

## TERAPIA CU IMUNOGLOBULINE PE CALE INTRAVENOASĂ ÎN BOLILE AUTOIMUNE

### *Terapia cu imunoglobuline pe cale intravenoasă în bolile autoimune*

**Șef Lucr. Dr. Inimioara Mihaela Cojocaru<sup>1</sup>, Conf. Dr. Manole Cojocaru<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Clinica de Neurologie „Prof. Gheorghe Marinescu”, Spitalul Clinic Colentina, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București*

<sup>2</sup>*Disciplina de Fiziologie, Universitatea „Titu Maiorescu” Facultatea de Medicină, Centrul de Boli Reumatismale „Dr. Ion Stoia”, București*

#### REZUMAT

Imunoglobulinele cu administrare pe cale intravenoasă (Ig iv) sunt preparate de gamaglobuline foarte purificate care se prepară dintr-un pool de plasmă umană de la 3.000-10.000 de donatori sănătoși. În general Ig iv conțin peste 95% IgG nemodificate. Utilitatea clinică a Ig iv a fost intens studiată în ultimii ani în sindroamele de imunodeficiență primare, precum și în numeroase stări clinice ca procese infecțioase (sepsis, parvovirus B19, HIV), boli neurologice (scleroza multiplă poliradiculoneuropatia inflamatorie cronică demielinizantă, sindromul Guillain-Barré, miastenia gravis), alte boli autoimune sistemice (dermatomiozită, polimiozită, lupus eritematos systemic, vasculita cu ANCA prezent, sindromul Sjögren, sclerodermie, purpura Henoch-Schonlein, boala Behçet, sindromul antifosfolipidic, poliarterita reumatismală, etc.). Mecanismul de acțiune al Ig iv este complex și diferă de la o boală la alta sau de la un pacient la altul. Ig iv sunt de obicei tolerate bine.

**Cuvinte cheie:** imunoglobuline cu administrare iv, mecanisme, boli autoimune

#### ABSTRACT

Intravenous immunoglobulins (IVIg) are highly purified gammaglobulin preparations made from pooled human plasma from 3.000 to 10.000 healthy blood donors. IVIg generally contains more than 95% unmodified IgG. The clinical utility of IVIg has been enlarged during the last years from the primary immunodeficiency syndromes to a wide variety of clinical conditions, such as infectious processes (i.e., sepsis, parvovirus B19, or HIV infection), neuroimmunological diseases (i.e., multiple sclerosis, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, Guillain-Barré syndrome, or myasthenia gravis, and in different systemic autoimmune diseases (i.e., dermatomyositis, polymyositis, systemic lupus erythematosus, ANCA vasculitis, Sjogren syndrome, systemic sclerosis, Henoch-Schönlein purpura, Behçet's disease, antiphospholipid syndrome, rheumatoid arthritis, etc). The mechanism of action of IVIg is complex and may differ between diseases and even between patients. IVIg is usually well tolerated.

**Key words:** intravenous immunoglobulin, IVIg, immunomodulating agents

Imunoglobulinele administrate i.v. cresc homeostazia imună prin modularea expresiei și funcției receptorilor Fc, activarea complementului și producerea de citokine, producerea de anticorpi anti-idiotip și activarea funcțiilor efectoare ale celulelor T și B.

Ig iv sunt imunoglobuline, în principal izotip IgG. Mecanismele de acțiune cuprind: reglarea

rețelei idiotipice, creșterea activității de supresor, blocarea receptorului Fc, reglarea complementului, reglarea celulelor T, modularea rețelei idiotipice ce este implicată atât în patogenia cât și în tratamentul bolilor autoimune (1).

Indicațiile utilizării Ig iv cresc progresiv. Specificitatea crescută a terapiei cu Ig iv include variabile care se referă atât la pacient (manifestări

Adresă de corespondență:

Șef Lucr. Dr. Inimioara Mihaela Cojocaru, Spitalul Clinic Colentina, Str. Ștefan cel Mare, Nr. 19-21, București

clinice, parametrii de laborator, răspunsul la alte modalități terapeutice) cât și la caracteristici legate de medicament precum concentrația de idiotipi (2).

Terapia cu imunoglobuline cu administrare i.v. s-a folosit pentru prima dată la pacienți cu variate stări de imunodeficiențe. Utilizarea clinică a Ig iv s-a lărgit în ultimul timp la o varietate de afecțiuni ca procese infecțioase (sepsis, infecția cu parvovirus B19, infecția cu HIV) și boli autoimune ca polimiozita/dermatomiozita, sindromul Guillain-Barré, purpura trombocitopenică imună, scleroza multiplă, miastenia gravis, etc. În prezent se studiază folosirea de Ig iv și rolul benefic în alte stări autoimune ca lupus eritematos sistemic, sindrom antifosfolipidic, vasculite autoimune, pemfigus vulgaris, boala Kawasaki, polineuropatii demielinizante inflamatorii, neuropatia motorie multifocală, miopatii inflamatorii, miastenia gravis, sindromul Lambert-Eaton, anemia hemolitică autoimună, precum și în aplazia medulară, anemia aplazică, sindromul Evans, etc. (3,4).

Terapia cu Ig iv se aplică de aproape 30 de ani, totuși mecanismele de acțiune nu sunt cunoscute în întregime. Mecanismul de acțiune al Ig iv este complex. Efectul benefic al Ig iv în afecțiunile autoimune mediate de autoanticorpi se bazează pe catabolismul accelerat al imunoglobulinelor care duce la reducerea titrurilor de autoanticorpi cu rol în patogenia bolilor autoimune sau complexelor imune. Ig iv blochează receptorii Fc pe fagocite, inhibă formarea depozitelor de complement, modulează producerea de citokine, neutralizează autoanticorpii circulanți prin anticorpii anti-idiotip, reduce producerea de autoanticorpi prin anticorpii anti-idiotip care interacționează cu celulele B (5-7).

Imunoglobulinele pot fi administrate pe diferite căi (intramusculară, subcutanată, sau intravenoasă) și prezintă timpul de înjumătățire de 21-30 de zile. Dozele convenționale sunt 0,4 g/kg/zi timp de 5 zile sau 1g/kg/zi timp de 2 zile, o dată pe lună (curele se repetă). Efectele adverse moderate și autolimitate pot să apară la 5-10% dintre pacienți și cuprind: cefalee, grețuri, vărsături, febră, rash, hipertensiune sau hipotensiune, mialgii, tahicardie. Reacții anafilactice severe pot să apară la pacienți cu deficiență de IgA (indicat screening-ul pentru anticorpi anti-IgA). La acest gen de pacienți se recomandă folosirea de Ig iv fără IgA (4). La unii dintre pacienți s-au descris fenomene tromboembolice după Ig iv: infarct miocardic, embolie pulmonară, accidente cerebrovasculare, tromboză de sinus transvers. S-a semnalat insuficiența renală acută după terapia cu Ig iv, care este mult mai

frecventă la pacienții cu afectarea renală preexistentă. Clearance-ul Ig depinde de concentrația în plasmă. La concentrații scăzute timpul de înjumătățire este de aproximativ 10 ori mai lung decât la concentrații crescute.

Preparatele Ig iv conțin anticorpi anti-idiotip. Activitatea anti-idiotip față de anti-DNA cât și față de anticorpii anti-cardiolipinici constă în ameliorarea sindromului antifosfolipidic și revenirea titrului anticorpilor la valorile de referință. Inversarea balanței idiotip-anti-idiotip este urmată de ameliorarea clinică. Preparatele Ig iv conțin IgG policlonal. Specificitatea terapiei cu Ig iv este crescută. Preparatele Ig iv conțin o concentrație crescută de anti-idiotip față de idiotipul patogen. Pacienți care prezintă aceeași boală prezintă idiotipi patogenici diferiți. În viitor, imunoterapia cu Ig iv va putea fi specifică pacientului cu prepararea unui cocktail de Ig iv îmbogățite cu anti-idiotipi față de aceeași idiotipi găsiți în plasma fiecărui pacient (8-11).

## TERAPIA CU IG IV ÎN DERMATOMIOZITĂ ȘI POLIMIOZITĂ

Cele trei forme majore de miopatii inflamatorii mediate imun sunt dermatomiozita, polimiozita și miozita cu incluzii. S-a descris ameliorare a simptomatologiei în dermatomiozită la peste 70% dintre pacienți după Ig iv 2 g/kg/lună timp de 3 luni. Biopsia musculară a indicat după tratament creșterea diametrului fibrelor musculare, absența depunerilor de complement la nivelul capilarelor, diminuarea expresiei moleculelor de adeziune intracelulară și a antigenelor HLA. La pacienții cu polimiozită, răspunsul la terapia cu Ig iv este mai bun la cei cu durata bolii mai scurtă și cu nivelul enzimelor mai crescut. Rezultatele tratamentului în miozită sunt controversate. Probabil lipsa de eficiență a Ig iv este datorită faptului că depozitele de amiloid în fibrele musculare predomină comparativ cu procesul inflamator (9).

## TERAPIA CU IG IV ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

În LES, terapia cu Ig iv duce la scăderea titrurilor anticorpilor anti-dsDNA, creșterea complementului C3 și C4, creșterea activității hemolitice a complementului, și nu modifică titrul anticorpilor anti-nucleari, anticorpilor anti-RNP, -Sm și -SS-A/SS-B. S-a observat că pacienții cu artrită, febră, trombocitopenie, lupus neuropsihiatric au prezentat un răspuns mai bun la Ig iv (9).

**TABELUL 1.** Manifestări clinice ale LES care se ameliorează după administrarea de Ig iv (Levy Y et al, 1999)

**Anemia hemolitică autoimună**

Trombocitopenia  
Pancitopenia  
Lupusul neuropsihic  
Pericardita  
Aplazia eritocitară pură  
Nefrita  
Pneumonita  
Insuficiența renală

**Poliradiculoneuropatia**

Encefalita

**Șocul cardiogen**

Inhibarea factorul VIII  
Mielofibroza  
Psihoza  
Revărsatul pleural  
Disfuncția miocardului

Administrarea de Ig iv la bolnavii cu nefrită lupică a dus la scăderea proteinuriei, și creatininei serice, creșterea C3 și C4 în ser; creșterea activității hemolitice CH50; scăderea depozitelor glomerulare de IgG (la biopsie). A răspuns parțial la tratamentul cu Ig iv nefrita lupică clasa IV și V (9).

### TERAPIA CU IG IV ÎN SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC

Manifestările clinice principale ale APS sunt tromboza arterială, tromboza venoasă, trombocitopenia, avorturile repetate. S-a observat că femeile cu APS care au primit Ig iv au născut copii sănătoși. Terapia cu Ig iv s-a asociat cu scăderea titrului IgG aCL și IgM aCL (9).

### TERAPIA CU IG IV ÎN VASCULITELE AUTOIMUNE

Pacienți cu granulomatoză Wegener, vasculită Churg-Strauss, poliangiită microscopică, vasculită reumatoidă, livedo și alte vasculite sistemice au prezentat evoluție clinică bună după administrarea de Ig iv. S-a raportat evoluție favorabilă în poliarterita nodoasă asociată cu parvovirus B19, nefropatia IgA, purpura Henoch-Schonlein. În vasculita sistemică asociată cu anticorpi anticitoplasmă polimorfonuclear neutrofil (ANCA) răspunsul benefic a fost la aproximativ 50% dintre pacienți. Reducerea titrurilor ANCA este cauzată de supresia producerii de ANCA de către anticorpii anti-idiotip ANCA (9-11).

### TERAPIA CU IG IV ÎN ALTE BOLI AUTOIMUNE

Beneficiul aparent în poliartrita reumatoidă este temporar. Se poate folosi Ig iv în sclerodermie ca tratament alternativ. S-a observat ameliorarea scorului Rodnan total, nemodificarea titrurilor anticorpilor PM-Scl după 6 luni de terapie. Datele publicate în legătură cu terapia cu Ig iv în sindromul Sjögren sunt sporadice (9).

**În concluzie**, Ig iv este un agent imunomodulator folosit în tratamentul unor boli autoimune. Ig iv este un produs heterogen, administrarea i.v de imunoglobuline umane normale poate să amelioreze tabloul clinic în unele dintre bolile autoimune (boala Kawasaki, dermatomiozită, manifestările hematologice din LES, vasculită), reduce treptat și moderat (20-40%) titrurile de autoanticorpi pe durată lungă prin clearance-ul IgG accelerat, precum și prin neutralizarea directă. Efectul Ig iv se bazează pe prezența anticorpilor anti-idiotip.

### BIBLIOGRAFIE

1. Spellberg B, Yu Z, Lennon VA – Mechanisms of Intravenous ImmuneGlobulin Therapy. *N Engl J Med.* 1999; 341: 57-8.
2. De Grandmont MJ, Racine C, Roy A, et al – Intravenous immunoglobulins induce the in vitro differentiation of human B lymphocytes and the secretion of IgG. *Blood.* 2003; 101(8): 3065-73.
3. Schuval SJ – Treatment of antibody deficiency syndromes. *Pediatrics Rev.* 2000; 21(10): 358-9.
4. Ballou M – Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109(4): 581-91.
5. Yu Z, Lennon VA – Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *N Engl J Med.* 1999; 340: 227-8
6. Bleeker WK, Teeling JL, Hack CE – Accelerated autoantibody clearance by intravenous immunoglobulin therapy: studies in experimental models to determine the magnitude and time course of the effect. *Blood* 2001; 98: 3136-42.
7. Samuelson A, Towers TL, Ravetch JV – Anti-inflammatory activity of IVIg mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science.* 2001; 291: 484-6.
8. Feasby T, Banwell B, Benstead T, et al – Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev.* 2007; 21(2 Suppl 1): S57-S107.
9. Levy Y, Sherer Y, George J, et al – Serologic and clinical response to treatment of systemic vasculitis and associated autoimmune diseases with intravenous immunoglobulin. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999; 119: 231-8.
10. Danieli MG, Cappelli M, Malcangi G, et al – Long term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1649-54.
11. Takahashi Y, Takata T, Hoshino M, et al – Benefit of IVIg for long-standing ataxic sensory neuropathy with Sjögren's syndrome. *Neurology* 2003; 60: 503-5.