Scler* 2007;13:1107-17.
39. Fazekas F, Sørensen PS, Filippi M, et al.; ESIMS. MRI results from the European Study on Intravenous Immunoglobulin in Secondary Progressive Multiple Sclerosis (ESIMS). *Mult Scler* 2005;11:433-40.
40. Achiron A, Kishner I, Sarova-Pinhas I, et al. Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61:1515-20.
41. Isobe Y, Sugimoto K, Shiraki Y, et al. Successful high-titer immunoglobulin therapy for persistent parvovirus B19 infection in a lymphoma patient treated with rituximab-combined chemotherapy. *Am J Hematol* 2004; 77:370-3.
42. Tang JW, Lau JS, Wong SY, et al. Dose-by-dose virological and hematological responses to intravenous immunoglobulin in an immunocompromised patient with persistent parvovirus B19 infection. *J Med Virol* 2007;79: 1401-5.
43. Mouthon L, Guillemin L, Tellier Z. Intravenous immunoglobulins in autoimmune or parvovirus B19-mediated pure red-cell aplasia. *Autoimmun Rev* 2005;4:264-9.
44. Koduri PR, Kumapley R, Valladares J, Teter C. Chronic pure red cell aplasia caused by parvovirus B19 in AIDS: use of intravenous immunoglobulin—a report of eight patients. *Am J Hematol* 1999;61:16-20.
45. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-3.
46. Campione E, Marulli GC, Carrozzo AM, et al. High dose intravenous immunoglobulin for severe drug reactions: efficacy in toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2003; 83:430-2.
47. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003;139:26-32.
48. Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F6-10.
49. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3):CD003313.
50. Kiefel V, Bassler D, Kroll H, et al. Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). *Blood* 2006;107:3761-3.
51. Kaplan C. Neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Haematologica* 2008;93:805-7.
52. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, et al.; French Vasculitis Study Group. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum* 2008;58:308-17.
53. Jayne DR, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin as sole therapy for systemic vasculitis. *Br J Rheumatol* 1996;35:1150-3.
54. Richter C, Schnabel A, Csernok 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.
55. Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001;50:195-201.
56. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7: 136-44.
57. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Crumley E, Klassen TP. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;25:CD004370.
58. Hamrock DJ. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol* 2006;4:535-42.
59. 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.
60. Kato E, Shindo S, Eto Y, Hashimoto N, Yamamoto M, Sakata Y, Hiyoshi Y. Administration of immune globulin associated with aseptic meningitis. *JAMA* 1988;259:3269-71.
61. Casteels-Van Daele M, Wijndaele L, Hanninck K, Gillis P. Intravenous immune globulin and acute aseptic meningitis. *N Engl J Med* 1990;323:614-5.
62. Kattam AC, Shankar S, Cohen AR. Neurologic complications of treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin G. *J Pediatr* 1997;130:281-3.
63. Rao SP, Teitlebaum J, Miller ST. Intravenous immune globulin and aseptic meningitis. *Am J Dis Child* 1992;146:539-40.
64. Burks AW, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *N Engl J Med* 1986;314:560-4.
65. McCluskey DR, Boyd NA. Anaphylaxis with intravenous gammaglobulin. *Lancet* 1990;336:874.
66. Bachmann R. Studies on the serum gamma-A-globulin level. 3. The frequency of A-gamma-A-globulinemia. *Scand J Clin Lab Invest* 1965;17:316-20.
67. Hammarström L, Persson MA, Smith CI. Anti-IgA in selective IgA deficiency. In vitro effects and Ig subclass pattern of human anti-IgA. *Scand J Immunol* 1983;18:509-13.
68. Caress JB, Cartwright MS, Donofrio PD, Peacock JE Jr. The clinical features of 16 cases of stroke associated with administration of IVIg. *Neurology* 2003;60:1822-4.