



# Le immunoglobuline per via endovenosa nel trattamento delle neuropatie infantili

Marzia Duse  
Alberto Spalice  
Gabriella Giancane  
Lucia Leonardi  
Serena Caggiano  
Camilla Celani

Dipartimento di Pediatria  
Università Sapienza,  
Roma  
marzia.duse@gmail.com

Agli inizi degli anni '80, l'avvento dei preparati di immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) nella la terapia sostitutiva delle ipo-agammaglobulinemie, ha radicalmente cambiato la prognosi dei pazienti con immunodeficienze umorali<sup>1</sup>. Fino ad allora infatti erano utilizzabili solo preparati per via intramuscolare, con importanti limitazioni legate ai volumi di liquido iniettabili per questa via e la sostituzione degli anticorpi carenti era perciò poco soddisfacente. La disponibilità delle IVIG (quindi la possibilità di somministrare grandi volumi = quantità di IgG) non solo ha consentito la completa sostituzione dei difetti anticorpali, ma ha anche aperto la strada ad altri impieghi sfruttandone le attività immunomodulanti e antinfiammatorie prima sconosciute e rivelatesi in modo del tutto occasionale. Fu Imbach che casualmente osservò in un paziente con difetto anticorpale e piastrinopenia non solo la normalizzazione delle IgG, ma anche del numero di piastrine, in corso di terapia con IVIG e intraprese il primo studio con IVIG in pazienti con porpora trombocitopenia idiopatica, dimostrandone una eccellente efficacia<sup>2</sup>. Da allora i campi applicativi si sono estesi a tutte quelle malattie autoimmuni e infiammatorie per le quali i risultati della terapia classica erano insoddisfacenti e si è focalizzata l'attenzione sui meccanismi attraverso cui le IVIG esercitano la loro azione antinfiammatoria e immunomodulante.

Si può dire che ad oggi pressoché tutte le malattie autoimmuni – e le malattie neuromuscolari in particolare per le loro caratteristiche invalidanti ed evolutive – sono state oggetto di tentativi terapeutici con IVIG. I risultati non sono stati sempre incoraggianti e, in considerazione dell'alto costo dei preparati, si è sentita e si sente l'esigenza di porre ordine e di rivedere criticamente tutta la letteratura sull'argomento per dare indicazioni più precise, in accordo ai criteri EBM, sull'impiego di tali preparati.

Ormai sono numerose le indicazioni e le *consensus* redatte sia da Neurologi che da Immunologi; a queste si aggiungono le direttive ufficiali, emanate dagli organi di controllo statali (FDA, WHO, AIFA) che ne approvano le indicazioni per alcune malattie e ne coprono il costo a carico dei sistemi sanitari nazionali. Tuttavia la approvazione riguarda un numero estremamente esiguo di patologie e tuttora le IVIG vengono spesso utilizzate *off label*.

Il problema della validazione della terapia è per lo più legato alla difficoltà di avere casistiche numerose e protocolli rigorosi; inoltre le IVIG sono state spesso impiegate come terapia eroica o in modo episodico,

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto all'argomento trattato nell'articolo.

con risultati clinicamente modesti che però non hanno scoraggiato medici e pazienti a fronte della gravità dei quadri clinici e della drammaticità della evoluzione invalidante delle patologie trattate. Da qui la decisione di dare indicazioni non solo per le malattie che meglio rispondono al trattamento e che sono riconosciute dal SSN, ma anche indicazioni per l'uso *off label*, indicandone il razionale, le esperienze maturate e le probabilità che il trattamento abbia successo. Per questo la efficacia viene graduata in: certa, probabile, possibile, improbabile. Su questi dati, ogni Pediatra dovrà maturare poi caso per caso la decisione di utilizzare o meno le IVIG.

### MECCANISMO D'AZIONE

Le IVIG hanno una miriade di interazioni con diversi protagonisti della risposta immune e la loro attività spazia dalla neutralizzazione di antigeni estranei alla saturazione dei recettori Fc, alla immunomodulazione<sup>3</sup>.

Come le immunoglobuline naturali, le IVIG possono legarsi ai fattori del complemento e prevenire danni tissutali (come è stato dimostrato nella dermatomiosite) o modulare la attività dei linfociti CD8+ e CD4+, per interazione con numerose molecole di superficie. Inoltre nelle preparazioni di IVIG sono contenuti numerosi anticorpi anti idiotipo che potrebbero regolare e inibire la attività dei B linfociti legandosi alle regioni Fab degli autoanticorpi circolanti, come dimostrato nella sindrome di Guillain-Barré (GBS) e nella polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante (CIDP). Alcune di queste attività appaiono essere dose-dipendenti, rafforzando l'ipotesi che le IgG infuse possano competere con il recet-

tore Fc delle APC (*Antigen Presenting Cell*), riducendo l'afflusso di cellule infiammatorie. Questo da un canto riduce il danno e dall'altro accelera il catabolismo e l'eliminazione di autoanticorpi con miglior controllo delle malattie autoimmuni<sup>4</sup>.

Infine le IVIG possono alterare il profilo citochinico, dal momento che contengono molti anticorpi diretti verso diverse citochine (Tab. I).

A dispetto di tutte queste acquisizioni, l'esatto meccanismo di azione delle IVIG è ancora controverso, in particolare non è chiaro quale meccanismo sia di volta in volta in gioco nelle diverse neuropatie, quale sia il suo rilievo biologico e se diverse attività contribuiscono sinergisticamente alla efficacia clinica.

### LE IVIG E LE NEUROPATIE

Il razionale dell'impiego delle IVIG poggia sul fatto che molte malattie neurologiche e neuromuscolari riconoscono una base autoimmune, accertata o ipotetica. Tuttavia i risultati clinici ottenuti non sono costanti e probabilmente questa variabilità è espressione della diversità nelle patogenesi di cui l'autoimmunità può essere importante momento causale o mero fenomeno di accompagnamento privo di rilievo clinico. In Tabella II sono elencate le malattie relativamente più frequenti che sono state oggetto di trattamento con IVIG e di queste si discuterà di quelle a preminente interesse pediatrico.

### EFFICACIA CERTA

In questo gruppo di malattie la efficacia delle IVIG è stata dimostrata con studi convincenti e rigorosi, molti dei quali anche rivisti criticamente da metanalisi. Tutte le patologie

#### TAB. I.

Attività immunomodulante delle IVIG (da Gelfand, 2001 3, mod.).

1. Modificazione delle sottopopolazioni linfocitarie
2. Inibizione della attivazione dei linfociti e citotossicità sulle cellule infiammatorie con alterazione nella produzione di citochine e nella espressione di marker di attivazione mediata da: <ol style="list-style-type: none"> <li>interazione diretta delle IVIG con proteine di superficie*</li> <li>legame diretto delle IVIG con citochine o altri mediatori solubili</li> </ol>
3. saturazione dei recettori Fcγ
4. induzione di recettori Fcγ ad attività inibitoria
5. interferenza con la via del complemento (immunità naturale)
6. interferenza con il network idiotipico

\*Le IVIG contengono anticorpi diretti contro CD4, CD5, T-cell receptor (regioni variabili e costanti della catena  $\gamma$ ), MHC di classe I e II, Fas (CD95), CD40, IL-1, IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 GM-CSF, IL-4 r

qui raggruppate sono indicazioni raccomandate da molte linee guida, con categoria di evidenza I e massima forza della raccomandazione (A) (Tab. II).

La **sindrome di Guillain-Barré (GBS)** è una polineuropatia infiammatoria demielinizante acuta del sistema nervoso periferico che si presenta con incidenza pari a 0,5-1,5 casi ogni 100.000 sotto i 18 anni, soprattutto nei maschi<sup>5</sup>. Nella maggior parte dei casi viene innescata da una infezione (sviati virus e batteri, in particolare *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) che esita (forse per mimesi molecolare tra patogeno e cellule nervose) in aggressione autoimmune nei confronti del sistema nervoso periferico<sup>6</sup>. La sintomatologia, caratterizzata da debolezza muscolare simmetrica agli arti inferiori con andamento ascendente, riduzione dei riflessi, disautonomia e coinvolgimento del sensorio, tende alla risoluzione nella maggior parte dei casi, ma nel 20% dei pazienti persiste difficoltà alla deambulazione a più di 6 mesi dall'esordio e il 5% va incontro a decesso per coinvolgimento della muscolatura respiratoria.

La indicazione all'impiego di IVIG è tra le poche riconosciute dalle agenzie nazionali e internazionali (FDA e AIFA) ed è sostenuta

da una mole importante di studi pediatrici. Tutte le revisioni critiche della letteratura fino ad ora pubblicate, comprese due Cochrane e una revisione sistematica del *Chalmers Research Institute* sono arrivate alle medesime conclusioni e concordano nel considerare la SGB una neuropatia da trattare preferibilmente con IVIG<sup>7,8</sup>. Molti degli studi inclusi hanno confrontato la efficacia delle IVIG vs plasmateresi e non hanno evidenziato significative differenze tra le due in termini di miglioramento della disabilità a un mese di distanza, anche se vi sono sporadiche segnalazioni di una maggior efficacia delle IVIG rispetto alla plasmateresi: Martinez et al. ad esempio segnalano un miglioramento significativamente superiore nei soggetti con disabilità di grado 1 dopo un mese di terapia con IVIG<sup>9</sup>. Inoltre le IVIG sono più facilmente disponibili rispetto alla plasmateresi ed hanno un minor numero di effetti collaterali.

In altri studi di confronto la associazione di plasmateresi e IVIG non apporta ulteriori vantaggi rispetto alle sole IVIG<sup>10</sup>, mentre sia le IVIG che la plasmateresi risultano nettamente più efficaci rispetto al trattamento con steroidi<sup>11</sup>.

Quanto allo schema terapeutico, un solo studio valuta due schemi: IVIG a 0,4 g/kg/die per 3 vs. 6 giorni e non ravvisa alcuna differenza in termini di velocità e portata del miglioramento clinico<sup>8</sup>. Mancano studi condotti specificamente a dimostrare se le IVIG debbano essere somministrate anche nei casi più lievi o nelle varianti di GBS, come la sindrome di Fisher, e l'impiego delle IVIG in questi casi è ancora controverso.

Si può quindi concludere che l'impiego delle IVIG nella GBS è fortemente raccomandato come trattamento di prima scelta nella GBS, supportato da consistenti evidenze di letteratura che ne dimostrano la assoluta comparabilità, se non superiorità rispetto alla plasmateresi, comunque più indaginosa e invasiva (Tab. II). Il trattamento deve essere iniziato entro 2 settimane dall'esordio dei sintomi nei pazienti: 1. con sintomi di gravità di grado  $\geq 3$  (capaci di camminare con appoggio); 2. con sintomi di gravità  $< 3$ , in cui si osserva una tendenza al peggioramento; 3. con recidive

Più discutibile, ma da alcuni autori approvato, è l'impiego nelle varianti cliniche di GBS (ad es. Miller-Fisher)<sup>12</sup>.

TAB. II.

Impiego delle IVIG nelle malattie neurologiche (da Orange et al., 2006<sup>4</sup>, mod.),

Efficacia	Malattia
Certa	Sindrome di Guillain-Barré Polineuropatia demielinizante infiammatoria cronica Neuropatia Motoria Multifocale
Probabile	* Sindrome miastenia di Lambert Eaton (LEMS) * Neuropatia paraprotidemica (IgM) Miastenia Gravis Stiff-person syndrome
Possibile	Encefalomielite Acuta Disseminata (ADEM) Sclerosi Multipla Epilessia intrattabile Sindrome di Rasmussen
Improbabile	Autismo Adrenoleucodistrofia * Sclerosi Laterale Amiotrofica

\* POEMS (sindrome con polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gammopatia monoclonale, e alterazioni cutanee)

\* neuropatie dell'età adulta

PANDAS

Quanto allo schema posologico, è stato ormai pienamente adottato quello proposto da Korinthenberg et al. che prevede infusioni di IVIG per un totale di 2 g/kg in 2 giorni<sup>13</sup>. Con questo schema i bambini trattati sono migliorati molto più rapidamente dei controlli (4,5 vs. 30 giorni,  $p = 0,001$ ) e a un mese avevano un minimo score di invalidità (1 vs. 2,  $p = 0,025$ ). Si è a lungo discussa la opportunità di ripetere le IVIG a distanza, per consolidare il successo terapeutico, ma è ormai appurato che la infusione aggiuntiva è del tutto inutile -e inutilmente costosa- e può essere tentata solo nei soggetti che non migliorano o peggiorano dopo 7-10 giorni dalla prima infusione<sup>14</sup>.

Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP): si tratta di una polineuropatia acquisita a probabile patogenesi autoimmune, caratterizzata da debolezza muscolare simmetrica prossimale e distale e alterazione sensoriale alle estremità, ad andamento cronicamente progressivo, altalenante o recidivante, che si sviluppa lentamente in mesi e si associa a ipo- o areflessia dei quattro arti<sup>15,16</sup>. È considerata a tutti gli effetti la controparte cronica della sindrome di Guillain-Barré ed è piuttosto rara in età pediatrica, con una prevalenza di 0,48 casi su 100.000, la maggior parte ad esordio sotto i 10 anni<sup>5,17</sup>.

Mancano in letteratura riferimenti specifici per l'età pediatrica e tutti gli studi sulla efficacia delle IVIG nella terapia della CIDP sono stati effettuati su popolazione mista adulti-bambini. Lo studio più corposo e importante è stato recentemente pubblicato dal gruppo di studio internazionale ICE (*IVIG CIDP Efficacy trial*) che ha studiato l'efficacia delle IVIG (1g ogni 3 settimane) *versus* placebo in 117 pazienti, valutati a distanza di 6 e 12 mesi con la scala INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause And Treatment*)<sup>18</sup>. Lo studio ha evidenziato un miglioramento di quasi il 50% dei pazienti trattati con IVIG rispetto al placebo, con un aumento significativo della velocità di risposta a 24 settimane di trattamento ( $p = 0,0002$ ) che si manteneva anche a un anno, confermando per la prima volta il mantenimento della efficacia anche a lungo termine.

Le IVIG infine hanno dimostrato in tutti gli studi di confronto una efficacia sovrapponibile a quella di altri protocolli farmacologici (corticosteroidi, plasmaferesi o immunosoppressori)

spesso più costosi, difficili da attuare e con maggiori effetti avversi<sup>19,20</sup>.

Lo schema posologico ricalca quello classico (2 g/kg in 2-5 giorni) e si è dimostrato efficace nel 50-88% dei casi pediatrici, anche se nella CIDP (a differenza della GBS) si presenta spesso la necessità di ripetere il trattamento a intervalli variabili per mantenere il miglioramento clinico<sup>12,21</sup>. Nei pazienti refrattari alla terapia con immunosoppressori e IVIG, è stata segnalata una buona risposta clinica al trattamento combinato di plasmaferesi seguita dalla infusione di IVIG<sup>4</sup>. Recentemente, è stata tentata la somministrazione di immunoglobuline per via sottocutanea con successo: il trattamento è stato ben tollerato, si è dimostrato efficace e con costi più contenuti<sup>22,23</sup>. Tutta questa mole di dati è stata recepita dalle agenzie (FDA, AIFA) che hanno autorizzato l'impiego delle IVIG nella CIDP e la rimborsabilità della spesa.

Rimane ancora controversa la opportunità di proseguire il trattamento per mesi, per lo meno come monoterapia. La terapia a lungo termine deve essere modulata con impiego associato di immunosoppressori in un approccio sistematico che prevede le IVIG solo nei pazienti che peggiorano chiaramente in rapporto alla sospensione delle immunoglobuline. In questi casi la terapia di mantenimento con IVIG deve essere condotta alla dose minima efficace, senza mai superare i 2 g/kg per ciclo<sup>24</sup>.

*Neuropatia motoria multifocale (MMN)*: è una malattia demielinizzante cronica, a sospetta patogenesi autoimmune, che interessa selettivamente l'innervazione motoria, provocando un deficit di forza lentamente progressivo frequentemente localizzato nella porzione distale degli arti superiori. Predilige l'età adulta, ma non mancano casi pediatrici: la frequenza si aggira su circa 2 casi su 100.000 nella popolazione generale. Curiosamente la terapia con plasmaferesi o corticosteroidi può peggiorare le condizioni cliniche dei pazienti, mentre l'impiego delle IVIG si è dimostrato altamente efficace. Una revisione sistematica Cochrane sintetizza i risultati di 4 studi randomizzati che hanno confrontato la efficacia delle IVIG *versus* placebo, osservando un significativo miglioramento della forza muscolare nei pazienti con blocco di conduzione neuromuscolare (RR: 11,00, 95% CI, 2,86-

42,25;  $P = 0,0005$ )<sup>25</sup>. Le IVIG non modificano invece il numero di pazienti con disabilità e non risolvono il blocco, mentre -come peraltro atteso- si correlano a una significativa maggiore frequenza di eventi avversi rispetto al gruppo placebo<sup>26-28</sup>. La terapia produce un effetto clinico variabile da paziente a paziente e non vi sono marker predittivi di efficacia, per cui il trattamento deve essere iniziato in tutti e proseguito solo nei pazienti responsivi, con una frequenza adattata alla risposta clinica, per evitare la degenerazione assonale. Le linee guida della *European Federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society* del 2006 raccolgono questi risultati e raccomandano l'impiego delle IVIG come primo tentativo terapeutico di attacco nella MMN al dosaggio classico di 2 g/kg in 2-5 giorni. Se la terapia è efficace, le infusioni vanno mantenute anche a medio-lungo termine, con una frequenza personalizzata sulla base della risposta del singolo paziente, alla dose ridotta di 1 g/kg - se ogni 2-4 settimane - o piena di 2 g/kg - se ogni 4-8 settimane -<sup>12,24</sup>. Sono stati proposti altri schemi posologici alternativi, con progressivo incremento delle dosi di IVIG, che hanno tuttavia prodotto i medesimi risultati, con aumento parallelo degli eventi avversi<sup>29</sup>. A giudizio del medico potranno essere associati farmaci immunosoppressori nei casi che richiedono alte dosi di IGIV a intervalli di tempo ravvicinati<sup>30</sup>.

## EFFICACIA PROBABILE

In questo raggruppamento (Tab. II) entrano le neuropatie per le quali esistono dimostrazioni convincenti di efficacia delle immunoglobuline, ma in cui la indicazione è meno stringente. Per questi motivi, in queste patologie l'impiego delle IVIG non ha ancora ottenuto l'approvazione da parte delle agenzie sanitarie ed è *off label*.

La miastenia *gravis* (MG) è una malattia del sistema nervoso periferico su base autoimmune, in particolare sostenuta dalla produzione di autoanticorpi IgG verso determinanti antigenici della sub-unità del recettore per l'acetilcolina (AChR) con conseguente danno a livello della giunzione neuromuscolare. La MG predilige il giovane adulto (< 40 anni) e il sesso femminile e la prevalenza nella popolazione generale è pari a 7 su 1.000.000. Tuttavia non risparmia i bambini: nel 10-20% dei casi esordisce in età pediatrica, in gene-

re dopo il primo anno di vita. L'insorgenza della MG è spesso riconducibile a banali episodi febbrili e i primi segni sono caratteristicamente ptosi palpebrale monolaterale o bilaterale e /o diplopia. Debolezza muscolare generalizzata e facile stancabilità possono comparire in ogni fase della malattia e causare sintomi diversi a seconda dei gruppi muscolari colpiti come difficoltà nella masticazione, nella deglutizione, nella fonazione e difficoltà respiratorie di grado variabile. Il 20-40% dei pazienti presenta alterazioni associate del timo, iperplasia timica o timoma. Solo in casi eccezionali la MG ha un esordio fulminante con paralisi flaccida a carico dei muscoli scheletrici associata a paralisi bulbare acuta. La maggior parte dei pazienti presenta alti titoli di autoanticorpi diretti contro il recettore dell'acetilcolina (AChR) o della tirosinkinasi muscolare, ma non vi è correlazione tra titolo autoanticorpale e gravità delle manifestazioni cliniche.

Il decorso della MG è variabile e fluttuante, con alternanza di fasi di miglioramento e di peggioramento, ma ogni episodio febbrile o situazione di stress può scatenare una crisi miastenica. Il trattamento prevede diverse opzioni, dalla timectomia o la plasmafèresi all'impiego di farmaci, utilizzati singolarmente o in associazione quali gli anticolinesterasici, il cortisone, le immunoglobuline e gli immunosoppressori.

Sia la plasmafèresi che le IVIG si sono dimostrate efficaci nel ridurre la debolezza muscolare, soprattutto nei pazienti più gravemente compromessi, rispetto al placebo, come dimostrato da una revisione sistematica Cochrane dei trial controllati apparsi in letteratura, anche se il beneficio è transitorio<sup>31</sup>. Gli studi di confronto tra plasmafèresi e IVIG o tra diverse dosi di IVIG (in infusione unica di 1-2 g/kg o in dose doppia, ripetuta per due giorni successivi) hanno dimostrato in tutti i casi efficacia comparabile, per tutti e due sempre superiore al placebo<sup>32,33</sup>.

Sulla base dei dati EBM, si è dunque arrivati alla conclusione che le IVIG sono efficaci nel rapido controllo dei sintomi e trovano pertanto indicazione nel trattamento delle crisi miasteniche o nelle ricadute gravi e pericolose per la vita (l'intervento deve essere tempestivo), al dosaggio standard di 2g/kg in 2-5 giorni: Al contrario le IVIG non trovano al momento indicazione nella terapia di



mantenimento della miastenia cronica per la quale è preferibile ricorrere alle altre opzioni terapeutiche.

*Stiff person syndrome*: è una rarissima malattia neurologica caratterizzata da spasmi muscolari e rigidità. In oltre la metà dei casi è documentabile la presenza di autoanticorpi (GAD56) e frequentemente si associa ad altre manifestazioni autoimmuni, quale il diabete mellito. Un solo studio ha tentato il trattamento con IVIG in 16 pazienti e in 11 migliora significativamente la rigidità, con una efficacia che viene persa nell'arco di 6-12 mesi<sup>34</sup>. Se ne conclude che le IVIG hanno una indicazione di seconda linea, quando la terapia tradizionale con valproato, diazepam e baclofene non ottiene risultati soddisfacenti. Efficacia possibile

In questo raggruppamento vengono considerate le patologie per le quali vi sono scarse prove di efficacia, spesso controverse. In questi casi è fondamentale costruire studi clinici prospettici con metodologia rigorosa per avere indicazioni più precise in futuro

*L'encefalomielite acuta disseminata (ADEM)* è una malattia infiammatoria multifocale del SNC, ad esordio brusco ed evoluzione rapida, ma generalmente benigna, che insorge in genere tra 5 e 8 anni con lieve prevalenza del sesso maschile. A patogenesi autoimmune, probabilmente su innesco da parte di agenti virali, esordisce con febbre, cefalea, vomito e sintomi neurologici quali convulsioni, emiparesi acuta, sonnolenza, paralisi dei nervi cranici (III, VI, VII), atassia, neurite ottica bilaterale e parestesie. La RM cerebrale mette in evidenza aree di infiammazione, edema ed ampie lesioni di demielinizzazione diffuse soprattutto in sede lobare sottocorticale. La sintomatologia si risolve nella maggior parte dei casi nell'arco di giorni o settimane, ma possono residuare esiti quali crisi epilettiche, deficit motori o riduzione dell'acuità visiva. Raramente si possono osservare ricadute recidivanti (forma multifasica), più resistenti al trattamento che la assimilano a - e pongono problemi di diagnosi differenziale con - la sclerosi multipla<sup>24</sup>.

Le IVIG sono state impiegate occasionalmente e in modo non sistematico in associazione allo steroide: non esiste un vero e proprio schema di trattamento e non ci sono studi di confronto rispetto alla terapia tradizionale<sup>35</sup>. Tuttavia, a dispetto degli studi molto limitati

(attualmente in letteratura risultano trattati 25 bambini), la efficacia è stata documentata nel 70% dei casi e la terapia con IVIG (alla dose di 1-2 g/kg in 2-5 gg) viene raccomandata come seconda scelta, da riservare ai pazienti che non rispondono agli steroidi o per i quali esistono controindicazioni formali alla terapia steroidea<sup>24</sup>.

*La sclerosi multipla (SM)* è una malattia demielinizzante cronica del SNC e viene considerata il prototipo delle leucoencefalopatie infiammatorie su base autoimmune, anche se la patogenesi non è ancora del tutto chiarita. Si ipotizza che venga innescata da un agente virale, non ancora identificato in soggetti geneticamente predisposti (HLA A3-DR2-DR4) ed è caratterizzata da diffuse aree di demielinizzazione (placche) non vasculitiche della sostanza bianca di encefalo e midollo spinale (soprattutto corpo calloso, nervi ottici, tronco cerebrale). È frequente tra giovani adulti (età media 20-40 anni) fascia di età in cui è la causa più frequente di disabilità (1:500) e raramente -meno del 1% dei casi- esordisce sotto i 10 anni di vita. Tuttavia il dato pediatrico di prevalenza è probabilmente sottostimato a causa delle difficoltà di operare una diagnosi differenziale rispetto ad altri disordini neurologici tipici di questa fascia di età che hanno sintomi e segni sovrapponibili. La malattia esordisce con un quadro polimorfo ed eterogeneo: neurite ottica, mielite trasversa, atassia cerebellare, disturbi sensitivi (parestesie e disestesie), disturbi motori (ipostenia), disturbi sfinterici, crisi convulsive e sindrome vestibolare, che si ripresentano periodicamente e esprimono uno stato di sofferenza focale del SNC. Inizialmente gli episodi tendono alla risoluzione spontanea, ma col tempo, nell'arco di 10-20 anni, diventano irreversibili. Più raramente il deterioramento neurologico è iniziale e costante ed evolve in modo inesorabile, lento e progressivo (forma progressiva, primaria o secondaria); eccezionale è infine la forma acuta (di Marburg) a prognosi infausta che assume andamento rapidamente progressivo e conduce all'*exitus* nell'arco di pochi mesi. L'esordio in età pediatrica della SM comporta una prognosi migliore rispetto all'età adulta, ma l'*outcome* a lungo termine è comunque sfavorevole e direttamente proporzionale al numero di episodi demielinizzanti.

A fronte di questi quadri drammatici le IVIG

sono state impiegate in molti casi sporadici e in numerosi *trial* controllati per le diverse forme di SM, con risultati incoraggianti (36). Una metanalisi pubblicata nel 2003 sulla efficacia delle IVIG nei diversi *item* della SM, conclude che l'impiego delle IVIG si associa a una riduzione delle ricadute, un miglioramento della scala di disabilità e un aumento della proporzione di pazienti migliorati nei gruppi trattati rispetto al placebo ( $p < 0,001$ )<sup>37</sup>. Tuttavia questi risultati non sono stati replicati in successivi studi controllati e sono stati francamente deludenti nelle forme progressive per le quali si sono tentate con miglior successo altre terapie, dall'impiego di immunomodulanti biologici fino al trapianto di cellule staminali<sup>38</sup>.

La SM come indicazione all'impiego di IVIG rimane pertanto controversa, in attesa di studi che comparino la efficacia delle IVIG *versus* terapie *standard* e ne stabiliscano la posologia ottimale.

Tuttavia gli esperti concordano nel considerare le IVIG come una possibile opzione nel trattamento delle forme di SM ricorrenti-remittententi resistenti al trattamento farmacologica o nelle donne gestanti e madri nutrici per le quali appare il trattamento con minor effetti collaterali<sup>24</sup>. La dose consigliata è di 1 g/kg/mese, preceduta o meno da una terapia di induzione con 0,4 g/kg per 5 gg. Le IVIG invece non trovano indicazione nelle forme di SM progressiva, ad eccezione di quelle che si manifestano con neuromielite ottica in cui sono stati isolati autoanticorpi e in cui le IVIG possono trovare indicazione di seconda linea, nelle forme refrattarie alla terapia classica<sup>39</sup>.

*Epilessia Intrattabile (o farmacoresistente) dell'infanzia*: si tratta di una definizione operativa e comprende le forme di West, Lennox Gastaut e la encefalopatia mioclonica, resistenti al trattamento con tutti i farmaci antiepilettici per almeno 2 anni. Nel 1986 viene pubblicata la prima serie di 12 pazienti, molti dei quali presentano difetti immunologici minori, soprattutto deficit selettivo di IgA e deficit di IgG2 trattati con IVIG<sup>40</sup>. In oltre 1/3 dei casi si assiste a una drammatica riduzione del numero delle crisi tale da consentire loro una pressoché normale vita di relazione. Il trattamento con IVIG viene condotto alla dose di 400mg/kg/mese in aggiunta alla terapia classica e mantenuto a lungo termine.

Lo stesso gruppo conferma i risultati qualche anno più tardi in un altro studio allargato, sempre in aperto<sup>41</sup>, e analoghi risultati vengono ottenuti in uno studio in doppio cieco che applica uno schema posologico di 100-400 mg/kg per 4 giorni seguito da infusioni alla seconda, terza e sesta settimana per sei mesi. Oltre il 50% dei 40 pazienti trattati presenta una drammatica riduzione del numero delle crisi (più che dimezzate a differenza che nel gruppo placebo), mentre nelle forme secondarie o lesionali la terapia con IVIG si conferma inefficace<sup>42</sup>.

Tuttavia, la terapia con IVIG ha un beneficio parziale ed effimero, legato all'emivita delle IgG infuse e il rapporto costi/benefici non è favorevole per cui, anche se parzialmente efficaci, non sono di fatto raccomandate nel trattamento della epilessia intrattabile dell'infanzia.

In una particolare forma di epilessia farmaco resistente, la *encefalopatia di Rasmussen*, le IVIG possono invece trovare una indicazione. Si tratta di una rara malattia caratterizzata dalla presenza in circolo di anticorpi anti Glu R3 che ne sostengono la patogenesi autoimmune. Esordisce nella prima decade di vita con gravi crisi epilettiche parziali seguite da emiparesi e deterioramento cognitivo progressivo associato a atrofia cerebrale unilaterale. I tentativi terapeutici, in analogia alle altre forme di epilessia da un beneficio significativo ma transitorio e l'unico trattamento in grado di ridurre la progressione della malattia rimane l'escissione chirurgica dell'emisfero colpito<sup>43</sup>.

Pertanto le IVIG possono costituire un'opzione terapeutica nei casi in cui si debba differire l'intervento chirurgico o nei rarissimi casi di interessamento di tutti e due gli emisferi cerebrali.

## EFFICACIA IMPROBABILE

In questo capitolo rientrano le malattie in cui il tentativo terapeutico con IVIG ha dato risultati negativi o molto modesti, per cui il loro impiego non viene raccomandato o non incontra il consenso unanime degli esperti.

*Autismo*: è un disturbo dello sviluppo caratterizzato da grave deficit sociale e comunicativo, da alterazioni comportamentali e spesso da ritardi nello sviluppo globale. Più comunemente si parla di 'disturbi dello spettro autistico', a sottolineare l'ampia variabili-

tà delle manifestazioni. L'incidenza è di circa 5 bambini ogni 10.000, con diagnosi posta solitamente tra 1 e 3 anni di vita. Nell'ambito dei bambini autistici è stato segnalata una discreta frequenza di soggetti con deficit di IgA e con storia familiare di malattie autoimmuni, per cui tra le altre è stata fatta l'ipotesi che l'autismo potesse riconoscere una matrice immunologica e su questa base è stata tentata la terapia con alte dosi di IVIG. I risultati sono stati globalmente deludenti: il trattamento con IVIG ha indotto apparentemente un modesto miglioramento in percentuali di casi variabili dallo 0% al 50%, a seconda degli studi <sup>44 45</sup>.

Una più attenta revisione dei lavori pubblicati inoltre ha documentato che il miglioramento segnalato nei casi di autismo trattati con IVIG poteva essere conseguente non già alle IVIG, ma piuttosto a varianti a prognosi migliore o a più efficaci terapie di supporto psichiatriche e comportamentali. Pertanto attualmente l'impiego delle IVIG non viene raccomandato nell'autismo <sup>24</sup>.

Le IVIG sono state utilizzate anche in altri disturbi comportamentali o neuropsichiatrici come nel PANDAS (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections*), per il quale esiste un solo studio che ha segnalato miglioramento dei parametri comportamentali dopo terapia con IVIG, ma non dei parametri neurologici <sup>46</sup>.

Anche se i risultati sono incoraggianti, la malattia in sé è ancora di incerta definizione e altri studi sono necessari per stabilire se le IVIG abbiano o meno efficacia.

Risultati meno entusiasmanti sono stati ottenuti nella *Adrenoleucodistrofia*, un disordine metabolico che causa demielinizzazione e degenerazione del SNC per accumulo di catene di acidi grassi abnormemente lunghe, rilevabili anche nel plasma. Esordisce nella prima decade di vita con progressivo declino delle funzioni cognitive, della motilità e delle funzioni neurosensoriali con sordità e cecità fino all'*exitus* che avviene generalmente nell'arco di pochi anni. L'impiego delle IVIG, in aggiunta alle norme dietetiche, è stata tentata nell'ipotesi – peraltro sconfessata <sup>47</sup> – che le IVIG potessero promuovere la mielinizzazione del SNC, ma l'unico studio che ha tentato la terapia in 12 pazienti ne ha osservato la totale inefficacia, per cui le IVIG non sono

assolutamente raccomandate in questa malattia <sup>48</sup>.

## SICUREZZA DEI PREPARATI

Le IVIG si possono ad oggi considerare preparati sicuri: il pericolo maggiormente paventato, ovvero la trasmissione di infezioni da agenti trasmissibili con il sangue e gli emoderivati, per il momento appare più teorico che reale. In anni di rischio infettivo per HIV, non un solo caso di trasmissione è stato mai segnalato con questi preparati, anche prima che si applicassero ulteriori procedimenti di sicurezza. L'emergenza HIV ha al contrario stimolato le agenzie e le case produttrici a adottare rigorose misure di purificazione atte a ridurre il rischio pur teorico di infezioni trasmissibili con gli emoderivati. Già il procedimento stesso di estrazione delle immunoglobuline dal sangue era relativamente sicuro: la frazione II di Chon viene ottenuta per frazionamento alcolico, che già di per sé ha una efficace azione di inattivazione virale. Ma a questo si è aggiunta una più rigorosa selezione dei donatori, per cui vengono esclusi tutti quelli con comportamenti o patologie a rischio; inoltre la frazione estratta dal sangue prelevato viene conservata per sei mesi prima della lavorazione finale, in modo da essere certi che il donatore si mantenga negativo agli esami virologici (sierologia e ricerca del genoma virale per HBV e HIV) anche nel secondo screening (eliminazione dei falsi negativi). Infine nella preparazione stessa dei prodotti finali di IVIG, sono stati introdotti ulteriori *step* di purificazione e inattivazione virale, che variano da casa a casa produttrice: il trattamento con solventi e detergenti, l'incubazione a basso pH, la pastorizzazione o la filtrazione e la nanofiltrazione.

La sicurezza tuttavia, nonostante queste importanti acquisizioni, non è totale: rimangono pur sempre aperti alcuni rischi, seppure straordinariamente remoti: nulla possiamo sapere riguardo a eventuali nuovi e sconosciuti virus eventualmente emergenti e resistenti agli attuali trattamenti e pochi dati abbiamo riguardo alla efficacia delle misure adottate nei confronti dei prioni. Sembra infatti che casi davvero rari ed eccezionali di malattia di Creutzfeldt-Jakob, siano stati segnalati anche in tempi relativamente recenti e collegati alla infusione di IVIG. Il rischio quindi, pur remoto, va attentamente valutato <sup>49</sup>.



## BIBLIOGRAFIA

- 1 Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, Lion-Boule A, Cunningham-Rundles S, O'Malley J, et al. *Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease*. *Ann Intern Med* 1984;101:435-9.
- 2 Imbach P, Wagner HP, Berchtold W. *Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in immune thrombocytopenic purpura in childhood*. *Lancet* 1985;2:464-8.
- 3 Gelfand EW. *Antibody-directed therapy: past, present, and future*. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S111-6.
- 4 Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, et al. *Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the AAAAI*. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: S525-53.
- 5 Rabie M, Nevo Y. *Childhood acute and chronic immune-mediated polyradiculoneuropathies*. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:209-18.
- 6 Gold R, Kieseier BC. *Therapy of immune neuropathies with intravenous immunoglobulins*. *J Neurol* 2006;253(S5):V59-63.
- 7 Hughes RA, Raphaël JC, Swan AV, Doorn PA. *Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome*. *Cochrane Database Syst Rev Neurol* 2003;(1):CD002063.
- 8 Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. *Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome*. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2): CD001798.
- 9 Marfínez Yélamos A, Huerta Villanueva M, Olivé Plana M, Montero Homs J, Serra Catafau J, Marfínez-Matos JA. *Treatment of Guillain-Barré syndrome: immunoglobulins or plasmapheresis?* *Neurologia* 1998;134:166-9.
- 10 Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome*. *Lancet* 1997;349:225-30.
- 11 El Zunni S, Prakash PS, Saiti KM, **COMPLETARE CON ALTRI 3 AUTORI PRIMA DI "ET AL"**. et al. *Guillain-Barré syndrome (GBS): an appraisal*. *Cent Afr J Med* 1997;43:99-103.
- 12 Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH, Bromberg MB, Howard JF, Latov N, et al. *Consensus statement: The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions report of the AANEM AD HOC committee*. *Muscle Nerve* 2009;18:2-11.
- 13 Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Mönning JS. *Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial*. *Pediatrics* 2005;116:8-14.
- 14 Pritchard J. *What's new in Guillain-Barré syndrome?* *Postgrad Med J* 2008;84:532-8.
- 15 PNS JTFotEat. *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society*. *J Peripher Nerv Syst* 2006;11:9-19.
- 16 Agrawal S, Peake D, Whitehouse WP. *Management of children with Guillain-Barré syndrome*. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2007;92:161-8.
- 17 Connolly AM. *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in childhood*. *Pediatr Neurol* 2001;24:177-82.
- 18 Hughes R. *The role of IVIG in autoimmune neuropathies: the latest evidence*. *J Neurol* 2008;255(Suppl 3):7-11.
- 19 Lunn MP, Willison HJ. *Diagnosis and treatment in inflammatory neuropathies*. *Postgrad Med J* 2009;85:437-46.
- 20 Sladky JT. *What is the best initial treatment for childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: corticosteroids or intravenous immunoglobulin?* *Muscle Nerve* 2008;38:1638-43.
- 21 Teasley JE. *Initial treatment of childhood chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. *Muscle Nerve* 2008;38:1640-3.
- 22 Sabatelli M, Madia F, Mignogna T, Lippi G, Quaranta L, Tonali P. *Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. *J Neurol* 2001;248:772-7.
- 23 Linker RA, Gold R. *Use of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in neurological disease*. *Curr Opin Neurol* 2008;21:358-65.
- 24 Feasby T, Banwell B, Benstead T, Brill V, Brouwers M, Freedman M, et al. *Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions*. *Transfus Med Rev* 2007;21(Suppl.1): S57-107.
- 25 Van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. *Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy*. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004429.
- 26 Azulay JP, Blin O, Pouget J, Boucraut J, Billé-Turc F, Carles G, et al. *Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study*. *Neurology* 1994;44:429-32.
- 27 Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. *Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Neurology* 2000;55:1256-62.
- 28 Léger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. *Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study*. *Brain* 2001;124:145-53.
- 29 Baumann A, Hess CW, Sturzenegger M. *IVIg dose increase in multifocal motor neuropathy: a prospective six month follow-up*. *J Neurol* 2009;256:608-14.

- <sup>30</sup> Gold R, Kieseier BC. *Therapy of immune neuropathies with intravenous immunoglobulins*. J Neurol 2006;253(Suppl.5):V59-63.
- <sup>31</sup> Gajdos P, Chevret S, Toyka K. *Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis*. Cochrane Database Syst Rev 2003;(2):CD002277.
- <sup>32</sup> Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. *Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis*. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Ann Neurol 1997;41:789-96.
- <sup>33</sup> Rønager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. *Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis*. Artif Organs 2001;25:967-73.
- <sup>34</sup> Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B. *High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome*. N Engl J Med 2001;345:1870-6.
- <sup>35</sup> Shahar E, Andraus J, Savitzki D, Pilar G, Zelnik N. *Outcome of severe encephalomyelitis in children: effect of high-dose methylprednisolone and immunoglobulins*. J Child Neurol 2002;17:810-4.
- <sup>36</sup> Achiron A, Barak Y, Goren M, Gabbay U, Miron S, Rotstein Z, et al. *Intravenous immune globulin in multiple sclerosis: clinical and neuroradiological results and implications for possible mechanisms of action*. Clin Exp Immunol 1996;104:67-70.
- <sup>37</sup> Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. *Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis*. Eur J Neurol 2002;9:557-63.
- <sup>38</sup> Hommes OT, Sorensen PS, Fazekas F, **INSERIRE ALTRI 3 AUTORI PRIMA DI "ET AL."** et al: for the European Study on Immunoglobulin in Multiple Sclerosis trialists. *Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: Randomised placebo-controlled trial*. Mult Scler 2003;364:1149-56.
- <sup>39</sup> Noseworthy JH, O'Brien PC, Petterson TM, Weis J, Stevens L, Peterson WK, et al. *A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis*. Neurology 2001;56:1514-22.
- <sup>40</sup> Duse M, Tiberti S, Plebani A, Avanzini MA, Gardenghi M, Menegati E, et al. *IgG2 deficiency and intractable epilepsy of childhood*. Monographs Allergy 1986;20:128-34.
- <sup>41</sup> Duse M, Notarangelo LD, Tiberti S, Menegati E, Plebani A, Ugazio AG. *Intravenous immune globulin in the treatment of intractable childhood epilepsy*. Clin Exp Immunol 1996;104:71-6.
- <sup>42</sup> van Rijckevorsel-Harmant K, Delire M, Schmitz-Moorman W, Wieser HG. *Treatment of refractory epilepsy with intravenous immunoglobulins. Results of the first double-blind/dose finding clinical study*. Int J Clin Lab Res 1994;24:162-6.
- <sup>43</sup> Granata T, Fusco L, Gobbi G, Freri E, Ragona F, Broggi G, et al. *Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis*. Neurology 2003;61:1807-10.
- <sup>44</sup> Gupta S, Aggarwal S, Heads C. *Dysregulated immune system in children with autism: Beneficial effects of intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis*. Pediatr Neurol 1999;21:583-6.
- <sup>45</sup> Plioplys AV. *Intravenous immunoglobulin treatment of children with autism*. J Child Neurol 1998;13:79-82.
- <sup>46</sup> Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, et al. *Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood*. Lancet 1999;354:1153-8.
- <sup>47</sup> Noseworthy JH, O'Brien PC, Weinshenker BG, Weis JA, Petterson TM, Erickson BJ, et al. *IV immunoglobulin does not reverse established weakness in MS*. Neurology 2000;55:1135-43.
- <sup>48</sup> Cappa M, Bertini E, del Balzo P, Cambiaso P, Di Biase A, Salvati S. *High dose immunoglobulin IV treatment in adrenoleukodystrophy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57(Suppl.):69-70.
- <sup>49</sup> Ballow M. *Safety of IVIG therapy and infusion related adverse events*. Immunol Res 2007;38:122-32.