

UTILIZAREA IMUNOGLOBULINELOR ÎN PEDIATRIE

THE USE OF IMMUNOGLOBULINS IN PEDIATRICS

Ioan Gherghina,

Prof. Dr. Institutul pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”,
UMF „Carol Davila”, București, România

Rezumat

Imunoglobulina intravenoasă (IGIV) este un preparat terapeutic constituit preponderent din IgG, obținut din plasma de la câteva mii de donatori sănătoși. De mai bine de 20 de ani, IVIG este utilizată în tratamentul imunodeficiențelor primare și secundare, ulterior fiind introdusă în tratamentul multor boli autoimune și inflamatorii. IGIV se considerată în general o terapie sigură, cele mai multe dintre reacțiile adverse fiind ușoare și tranzitorii.

Summary

Intravenous immunoglobulin (IVIG) is a therapeutic formula mainly composed of IgG, obtained from the plasma of several thousand healthy donors. For more than 20 years, IVIG has been used in the treatment of primary and secondary immunodeficiencies, later being introduced in the treatment of many autoimmune and inflammatory diseases. IVIG is generally considered a safe therapy, with most side effects being mild and transient.

Introducere

Istoricul tratamentului cu imunoglobuline intravenoase (IGIV) își are începutul în anul 1980, în Europa, fiind utilizate ca tratament de substituție în bolile cu deficit de anticorpi, ulterior fiind admise și ca tratament imunomodulator [1-3].

Obținerea IGIV se face din plasma umană recoltată de la 3000-10000 de donatori sănătoși (cel puțin 1000 de donatori). În marea majoritate aceștia sunt din zona Europei Centrale, ceea ce este un avantaj în cazul pacienților europeni, pentru că preparatul conține anticorpi împotriva germenilor endemici din zona respectivă [4,5]. Acest preparat este distribuit în flacoane, conținutul flaconului fiind reprezentat de IgG policlonal, care în 98% reprezintă IgG nemodificată, monomerică și o foarte mică cantitate de produși de degradare, IgG dimeric și polimeric și urme de IgA (conținutul maxim admis este de 140 micrograme/ml) și IgM [4-6].

Indicațiile tratamentului cu IGIV

Indicațiile de utilizare a preparatului sunt multiple, dar primordial sunt utilizate cu scop substitutiv. Indicat în imunodeficiențele primare sau secundare (dobândite), cu nivel scăzut al anticorpilor, acestea cresc nivelul seric al Ig-ilor până la concentrația serică care realizează profilaxia infecțiilor recurente, manifestare clinică majoră la această categorie de imunodeficiențe [7,8].

O altă indicație este tratamentul imunomodulator, unde se includ un spectru mai larg de dereglări imune. Mecanismul de acțiune în efectul imunomodulator se bazează pe blocarea receptorilor Fc pe fagocite, inhibarea formării depozitelor de complement, modularea producerii de citokine, creșterea activității de supresor, reglarea complementului, reglarea rețelei idiotipice (producerea de anticorpi anti-idiotip care neutralizează și reduc autoanticorpii idiotip circulanți și interacționează cu celulele B), catabolismul accelerat al Ig la concentrații mari (reduce titrurile de autoanticorpi cu rol în patogenia bolilor autoimune) [7-9].

Administrarea IGIV în imunodeficiențe, necesită profesionalism, prudență și cunoașterea criteriilor de eficacitate, pentru a aprecia corectitudinea utilizării acestora.

Eficiența este monitorizată prin determinarea nivelului IgG înaintea perfuziei următoare, care ar fi necesar să fie peste 5-6 g/L (500–600 mg/dl) și peste 8 g/L (800 mg/dl) la pacienții cu bronșiectazii și nu în ultimul rând lipsa infecțiilor severe. Pentru

echilibrare și stabilitate a nivelului seric al IgG sunt necesare 3-6 luni. Dozarea IGIV în imunodeficiențe include o doză inițială de 0.4 – 0.8 g/kg și cu scop de întreținere 0.2-0.8 g/kg la 3-4 săptămâni. Această variabilitate a dozei depinde de elementele biologice și starea clinică a pacientului [8].

Indicațiile în bolile autoimune sunt destul de numeroase, incluzând: pacienții cu purpură trombocitopenică imună cu risc de sângerare și preoperator, anemia hemolitică autoimună, sindromul Guillain Barre și alte poliradiculonevrite, neuropatia motorie multifocală, dermatomiozita și polimiozite, lupusul eritematos sistemic, sindromul antifosfolipidic, boala Kawasaki, alte vasculite autoimune, ș.a. Doza utilizată în cazul bolilor autoimune este inițial de 2 g/kg în 1-5 doze zilnice, apoi întreținere 2 g/kg la 1-2 luni. Eficiența este demonstrată de scăderea markerilor serici și ameliorarea semnelor și simptomelor [10,11].

Chiar dacă actual multe infecții severe (rujeolă, rubeola, hepatita A, varicela în trimestrul III de sarcină) sunt evitate datorită vaccinării, anterior sau în cazul celor nevaccinați se apelează la IGIV pentru profilaxie care trebuie să fie cât mai repede după expunere (< 72 h) [12].

Eficiența IGIV depinde nu doar de doza administrată, dar și de o serie de reguli și condiții ca: aceasta să fie la temperatura corpului, se evită agitarea și formarea de spumă, se perfuzează numai soluțiile clare, hidratare adecvată a pacientului înaintea perfuziei, evitarea diureticelor de ansă, respectarea vitezei de perfuzie conform prospectului și monitorizare pe parcursul perfuziei și 20 min după [7].

Reacțiile adverse ale administrării de IGIV

Reacțiile adverse la administrarea imunoglobulinei intravenoase sunt destul de frecvente, dar din fericire sunt ușoare, manifestate prin febră, frisoane, cefalee, amețeli, vome, artralgiile, dureri toracice și hipotensiune arterială [13]. Într-un procent mai mic, dar nu sunt excluse reacțiile adverse severe, de tip: reacții de hipersensibilitate (în

special la cei cu deficit selectiv IgA si anticorpi anti IgA), injurie renală acută cu necroza tubulară acută, edem pulmonar acut necardiogen, sindromul meningitei aseptice reversibile (raportata la câteva ore până la 2 zile după IGIV, LCR cu pleiocitoză și proteinorahie, remisiune în câteva zile fără sechele după întreruperea tratamentului), anemia hemolitica (apare după doze mari de IGIV, hemoliza in special la grupele A, B si AB, preparatele de IGIV conțin Ac ai grupelor sanguine care se pot manifesta ca hemolizine , acoperind eritrocitele cu Ig) [13,14].

Aceste reacții adverse ar putea fi favorizate de: viteza prea mare de perfuzie, prima administrare de IGIV, schimbarea produsului de IGIV, interval de timp prea mare de ultima administrare, prezența de anticorpi antiIgA [13,14].

Concluzie

IGIV este probabil cel mai important produs derivat din plasma umană datorită multitudinii de indicații pentru utilizare clinică. Profilul de siguranță al acesteia este bun, majoritatea efectelor adverse fiind imediate, ușoare și tranzitorii.

Bibliografie

1. Berkman, Samuel A., Martin L. Lee, and Robert Peter Gale. "Clinical uses of intravenous immunoglobulins." *Annals of internal medicine* 112.4 (1990): 278-292.
2. Orbach, Hedi, et al. "Intravenous immunoglobulin." *Clinical reviews in allergy & immunology* 29.3 (2005): 173-184.
3. STIEHM, E. RICHARD, et al. "Intravenous immunoglobulins as therapeutic agents." *Annals of internal medicine* 107.3 (1987): 367-382.
4. Bayry, Jagadeesh, et al. "Intravenous immunoglobulin for infectious diseases: back to the pre-antibiotic and passive prophylaxis era?." *Trends in pharmacological sciences* 25.6 (2004): 306-310.
5. Ochsenbein, Adrian F., et al. "Control of early viral and bacterial distribution and disease by natural antibodies." *Science* 286.5447 (1999): 2156-2159.

6. Kazatchkine, Michel D., and Srinivasa V. Kaveri. "Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin." *New England Journal of Medicine* 345.10 (2001): 747-755.
7. Lemieux, Réal, Renée Bazin, and Sonia Néron. "Therapeutic intravenous immunoglobulins." *Molecular immunology* 42.7 (2005): 839-848.
8. Kaveri, S. V., et al. "Intravenous immunoglobulins in immunodeficiencies: more than mere replacement therapy." *Clinical & Experimental Immunology* 164. Supplement_2 (2011): 2-5.
9. Baerenwaldt, Anne, Markus Biburger, and Falk Nimmerjahn. "Mechanisms of action of intravenous immunoglobulins." *Expert review of clinical immunology* 6.3 (2010): 425-434.
10. Bayry, J., et al. "Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases." *Transfusion Clinique et Biologique* 10.3 (2003): 165-169.
11. Arnon, Yoav, Yehuda Shoenfeld, and Howard Amital. "Intravenous immunoglobulin therapy for autoimmune diseases." *Autoimmunity* 42.6 (2009): 553-560.
12. Nobre, Fernanda Aimée, et al. "Antibody levels to tetanus, diphtheria, measles and varicella in patients with primary immunodeficiency undergoing intravenous immunoglobulin therapy: a prospective study." *BMC immunology* 15.1 (2014): 1-7
13. Misbah, Siraj A., and Helen M. Chapel. "Adverse effects of intravenous immunoglobulin." *Drug Safety* 9.4 (1993): 254-262.
14. Katz, Uriel, et al. "Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy." *Autoimmunity reviews* 6.4 (2007): 257-259.