Utilizarea imunoglobulinelor cu administrare intravenoasă în tratamentul bolilor neurologice

I.Elovaara[1], S.Apostolski[2], P.van Doorn[3], N.E.Gilhus[4], A.Hietaharju[5], J.Honkaniemi[6], I.N. van Schaik[7], N.Scolding[8], P.Soelberg Sorensen[9], B.Udd[1]

[1]Spitalul Universitar şi Scoala Medicala Tampere, Universitatea din Tampere, Tampere, Finland; [2]Institute of Neurology, Scoala de Medicina, Universitatea din Belgrad, Belgrad, Serbia; [3]Centrul Medical Erasmus, Rotterdam, Olanda; [4]Spitalul Universitar Haukeland, Bergen, Norvegia; [5]Spitalul Universitar Tamperel, Tampere, Finlanda; [6]Spitalul Central Vaasal, Vaasa, Finlanda; [7]Centrul Medical Academic, Universitatea din Amsterdam, Amsterdam, Olanda; [8]Universitatea Institutului Bristol De Neurostiinte Clinice, Spitalul Frenchary UK Bristol, UK; [9]Spitalul Universitar National, Rigshospitalet, Copenhaga, Danemarca;

Generalităţi

Imunoglobulinele administrate intravenos (IgIv) au fost utilizate cu succes în tratamentul a numeroase boli autoimune care interesează sistemul nervos central sau periferic. Deşi mecanismele de acţiune ale imunoglobulinelor nu au fost pe deplin elucidate, se ştie că ele interferă cu sistemul imunitar la mai multe niveluri. Efectul IvIg într-o anumită boală poate să nu fie atribuit numai unuia dintre mecanismele sale de acţiune, deoarece fiziopatologia acestor boli este complexă. IgIv reprezintă terapia de prima linie în sindromul Guillan-Barre (GBS), polineuropatia cronică inflamatorie demielinizantă (CIDP), neuropatia motorie multifocală (MMN) şi dermatomiozita (DM). De asemenea, pot fi folosite în bolile de transmisie neuromusculară, scleroza multiplă şi boli rare neurologice ale adultului sau copilului, cum ar fi encefalita Rasmussen, sindromul "stiff-man", sindromul post-polio. În acest capitol am revizuit literatura disponibilă în ceea ce priveşte utilizarea IgIv în tratamentul bolilor neurologice şi astfel am stabilit recomandările bazate pe dovezi pentru utilizarea lor în aceste boli.

Strategia de cercetare

Grupul de lucru a efectuat căutări sistematice în Ovid Medline şi câteva alte surse pentru a stabili întrebări cheie predefinite. Documentarea finală s-a făcut în decembrie 2007. Au fost revizuite articole relevante recente. Consensul a fost stabilit în urma unei şedinte a comitetului autor. Evidenţele au fost clasificate în clase de la I la IV, iar recomandările în nivele de la A la C în acord cu ghidurile EFNS [1]. Când au fost disponibile doar dovezi de clasa IV, s-au oferite sfaturi ca indicaţii de bună practică clinică.

Mecanismele de acţiune ale IgIv în bolile neurologice

Deşi imunoglobulinele concentrate heteroloage administrate intravenos sunt utilizate de peste 25 ani în bolile autoimune, efectele lor clinice nu sunt cunoscute pe deplin. Deşi au multe

mecanisme potenţiale de acţiune [2], nu se ştie dacă importanţă terapeutică au unul (improbabil), toate (de asemenea improbabil) sau doar câteva din aceste mecanisme în combinaţie. Cel mai probabil, diferite efecte au importanţă în diferite boli. În această lucrare am luat în considerare o gamă de posibile mecanisme de acţiune ale IgIv, evidenţiind efectele cu relevanţă în bolile neurologice specifice.

Posibilitatea ca IgIv să acţioneze şi prin mecanisme non-imune [3] (legarea şi îndepărtarea toxinelor microbiene sau interacţiunea cu antigenele de suprafaţă ale acestora) are importanţă mai mică în bolile neurologice. Însă, acţiunea directă asupra precursorilor oligodendrocitelor poate explica efectul lor în inducerea remielinizării experimentale [4,5], deşi sunt posibile şi mecanisme alternative [6-9].

Relevante din punct de vedere neurologic sunt în special efectele imunomodulatoare. IgIv reduc proliferarea celulelor T [10], suprimă activitatea citokinelor proinflamatorii inclusiv interleukinei-1, factorului de necroză tumorală α şi interferonului γ, induc apoptoza limfocitelor şi monocitelor [11]. IgIv scad producţia endogenă de imunoglobuline şi diferenţierea celulelor B, accelerează catabolismul IgG [3]. Imunoglobulinele terapeutice exercită un efect de inhibare a producţiei de anticorpi mediat de regiunea Fc; de asemenea, modulează reţelele anti-idiotipice vitale în toleranţa imună.

În plus, IgIv conţin anticorpi anti-idiotipici care se leagă de regiunea F(ab) pentru a neutraliza autoanticorpii - mecanism implicat în neuropatia GM1 şi probabil sindromul Guillan-Barre [12,13]. În cele din urmă, IgIv sunt considerate efectori imuni citopatici care interferă cu sistemul complementului: efectele benefice ale IgIv se asociază cu dispariţia complementului din muşchi [14], supresia funcţiei macrofagelor prin inducerea creşterii expresiei de ϕ FCγRII-B şi reducerea activităţii fagocitare.

Sindromul Guillan-Barré

Etiologia autoimună a bolii a permis introducerea în practică a imunoterapiei. Înainte ca aceasta să fie introdusă, 10% din pacienţi decedau şi 20% rămâneau cu dizabilităţi semnificative [15]. Schimbul plasmatic (PE) a fost introdus în 1978 şi s-a dovedit a avea un beneficiu important într-un studiu randomizat publicat în 1985 [16,17]. De atunci a devenit un standard de aur de măsurare a eficacităţii altor metode terapeutice [18].

Imunoglobulinele administrate intravenos au început să fie folosite în sindromul Guillan-Barré în 1988 [19]. În 1992, primul studiu randomizat a comparat IgIv cu PE, arătând efecte terapeutice similare [20]. În 5 studii (cu un total de 582 de pacienţi), îmbunatăţirea gradului de dizabilitate a fost foarte asemănătoare comparând terapia cu IgIv şi plasmafereza (95% CI 20.25-0.20) [20-24]. Eficacitatea IgIv a fost demonstrată la pacienţii cu sindrom Guillan-Barré incapabili să meargă fără sprijin (scor de dizabilitate GBS≥3) care au început să primească IgIv în primele 2 săptămâni de la debutul bolii. Rezultate din studiile cu PE indică eficienţa acesteia atunci când este aplicată pacienţilor cu afectare mai puţin severă [25] şi celor aflaţi în primele 4 săptămâni de la debut [17]. Acest aspect nu a fost studiat pentru terapia cu IgIv. Deşi PE a fost mai frecvent întreruptă, nu au existat diferenţe semnificative între IgIV şi PE în ceea ce priveşte alte măsurători ale rezultatelor [23]. Un studiu care a comparat terapia cu PE şi cea cu PE urmată de administrarea de IgIv: cei 128 de pacienţi care

au primit a doua variantă de terapie nu au avut un beneficiu semnificativ după 4 săptămâni de tratament în comparaţie cu cei 121 care au fost trataţi doar prin PE [22].

La copii, care pot avea un prognostic mai bun al bolii decât adulţii, dovezi limitate din studii deschise sugerează că IgIv grăbesc recuperarea în comparaţie cu tratamentul suportiv [26-28], aceasta ipoteza fiind susţinută de un studiu observaţional [29].

Un studiu recent raportează posibile efecte benefice minore, pe termen scurt atunci când doze mari de metilprednisolon au fost asociate la terapia cu IgIv [30]. Semnificaţia acestui studiu a fost controversată [31].

Comparaţiile între IgIv şi PE nu au arătat o diferenţă în prognosticul pe termen lung al bolii. Nici IgIv sau PE şi nici alte terapii nu reduc semnificativ mortalitatea, care variază de la 5 la 15% în spital şi în studiile populaţionale [32].

Doar informaţii limitate sunt disponibile în ceea ce priveşte dozajul IgIv. Doza uzuală este de 0.4g/kg/zi timp de 5 zile. Într-un studiu francez, s-a arătat că terapia de 3 zile de 0.4g/kg/zi IgIv a avut eficienţă uşor mai mică (dar nu semnificativ statistic) decât terapia de 6 zile de 0.4g/kg/zi IgIv [25].

În studiile retrospective, pacienţii cu anticorpi antigangliozide GM1 sau GM1b trataţi cu IgIv au avut o recuperare mai rapidă decât cei trataţi cu PE [33-35]. Nu există dovezi care să susţină că este mai bine a se administra IgIv (2g/kg) în 2 sau 5 zile. Există unele date care susţin că administrarea IgIv în 2 zile ar creşte rata de recădere [28].

De asemenea lipsesc informaţiile despre cum ar trebui trataţi pacienţii a căror stare se deteriorează sau nu se îmbunătăţeşte după tratamentul cu IgIv sau PE. În general, în cazurile în care pacienţii prezintă o îmbunătăţire sau stabilizare a bolii şi apoi o recădere, se încearcă retratarea lor cu IgIv (2g/kg în 2-5 zile) sau cu PE. Există date care susţin că o recădere care apare după 9 săptămâni reprezintă debutul acut al polineuropatiei cronice inflamatorii demielinizante [36]. Unele centre tratează pacienţii care nu prezintă ameliorare clinică după 2-3 săptămâni cu o nouă cură de IgIv, dar nu există dovezi în acest sens [37]. Nu s-au făcut studii în ceea ce priveşte utilizarea IgIv în formele uşoare de sindrom Guillan-Barre sau sindromul Miller-Fisher. De asemenea, nu există studii care să indice dacă o a doua cură de IgIv pentru pacienţi neresponsivi la prima cură, este justificată.

Recomandări

IgIv 0.4g/kg/zi 5 zile sau PE sunt terapii de primă linie şi sunt considerate a avea eficienţă similară (nivel A). IgIv au mai puţine efecte secundare decât plasmafereza, ceea ce ar favoriza terapia cu IgIv (nivel B). Adiministrarea de IgIv după PE nu aduce beneficii suplimentare şi de aceea nu este recomandată (nivel B). Combinaţia între metilprednisolon IV în doze mari şi IgIv poate aduce un beneficiu minor pe termen scurt (nivel C). Copii, care în general au un prognostic mai bun, trebuie trataţi cu IgIv ca primă opţiune terapeutică (nivel C). Pacienţii care prezintă ameliorare clinică după IgIv iar apoi fac o recădere, ar fi de preferat să primească o a doua cură de IgIv (recomandare de bună practică medicală). Pentru pacienţii care nu răspund la o primă cură de IgIv, ar trebui încercată a doua cură, dar nu există dovezi care să susţină acest lucru (recomandare de bună practică medicală). Nu există recomandări în ceea ce priveşte administrarea de IgIv pacienţilor cu forme uşoare de boală sau cu sindrom Miller-Fisher.

Polineuropatia cronică inflamatorie demielinizantă

Şapte studii controlate-randomizate, care au inclus 284 pacienţi trataţi cu IgIv au fost rezumate în bilanţul sistematic Cochrane [38-44]. Patru studii au comparat 2g/kg IgIv administrate în 2 sau 5 zile cu placebo, unul a comparat IgIv cu o terapie de 6 săptămâni de Prednison oral (scăzut treptat de la 60 la 10mg) zilnic [41], iar unul a comparat terapia cu IgIv 1.8g/kg cu PE de 2 ori pe săptămână timp de 3 săptămâni şi apoi o dată pe săptămână timp de 3 săptămâni [38]. Fiecare studiu a folosit metode diferite de evaluare a prognosticului.

Meta-analiza a cinci studii placebo-controlate cu un total de 232 de pacienţi au arătat ca IgIv produc o ameliorare semnificativă pentru dizabilităţile cu durata de 2-6 săptămâni cu un beneficiu relativ de 2.0, 95% CI 1.48-2.71 (clasă I de evidenţă) [39]. Diferenţa de beneficiu este de 27% ceea ce determină un număr necesar de tratat de 3.7, 95% CI 2.36-6.4. Două studii încrucişate au comparat PE asociată cu IgIv cu prednisolonul asociat cu IgIv şi nu au arătat o diferenţa semnificativă pe termen scurt, dar eşantioanele au fost destul de mici pentru a stabili o echivalenţă (amândouă de clasă II de evidenţă) [39]. Ambele studii au avut probleme metodologice diferite. Oricum există multe studii observaţionale care raportează un efect benefic prin utilizarea corticosteroizilor exceptând forma pur motorie a CIDP în care s-a arătat că pot avea efect dăunător (clasă III şi IV) [46,47]. În afară de tratamentul formei pur motorie de CIDP, nu există dovezi care să justifice o altă abordare terapeutică în celelalte variante CIDP [46].

Datele controlate, pe termen lung, în ceea ce priveşte dizabilitatea sunt disponibile doar din cel mai larg studiu (n= 117) [45]. Doza iniţială de încărcare a fost de 2g/kg urmată de o doza de 1g/kg la fiecare 3 săptămâni. După 24 de săptămâni, media diferenţei faţă de linia de bază a dizabilităţii a fost -1.1 (SD 1.8) în grupul tratat cu IgIv şi -0.3 (SD 1.8) în grupul tratat cu placebo (diferenţă medie de -0.8 (95% CI -1.37 la -0.23)). În a doua parte a studiului, după ce pacienţii au fost re-randomizaţi pentru IgIv sau placebo, s-a constatat un efect similar. O urmărire pe termen lung, deschisă, care a inclus 84 de pacienţi cu CIDP responsivi la IgIv a raportat remisiunea la majoritatea pacienţilor. Un număr 73 de pacienţi (87%) au avut nevoie de cel puţin două cure, timpul mediu pentru remisiune a fost de 2.1 ani, iar 10% din pacienţi au avut nevoie de IgIv peste 8.7 ani [48].

Recomandări

Pacienţii cu forme foarte uşoare de boală care interferă foarte puţin cu activităţile zilnice pot fi doar monitorizaţi, fără terapie (recomandare de bună practică medicală). Tratamentul trebuie luat în considerare pentru pacienţii cu forme moderate sau severe de boală. IgIv (2g/kg în 2-5 zile) (nivelul A) sau corticosteroizii (1mg/kg sau 60mg/zi) (nivelul B) pot fi utilizaţi ca prima linie terapeutică în formele senzitivo-motorii de CIDP. Prezenţa contraindicaţiilor relative ar trebui să indice care dintre cele două opţiuni terapeutice trebuie aplicată (recomandare de bună practică medicală). Pentru forma pur motorie de CIDP, trebuie alese IgIv ca tratament de prima intenţie, iar dacă sunt utilizaţi corticosteroizi, pacienţii trebuie monitorizaţi atent pentru o posibilă deteriorare clinică (recomandare de bună practică medicală). Dacă un pacient

răspunde la IgIv, la următoarele administrări trebuie făcute tentative de a scădea doza pentru a descoperi dacă pacientul mai are nevoie de IgIv şi în ce doza (recomandare de bună practică medicală). Este important de evitat deteriorarea clinică ce apare uneori înaintea următoarei cure de IgIv. Intervalele dintre curele de IgIv trebuie stabilite astfel încât aceasta deteriorare să nu apară. Dacă un pacient cu CIDP devine stabil în timpul terapiei intermitente cu IgIv, doza ar trebui redusă înainte de a scădea frecvenţa administrării (recomandare de bună practică medicală). Aceste recomandări sunt în acord cu ghidurile EFNS de tratament în CIDP publicate anterior [46].

Neuropatia motorie multifocală

Există puţine opţiuni terapeutice pentru pacienţii cu neuropatie motorie multifocală (NMM). NMM, de obicei, nu răspunde la steroizi sau PE, iar pacienţii pot prezenta înrăutăţirea bolii dacă aceste terapii sunt aplicate [49-52]. Eficacitatea IgIv în NMM a fost sugerată de mai multe studii deschise necontrolate; în 94 de cazuri raportate, publicate între 1990 şi 2004, o îmbunătăţire a forţei musculare a fost observată la 81% din pacienţi şi o ameliorare a dizabilităţii în 74% (clasa IV) [53]. Există patru studii controlate randomizate care au studiat administrarea IgIv în NMM [54-57]. Aceste patru studii au inclus 45 de pacienţi, dintre aceştia 34 au fost randomizaţi să primească IgIv sau placebo, şi au fost rezumate într-o analiză sistematică Cochrane[53]. Au fost utilizate scale diferite de dizabilitate, ceea ce a determinat ca end-pointul primar de modificare a dizabilităţii să fie greu de evaluat. Dizabilitatea a prezentat o tendinţă la ameliorare cu IgIv, însă aceasta nu a fost semnificativă (p=0.08). Tratamentul cu IgIv a fost superior celui cu placebo în inducerea creşterii de forţă musculară şi diferenţa a fost semnificativă (P=0.0005; NNt 1.4, 95% CI 1.1-1.8) (clasa I). Deoarece slăbiciunea musculară este singurul factor determinant al dizabilităţii la pacienţii cu NMM, se poate presupune că ameliorarea forţei musculare va determina şi ameliorarea dizabilităţii după tratamentul cu IgIv.

Titrul mare de anticorpi antigangliozide GM1 şi evidenţierea blocurilor de conducere bine definite s-au corelat cu răspunsul favorabil la administrarea IgIv (clasa IV) [58]. Aproximativ o treime din pacienţi au o remisiune susţinută (>12 luni) doar sub tratament cu IgIv; aproximativ jumătate din pacienţi au nevoie de infuzii repetate de IgIv, iar, dintre aceştia, jumătate au nevoie şi de tratament imunosupresor [59]. Efectul benefic al IgIv scade după folosirea îndelungată, chiar şi atunci când dozele sunt crescute, probabil datorita degenerării axonale continue [60,61]. Cu toate acestea, într-un studiu retrospectiv, terapia cu doze de întreţinere mai mari de IgIv decât în mod normal (1.6-2g/kg 4-5 zile) a promovat reinervarea, a scăzut numărul de blocuri de conducere şi a prevenit degenerarea axonală pentru 10 pacienţi cu NMM timp de 12 ani [62].

Recomandări

Cum nu există alte posibilităţi terapeutice cu efect benefic demonstrat, se recomandă ca primă linie de tratament IgIv (2g/kg în 2-5 zile) (nivelul A). În cazul în care prima cură este

eficientă, trebuie luate în considerare şi alte cure (nivelul C). Un număr considerabil de pacienţi au nevoie de tratament prelungit, dar trebuie făcute încercări de a scădea dozele pentru a afla dacă pacientul are într-adevăr nevoie de IgIv (recomandare de bună practică medicală). În plus, frecvenţa administrarilor în terapia de întreţinere trebuie reglată în funcţie de răspunsul individual, în timp ce regimul tipic de tratament este de 1g/kg la fiecare 2-4 săptămâni sau 2g/kg la fiecare 4-8 săptămâni (recomandare de bună practică medicală). Un ghid recent european de tratament despre managementul NMM precizează şi alte opţiuni terapeutice [63].

Neuropatia demielinizantă paraproteinemică

Paraproteinemia, cunocută şi ca gamapatia monoclonală se caracterizează prin prezenţa în ser de imunoglobuline anormale (proteina M) produse de celulele măduvei osoase în sânge. Diferitele tipuri de imunoglobuline sunt clasificate în funcţie de tipul de lanţ greu: IgG, IgA sau IgM. Paraproteinemiile non-maligne sunt numite gamapatii monoclonale cu semnificaţie necunoscută (MGUS).

Paraproteinele apar la 10% din pacienţii cu neuropatie periferică ce nu este secundară unei boli primare [64]. La aproximativ 60% din pacienţii cu neuropatie legată de MGUS, paraproteina face parte din subclasa IgM [65]. La aproape 50% din pacienţii care au IgM MGUS şi neuropatie periferică, proteina M reacţionează împotriva glicoproteinei mielin-asociate [66]. Cea mai frecventă formă de afectare a nervului periferic asociată IgM MGUS este neuropatia demielinizantă, simetrică, distală. Pacienţii cu neuropatie paraproteinemică cu IgG sau IgA, prezintă de obicei atât afectare proximală cât şi distală, imposibil de distins de CIDP.

Au fost efectuate două studii încrucişate randomizate placebo-controlate în care s-au administrat IgIv la 33 de pacienţi cu neuropatie demielinizantă paraproteinemică IgM [67,68] (clasa II). Un al treilea studiu randomizat, deschis, cu grupuri paralele, care a inclus 20 de pacienţi, a comparat IgIv şi intereronul α recombinat [69] (clasă II). Rezultatele acestor studii au fost rezumate în bilanţul Cochrane [70], care a concluzionat că IgIv sunt relativ sigure şi pot aduce beneficiu pe termen scurt. Exista 6 studii de clasă IV [71-76] care totalizează 56 de pacienţi trataţi cu IgIv. Din aceştia, 26 au avut o amelioare clinică care a variat de la o uşoară ameliorare a parestezііlor până la un răspuns net cu o ameliorare marcată în ceea ce priveşte activitaţile zilnice. În ghidurile EFNS, IgIv au fost indicate în neuropatia demielinizantă paraproteinemică IgM doar pacienţilor cu dizabilitate importantă sau deteriorare clinică rapidă [77].

Nu există studii controlate despre terapia cu IgIv în neuropatia paraproteinemică IgG sau IgA. Există un singur studiu retrospectiv de 20 de pacienţi cu neuropatie IgG MGUS trataţi cu IgIv; beneficiu terapeutic a fost înregistrat la 8 dintre ei [78] (clasă IV). Un studiu prospectiv a demonstrat ameliorare clinică la 2 din 4 pacienţi cu neuropatie IgG MGUS [72] (clasă IV). Într-o analiză care a inclus 124 de pacienţi cu neuropatie IgG MGUS, 81% din cei 67 de pacienţi cu neuropatie predominant demielinizantă au răspuns la aceleaşi imunoterapii

utilizate în CIDP (inclusiv IgIv) în comparaţie cu 20% din cei cu neuropatie axonală [79] (clasă IV). O analiză Cochrane a stabilit că datele din studiile observaţionale sau deschise furnizează un suport limitat pentru folosirea imunoterapiei, inclusiv IgIv, la pacienţii cu neuropatie paraproteinemica IgG sau IgA [80]. Ghidurile EFNS concluzionează că detecţia IgG sau IgA MGUS nu justifică o abordare diferită de cea din CIDP fără paraproteinemie [77].

Recomandări

IgIv trebuie considerate ca tratament iniţial în neuropatia demielinizantă IgM MGUS (nivelul B). Atât timp cât efectele pe termen lung şi raportul cost-beneficiu nu se cunosc, nu se recomandă utilizarea IgIv la pacienţii fără dizabilitate semnificativă (recomandare de bună practică medicală). Totuşi pentru pacienţii cu dizabilitate semnificativă sau deteriorare rapidă, IgIv pot fi încercate, deşi eficacitatea lor nu a fost demonstrată (recomandare de bună practică medicală). Pentru pacienţii cu neuropatie CIDP-like, detecţia paraproteinemiei nu justifică o abordare terapeutica diferită de cea a pacienţilor cu CIDP fără paraproteină.

Sindroamele paraneoplazice

Datorită incidenţei scăzute a bolilor paraneoplazice mediate imun, există foarte puţine studii prospective randomizate, dublu-orb şi placebo-controlate. Sindroamele paraneoplazice ce afectează sistemul nervos periferic precum sindromul miastenic Eaton-Lambert (LEMS) şi neuromiotonia sunt considerate cele care răspund cel mai bine la terapie imunosupresoare. Totuşi, există un singur raport care arată beneficiul pe termen scurt al IgIv în ceea ce priveşte forţa musculară [81] (clasă II). Cu toate acestea, o analiză Cochrane recentă a concluzionat că date limitate dintr-un studiu placebo-controlat au arătat îmbunătăţirea forţei musculare după IgIv [82]. Răspunsul la IgIv în ceea ce priveşte îmbunătăţirea forţei musculare nu este probabil diferit la pacienţii cu sindrom Eaton-Lambert paraneoplazic şi la cei cu sindrom Eaton-Lambert non-paraneoplazic. Un singur raport de caz descrie îmbunătăţirea clinică după IgIv în neuromiotonie [83], în timp ce altul demonstrează înrăutăţirea bolii după IgIv [84]. Simptomele din sindromul paraneoplazic opsoclonus-ataxie la copii cu neuroblastom se pare că se îmbunătăţesc la terapia cu IgIv, deşi nu există date despre beneficiile pe termen lung [85] (clasă IV). La pacienţii adulţi, răspunsul imunosupresor este mai diminuat, deşi se pare că IgIv grăbesc recuperarea (clasă IV) [86]. Există prea puţine date despre utilizarea IgIv în degenerescenţa cerebeloasă paraneoplazică, encefalita limbică sau neuropatia senzitivă paraneoplazică. În rapoartele publicate anterior, pacienţii au fost trataţi cu o combinaţie de imunosupresoare sau imnunomodulatoare, inclusiv IgIv, cu răspuns slab [87] (clasă IV).

Recomandări

IgIv pot fi încercate în sindromul miastenic Eaton-Lambert paraneoplazic şi în sindromul opsoclonus-ataxie la pacienţii pediatrici cu neuroblastom (recomandare de bună practică medicală). Nu se pot face recomandări clare despre utilizarea IgIv în neuromiotonia

paraneoplazică, degenerescenţa cerebeloasă paraneoplazică, encefalita limbică sau neuropatia senzitivă paraneoplazică.

Miopatiile inflamatorii

Trei categorii de miopatii inflamatorii sunt revizuite în ceea ce priveşte terapia cu IgIv: dermatomiozita (DM), polimiozita şi miozita cu corpi de incluzie (IBM). Criteriile de diagnostic uzuale bazate pe rezultatele neuropatologice ale biopsiei musculare sunt larg acceptate în DM şi în IBM, însă există opinii divergente în ceea ce priveşte nosologia polimiozitei

Dermatomiozita

Datele publicate aici se bazează pe un studiu randomizat controlat, pe un studiu non-randomizat controlat, unul retrospectiv şi patru serii de cazuri. Un studiu randomizat, încrucişat, pe 3 luni a comparat terapia cu IgIv şi prednison cu placebo şi prednison la 15 pacienţi rezistenţi terapeutic [88]. Pacienţii care au primit IgIv au prezentat o ameliorare semnificativă pe scara simptomelor (P=0.035) şi pe o scală MRC modificată (P=0.018) (clasă II). Un studiu retrospectiv [89] şi două serii de cazuri [90,91] au încercat IgIv ca terapie adiţională (clasă III), 82% din aceşti pacienţi prezentând ameliorare clinică. Un studiu non-randomizat şi o serie de caz au inclus pacienţi cu dermatomiozită sau polimiozită [92,93]. Rezultatele au fost pozitive în ambele situaţii (clasă IV).

Recomandări

IgIv sunt recomandate ca opţiune terapeutică secundară în combinaţie cu prednisonul la pacienţii cu dermatomiozită care nu au răspuns suficient la terapia cu steroizi (nivelul B de recomandare). IgIv sunt recomandate împreună cu medicaţia imunosupresoare ca o masură de a putea scădea doza de corticosteroizi la pacienţii cu dermatomiozită (nivelul C de recomandare). IgIv nu sunt recomandate ca monoterapie în dermatomiozită (recomandare de bună practică medicală). În formele severe de dermatomiozită, IgIv pot fi considerate ca opţiune terapeutică de primă linie în asociere cu medicaţie imunosupresoare (recomandare de bună practică medicală).

Miozita cu corpi de incluzie

Trei studii randomizate controlate cu număr mic spre moderat de pacienţi au fost publicate. Două au fost studii încrucişate care au comparat IgIv cu placebo la 19 pacienţi [94] şi 22 pacienţi [95] (clasă II). Rezultatele au fost negative chiar dacă efecte pozitive simptomatice au fost înregistrate. Într-un studiu randomizat controlat, IgIv plus prednison au fost comparate cu placebo plus Prednison la 35 de pacienţi [96] (clasă II). Rezultatele au fost de asemenea negative.

Datele disponibile ne oferă rezultatele a trei studii randomizate destul de mici. Rezultatul global a fost negativ deşi un număr mic de pacienţi au raportat beneficii în ceea ce priveşte dificultăţile la deglutiţie.

Recomandări:
IgIv nu pot fi recomandate în tratamentul miozitei cu corpi de incluzie sporadică (nivelul A de recomandare).

Polimiozita

Un singur studiu non-randomizat [97] (clasă III) şi doua serii de caz (clasă IV)(a se vedea mai sus, DM) despre terapia IgIv în polimiozită au fost publicate. Doar primul a folosit IgIv exclusiv la pacienţii cu polimiozită. Acest studiu a raportat ameliorare clinică la 71% din pacienţi cu îmbunătăţirea semnificativă a forţei musculare, a dizabilităţii musculare şi a nivelului de CK ($P<0.01$). Dozele de steroizi au putut fi scăzute după terapia cu IgIv ($P<0.05$).

IgIv pot fi considerate ca terapie alternativă la pacienţii care nu răspund la terapia imunosupresoare convenţionala. Dozele şi durata sunt cele recomandate pentru dermatomiozită.

Recomandări:
IgIv pot fi considerate o opţiune terapeutică alternativă pentru pacienţii cu polimiozită care nu răspund la tratamentul imunosupresor de primă linie (nivelul C de recomandare).

Miastenia gravis

Miastenia gravis este cauzată de autoanticorpi direcţionaţi împotriva unor antigene situate pe membrana postsinaptică a joncţiunii neuromusculare; pentru majoritatea pacienţilor, aceşti anticorpi sunt direcţionaţi împotriva receptorilor de acetilcolina (AchR), în 5% din cazuri sunt direcţionaţi contra tirozin-kinazei muscular specifice (MuSK), iar în alte 5% împotriva unor antigene necunoscute. S-a demonstrat că aceşti anticorpi au o influenţă directă asupra slăbiciunii musculare. PE cu îndepărtarea autoanticorpilor are un efect pozitiv bine documentat [98].

O ameliorare a slăbiciunii musculare în MG a fost indusă de IgIv, fapt documentat de 5 studii controlate, prospective, cuprinzând 338 de pacienţi. Cele 3 studii mai mari reprezintă clasă I de evidenţă [99-101], iar cele 2 mai mici reprezintă clasă II de evidenţă [102,103]). Singurul studiu placebo-controlat care a inclus 51 de pacienţi cu agravare progresivă a deficitului motor, a studiat efectul IgIv pe termen scurt. S-a obţinut o îmbunătăţire semnificatiă a unui scor cantitativ MG pentru severitatea bolii datorită prezenţei unui efect la pacienţii cu boala mai severă. Efectul a apărut după 2 săptămâni şi s-a menţinut 4 săptămâni. Celelalte patru studii au arătat că IgIv au aceeaşi eficacitate terapeutică în faza acută de exacerbare a bolii, ca şi plasmafereza (clasă I). S-a înregistrat o uşoară întârziere a instalării

efectului în terapia cu IgIv, dar cu mai puţine reacţii adverse. Nu s-a dovedit o superioritate semnificativă a IgIv între doza de 2g/kg timp de 2 zile fată de 1g/kg într-o zi, doza mai mare are însă o uşoară superioritate [100]. Variaţia titrului de anticorpi antiAchR nu a fost semnificativă [99,102].

Există câteva rapoarte suplimentare retrospective sau prospective la pacienţii cu MG trataţi cu IgIv în fazele de exacerbare, unele dintre ele făcând comparaţia cu alte terapii (clasă III de evidenţă şi clasă IV de evidenţă). Doza utilizată cel mai frecvent a fost de 2g/kg. Aceste studii au arătat o importantă ameliorare clinica după IgIv în toate grupele musculare, ameliorarea începând după 3-6 zile [104-109].

Există raportări de cazuri despre efectul pozitiv al IgIv şi la pacienţii cu MG şi anticorpi antiMuSK [110,111]. În singurul studiu prospectiv placebo-controlat, au fost incluşi 14 pacienţi cu anticorpi antiMuSK şi 13 pacienţi fără anticorpi decelabili [101]. Nu au fost raportate rezultatele în funcţie de tipul de anticorpi, dar rezultatele globale indică o îmbunătăţire şi la pacienţii cu anticorpi nonAchR (clasă IV).

Un ghid EFNS recent şi două revizuiri Cochrane recente au concluzionat că utilizarea IgIv este bine documentată în terapia de scurtă durată pentru exacerbările acute şi formele severe de MG [98,112]. S-a pus în discuţie dacă PE are un efect mai rapid decât IgIv în criza miastenică, dar acest lucru nu a putut fi stabilit în mod convingător în studiile controlate.

IgIv sunt adesea folosite pentru a pregăti pacienţii cu MG pentru timectomie sau alte tipuri de intervenţii chirurgicale. Aceasta terapie se recomandă în special celor cu slăbiciune musculară severă, simptome bulbare, funcţie respiratorie deprimată sau cu timoame. Nu există însă studii controlate pentru această practică. Totuşi, efectul bine documentat, pe termen scurt al IgIv în exacerbările acute de boală, este util şi în stările postoperatorii (recomandare de bună practică medicală). IgIv sunt larg recomandate în MG severă sau în exacebările acute ale MG la gravide sau înainte de naştere. Aceasta se datorează parţial efectului asupra forţei musculare şi în parte profilului lor de siguranţă. IgIv au fost recomandate şi pentru MG neonatală [113] (recomandare de bună practică medicală).

IgIv au fost propuse şi pentru terapia de lungă durată de întreţinere în MG severă. Astfel de tratamente au fost examinate doar în studii deschise, incluzând un număr redus de pacienţi cu MG severă. Aceste studii raportează ameliorare semnificativă începând după câteva zile şi conţinuând până la 2 ani [114-116] (clasă IV). Doza de întreţinere de IgIv a fost administrată la 1-4 luni. Totuşi, nu au fost incluse grupuri control, numărul de pacienţi a fost redus şi pacienţii au primit şi alte terapii imunoactive şi simptomatice. Ghidurile recente ale Grupului de lucru EFNS, o analiză Cochrane şi alte documente ghid concluzionează că nu există suficiente dovezi pentru a recomanda utilizarea IgIv în terapia de întreţinere a pacienţilor cu MG [98,112,113].

Recomandări

IgIv reprezintă un tratament eficient în tratamentul exacerbărilor acute ale MG şi ca tratament pe termen scurt în formele severe de boală (nivelul A de recomandare). IgIv au efect similar cu PE. Terapia cu IgIv se poate folosi în siguranţă la copii, pe parcursul sarcinii şi la vârstnici cu alte patologii importante. Nu există suficiente date pentru a recomanda IgIv în terapia cronică de întreţinere a MG, singure sau asociate cu alte imunomodulatoare.

Sindromul post-polio

Sindromul post-polio (SPP) se caracterizează prin slăbiciune musculară nou instalată, atrofie musculară, fatigabilitate şi durere, care se dezvoltă la câţiva ani după poliomielita acută. Alte cauze de slăbiciune musculară nou instalată trebuie excluse [117,118]. Prevalenţa sindromului postpolio la pacienţii cu antecedente de poliomielită a fost de 20-60%. Prevalenţa infecţiilor anterioare cu polio evidenţiază o variabilitate crescută în funcţie de regiunea geografică. În Europa, ultima mare epidemie a avut loc în anii ’50 şi a afectat mai ales copii mici. În prezent, prevalenţa sechelelor poliomielitei este de 50-200/100.000.

Sindromul post-polio este cauzat de degenerarea crescută a unităţilor motorii mari, iar unii neuroni motori nu pot menţine toate terminaţiile lor nervoase. Suprasolicitarea musculară poate fi un factor contributor. Markeri imunologici şi inflamatori pot fi depistaţi în LCR şi în ţesutul nervos central [119].

Există două studii randomizate controlate (n=155) în ceea ce priveşte tratamentul cu IgIv în SPP (clasă I de evidenţă) [120,121]. În plus, mai există un studiu deschis necontrolat de 14 pacienţi [122] şi un raport de caz [123] (clasă IV). În studiul cu cea mai mare putere statistică, s-a remarcat îmbunătăţirea semnificativă a forţei musculare medii cu 8.3% după două cure de IgIv timp de 3 luni. Activitatea fizică şi vitalitatea subiectivă de asemenea au diferit semnificativ în favoarea grupului cu IgIv [121]. Cel mai mic studiu cu 20 de pacienţi şi un singur ciclu de IgIv a evidenţiat o îmbunătăţire semnificativă a durerii dar nu şi a forţei musculare şi fatigabilităţii, în grupul cu tratament activ [120]. Studiul deschis a raportat un efect pozitiv asupra calităţii vieţii. Un raport al unui caz atipic cu progresie rapidă a slăbiciunii musculare a descris o ameliorare marcată [123]. Tratamentul cu IgIv reduce citokinele proinflamatorii din LCR [119,120].

Sindromul post-polio este o afecţiune cronică. Deşi a fost descris efectul modest al IgIv în evoluţia bolii pe termen scurt, nu se ştie nimic despre efectul lor pe termen lung. Responderii şi non-responderii nu au fost definiţi. Nu se cunosc relaţiile dintre răspunsul clinic la tratamentul cu IgIv şi severitatea SPP, modificările inflamatorii din LCR sau modificările LCR după administrarea IgIv. Doza optimă de IgIv şi frecvenţa administrării nu au putut fi stabilite. Nu a putut fi evaluat raportul cost/beneficiu. În ghidurile EFNS au fost evaluate recent terapii non-IgIv pentru SPP [117].

Recomandări

IgIv în SPP au un efect pozitiv minor până la moderat asupra forţei musculare şi câteva aspecte ale calitatii vieţii (clasă I). Subgrupurile de responderi, efectul de lungă durată, doza şi raportul cost/beneficiu nu se cunosc, de aceea utilizarea de rutină a IgIv în SPP nu poate fi recomandată (recomandare de bună practică medicală). Totuşi, la câţiva pacienţi cu o progresie rapidă a slăbiciunii şi atrofiei musculare, mai ales dacă există indicatori despre inflamaţia de grad scăzut în desfaşurare la nivelul măduvei spinării, IgIv pot fi încercate în cazul în care pot fi urmarite riguros forţa musculară şi calitatea vieţii (recomandare de bună practică medicală).

IvIg în scleroza multiplă

Patru studii randomizate dublu-orb au arătat toate un efect benefic asupra activităţii bolii în scleroza multiplă forma recurent-remisivă (SMRR) [124-127]. Toate cele 4 studii au fost catalogate în clasa II de evidenţă datorită limitărilor în metodologie sau dimensiune. IgIv în doza de 0.15-0.2g/kg la fiecare 4 săptămâni timp de 2 ani au arătat o scădere pronunţată în rata de recădere în două studii placebo-controlate, 59% în studiul lui Fazekas et al. [125] şi 63% în studiul lui Achion et al. [124]. Cel mai mare studiu, cu o durată de 2 ani, care a inclus 150 de pacienţi, a arătat un efect benefic semnificativ pe scala EDSS faţă de bază comparativ cu placebo (P=0.008) [125]. Un studiu mic ce a utilizat două doze diferite de IgIv (0.2g/kg şi 0.4g/kg la fiecare 4 săptămâni) a arătat o scădere a ratei de recădere în comparaţie cu placebo, dar nici o diferenţă între cele două doze de IgIv [126]. Un studiu încrucişat ce a inclus pacienţi cu SMRR a arătat un efect benefic al IgIv 2g/kg la fiecare 4 săptămâni faţă de placebo, în ceea ce priveşte leziunile noi captatante de gadoliniu evidenţiate la RM [127].

O meta-analiză ce a cuprins 4 studii a arătat o reducere importantă a ratei anuale de recădere (mărimea efectului împărţită la 0,5; P=0.00003) şi a progresiei bolii (mărimea efectului împărţită la 0,25; P=0.04) (clasă I) [128].

Bazându-se pe aceste studii, se recomandă utilizarea IgIv ca opţiune terapeutică secundară, dacă terapii injectabile i.m. sau s.c. nu au fost tolerate [129]. IgIv nu au putut fi incluse în terapia de primă linie datorita datelor limitate de evidenţă a eficacităţii clinice şi pentru că doza optimă de IgIv nu a putut fi stabilită.

Recent, studiul PRIVIG (127 de pacienţi cu SMRR) de prevenţie a recăderilor prin terapia cu IgIv 0.2g/kg şi 0.4g/kg lunar, a eşuat să demonstreze un efect asupra unei proporţii de pacienţi fără recădere şi a activităţii lezinilor evidenţiate prin RM, într-un studiu placebo controlat cu 127 pacienţi cu RRMS [130]. Astfel, acest studiu a eşuat în a susţine constatările anterioare ale unui efect benefic al IgIv în SMRR.

Într-un studiu cu 91 de pacienţi cu sindroame clinice izolate, IgIv au redus semnificativ rata de conversie la scleroza multiplă clinic definită (P=0.03) şi au redus leziunile noi pe imaginile T2 evidenţiate la RM, comparativ cu placebo (clasă II de evidenţă) [131].

În scleroza multiplă secundar-progresivă, un studiu larg placebo-controlat cu 318 pacienţi care au primit IgIv 1g/kg lunar, a eşuat să demonstreze un efect benefic asupra ratei de recădere, deteriorării pe scala EDSS şi volumului leziunilor T2 (clasă I). Singurul efect benefic a fost reducerea atrofiei cerebrale [132]. Foarte recent, un studiu placebo-controlat cu 231 de pacienţi cu scleroză multiplă primar progresivă (n=34) sau secundar progresivă (n=197) care au primit 0.4g/kg lunar timp de 2 ani, a arătat o întârziere la limită în progresia EDSS (P=0.04), deşi efectul a fost limitat la pacienţii cu scleroza multiplă primar progresivă (clasă II) [133]. Studii mici, retrospective au sugerat că IgIv pot reduce rata de recădere la femei după naştere (clasă IV) [134-136].

Două studii de 76 şi 19 pacienţi cu exacerbări acute de boală au arătat ca IgIv nu au avut efect asupra recuperării din fazele acute de boală când au fost asociate metilprednisolonului iv. (clasă II) [137,138]. Deficitele cronice în acuitatea vizuală sau

slăbiciunea musculară stabilă persistentă nu au fost afectate de adiministrarea de IgIv comparativ cu placebo (clasă I) [139-141].

Recomandări

Rezultatele negative ale studiului PRIVIG propun recomandări pentru folosirea IgIv ca opţiune terapeutică secundară sau terţiară în SMRR. Totuşi, IgIV pot fi încă considerate ca terapie de a doua sau a treia linie în SMRR dacă terapiile convenţionale imunomodulatoare nu sunt tolerate din cauza efectelor adverse sau patologiei asociate (nivelul B de recomandare) şi, în mod particular, în sarcină, unde alte terapii nu pot fi utilizate (recomandare de bună practică medicală). IgIv nu pot fi recomandate pentru tratamentul SM secundar progresive (nivelul A de recomandare). IgIv nu par să aibă un efect benefic ca terapie adiţională metilprednisolonului în exacebările acute (nivelul B de recomandare) şi nu sunt recomandate pentru simptomele cronice ale SM (nivelul A de recomandare). Pentru sindroamele clinice izolate şi SM primar progresivă, nu există suficiente date pentru a face recomandări.

Alte boli demielinizante ale sistemului nervos central

Neuromielita optică deumită şi boala Devic, este o boala demielinizantă a măduvei spinarii şi nervilor optici care se manifestă prin atacuri recurente şi tendinţă la prognostic prost. Există un singur studiu tip caz care sugerează ca administrarea lunară de IgIv a fost asociată cu reducerea recăderilor (clasă IV) [142].

Scleroza concentrică Balo este o boală severă demielinizantă cu prognostic prost. Există un raport de caz care sugerează ca IgIv (0.4g/kg/zi timp de 5 zile) şi Interferonul beta-1a administrat postpartum pot determina ameliorare neurologică parţială (clasă IV) [143].

Encefalomielita acută diseminată (EMAD) este o boală demielinizantă monofazică mediată imun care afectează sistemul nervos central şi se asociază cu morbiditate şi mortalitate semnificative. Studii controlate despre terapia în EMAD nu sunt disponibile. Tratamentul standard este cu corticosteroizi în doze mari. Utilizarea IgIv (0.4g/kg/zi timp de 5 zile sau 1g/kg/zi timp de 2 zile) a fost raportată în prezentări de cazuri şi serii mici ca putând avea efect favorabil când este folosită ca terapie iniţială, atât la adult cât şi la copil (clasă IV) [144-148]. IgIv pot avea efecte benefice ca terapie de a doua linie (clasă IV) [149-152] mai ales la pacienţii care nu pot primi cortizon sau nu răspund la terapia cu steroizi (clasă IV) [153-155] sau la pacienţii cu implicarea sistemului nervos periferic şi eşecul terapiei cortizonice (clasă IV de evidenţă). Alternativ, terapia combinată cu steroizi şi IgIv (clasă IV) [156-161] sau steroizi, IgIv PE ar putea avea efect favorabil dacă este adminstrată precoce în cursul bolii (clasă IV de evidenţă) [162,163].

Recomandări

IgIv pot avea efect favorabil în tratamentul EMAD şi de aceea ar trebui încercate (0.4g/kg/zi timp de 4-5 zile) la pacienţii care nu răspund la doze mari de steroizi (recomandare de bună practică medicală). Curele pot fi repetate. PE poate fi şi ea luată în considerare la pacienţii care nu raspund la corticoterapie în doze mari.

Sindromul stiff-man

Datele publicate sunt disponibile dintr-un studiu randomizat dublu-orb, placebo-controlat, încrucişat (clasă I) [164], dintr-o opinie unor experţi naţionali (clasă IV) [165], din 3 studii necontrolate (clasă IV) [165-167], două serii de caz (clasă IV) [168,169], 16 raportari de caz (clasă IV) şi 5 analize sistematice cu putere statistică adecvată ale unor studii clinice prospective randomizate controlate (clasă I) [170-174].

Studiul randomizat [164] a înrolat 16 pacienţi cu SPS care au fost trataţi cu 2g/kg de IgIv, împarţite în două doze timp de 2 zile, sau placebo pentru 3 luni. După o lună fără terapie, fiecare pacient a trecut la terapia alternativă pentru încă 3 luni. După o perioadă de întrerupere a tratamentului de 1 lună, pacienţii au trecut la terapia alternativă pentru încă 3 luni. Toţi pacienţii au fost urmăriţi cel puţin 3 luni după infuzii. Rezultatele studiului au arătat un declin semnificativ al scorurilor de rigiditate pentru cei care au primit IgIv din lună 1 până în luna 4 şi rebound când au fost trecuţi la terapia cu placebo. Scorurile în grupul placebo au rămas constante din luna 1 până în luna 4 şi au scăzut semnificativ după trecerea la IgIV. Unsprezece din cei 16 pacienţi care au primit IgIv au fost capabili să meargă fără ajutor. Durata beneficiului a variat de la 6-12 săptămâni până la un an. Titrurile serice de anticorpi antiGAD au scăzut după administrarea de IgIv, dar nu şi după placebo. Acest studiu a demonstrat că terapia cu IgIv este sigură şi eficienă pentru pacienţii cu sindrom „stiffman".

Conform studiilor necontrolate, IgIv au îmbunătăţit calitatea vieţii la 6 pacienţi cu sindrom „stiffman" [165], iar la alte 2 grupuri compuse fiecare din 3 pacienţi au determinat ameliorare obiectivă substanţială [166,167]. Două serii de caz au arătat ameliorare clinică la cinci din şase pacienţi trataţi cu IgIv [168,169].

Recomandări

Se recomandă a se folosi IgIv (2g/kg în 2-5 zile) la pacienţii cu sindrom „stiffman" care răspund incomplet la Diazepam sau Baclofen şi au dizabilitate importantă ce necesită baston sau cadru din cauza rigidităţii trunchiului şi a căderilor frecvente (nivelul A de recomandare) (clasă I).

Epilepsia infantilă rezistentă la tratament

Epilepsia infantilă rezistentă la tratament include mai multe boli, cum ar fi: sindromul Landau-Kleffner, sindromul West, sindromul Lennox-Gastaut, epilepsia mioclonică severă sau epilepsii rezistente care se manifestă tipic în copilarie sau adolescenţă şi se caracterizează prin disfuncţie neurologică progresivă. Tratamentul standard pentru epilepsia rezistentă constă în antiepileptice, doze mari de steroizi sau PE. De asemenea, trebuie luat în considerare tratamentul chirurgical. Raportări de cazuri şi serii mici au arătat ca unii pacienţi cu epilepsia rezistentă răspund într-o anumită măsură la tratamentul cu IgIv (clasă IV) [175,176].

Aproximativ 100 de pacienţi cu sindrom West sau Lennox-Gastaut au fost trataţi cu IgIv cu rezultate larg variabile [176,177]. Terapia a determinat reducerea numărului crizelor

cu îmbunătăţirea aspectului EEG în aproape jumătate din cazuri. Efectele pozitive au fost observate de la câteva zile până la câteva săptămâni sau luni după tratament. Recăderile au fost frecvente.

Utilizarea cu succes a IgIV ca monoterapie iniţială în sindromul Landau-Kleffner a fost raportată în studii de caz [178,179], şi după terapia iniţială cu steroizi[180] sau antiepileptice cu steroizi [181,182] la câtiva pacienţi [183].

Studiile de caz despre folosirea IgIv în epilepsia rezistentă au sugerat că administrarea lunară de IgIv (0.4g/kg pentru 5 zile la interval de 4 săptămâni urmată de tratament cu IgIv de întreţinere, lunar) poate ameliora boala în cazul pacienţilor refractari la antiepileptice[184], steroizi sau PE [185].

Recomandări:
IgIv par să aibă un efect favorabil în epilepsia rezistentă şi pot fi încercate la pacienţi selectaţi, refractari la alte terapii (recomandare de bună practică medicală). IgIv au fost administrate în doze de 0.4g/kg/zi timp de 4-5 zile, iar curele pot fi repetate la 2-6 săptămâni.

Efecte secundare ale IgIv

Efectele secundare ale PE şi terapiei cu IgIv au fost raportate în mai multe studii (20-24). Acestea au evidenţiat mai multe cazuri de pneumonie, atelectazie, tromboză şi tulburări hemodinamice legate în special de terapia prin PE, faţă de IgIV. Reacţiile adverse ale IgIv au inclus hipotensiunea, dispneea, febra, hematuria, greaţă, vărsătură, meningismul, acutizarea insuficienţei renale cronice, posibil infarct miocardic acut, eritemul dureros la locul de infuzie. Efectele adverse ale IgIv în tratamentul bolilor autoimune neurologice au fost studiate prospectiv în timpul a 84 de cure terapeutice cu un total de 341 de administrări în condiţii clinice de rutină [186]. Cefaleea a apărut în 30% din cazuri. Efecte adverse severe care să ducă la întreruperea terapiei au apărut în 4% dintre toate curele. Acestea au inclus tromboza venei jugulare, reacţii alergice şi senzaţie de presiune retrosternală. Modificările de laborator au inclus anomalii ale enzimelor hepatice şi modificări ale leucocitelor, eritrocitelor, hematocritului, hemoglobinei, alanin-aminotransferazei şi aspartat-aminotransferazei. Nici una dintre aceste anomalii de laborator nu a avut relevanţă clinică. Pe baza acestor date, în general se consideră terapia cu IgIv ca fiind relativ sigură. Totuşi, pentru a evita complicaţiile, ar trebui să fie obligatorie monitorizarea atentă a analizelor de laborator inclusiv a hemoleucogramei, enzimelor hepatice şi funcţiei renale [186].

Conflicte de interese

Irina Elovaara a ţinut cursuri şi a participat la un studiu despre eficacitatea IgIv în exacebările sclerozei multiple sponsorizat de Baxter. Nici un alt membru al comitetului autor nu a raportat vreun conflict de interese.

Bibliografie

1. Brainin M, Barnes M, Baron J-C, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. European Journal of Neurology 2004; 11: 577–581.
2. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. New England Journal of Medicine 2001; 345: 747–755.
3. Masson PL. Elimination of infectious antigens and increase of IgG catabolism as possible modes of action of IVIG. Journal of Autoimmunity 1993; 6: 683–689.
4. Asakura K, Miller DJ, Murray K, Bansal R, Pfeiffer SE, Rodriguez M. Monoclonal autoantibody SCH94.03, which promotes central nervous system remyelination, recognizes an antigen on the surface of oligodendrocytes. Journal of Neuroscience Research 1996; 43: 273–281.
5. Ciric B, Van Keulen V, Paz Soldan M, Rodriguez M, Pease LR. Antibody-mediated remyelination operates through echanism independent of immunomodulation. Journal of Neuroimmunology 2004; 146: 153–161.
6. Asakura K, Pogulis RJ, Pease LR, Rodriguez M. A monoclonal autoantibody which promotes central nervous system remyelination is highly polyreactive to multiple known and novel antigens. Journal of Neuroimmunology 1996; 65: 11–19.
7. Miller DJ, Rodriguez M. A monoclonal autoantibody that promotes central nervous system remyelination in a model of multiple sclerosis is a natural autoantibody encoded by germline immunoglobulin genes. Journal of Immunology 1995; 154: 2460–2469.
8. Stangel M, Compston A, Scolding NJ. Oligodendroglia are protected from antibody-mediated complement injury by normal immunoglobulins (‘‘IVIG’’). Journal of Neuroimmunology 2000; 103: 195–201.
9. Stangel M, Compston DAS, Scolding NJ. Polyclonal immunoglobulins for intravenous use do not influence the behaviour of cultured oligodendrocytes. Journal of Neuroimmunology 1999; 96: 228–233.
10. Aktas O, Waiczies S, Grieger U, Wendling U, Zschenderlein R, Zipp F. Polyspecific immunoglobulins (IVIG) suppress proliferation of human (auto)antigen-specific T cells without inducing apoptosis. Journal of Neuroimmunology 2001; 114: 160–167.
11. Prasad NK, Papoff G, Zeuner A, et al. Therapeutic preparations of normal polyspecific IgG (IVIG) induce apoptosis în human lymphocytes and monocytes: a novel mechanism of action of IVIG involving the Fas apoptotic pathway. Journal of Immunology 1998; 161: 3781–3790.
12. Yuki N, Miyagi F. Possible mechanism of intravenous immunoglobulin treatment on anti-GM1 antibody-mediated neuropathies. Journal of the Neurological Sciences 1996; 139: 160–162.
13. Buchwald B, Ahangari R, Weishaupt A, Toyka KV. Intravenous immunoglobulins neutralize blocking antibodies in Guillain-Barre syndrome. Annals of Neurology 2002; 51: 673–680.
14. Basta M, Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect în patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. Journal of Clinical Investigation 1994; 94: 1729–1735.
15. Winer JB, Hughes RAC, Osmond C. A prospective study of acute idiopathic neuropathy. I. Clinical features and their prognostic value. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1988; 51: 605–612.
16. Brettle RP, Gross M, Legg NJ, Lockwood M, Pallis C. Treatment of acute polyneuropathy by plasma exchange. Lancet 1978; 2: 1100.
17. The Guillain-Barre´ Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barre´ syndrome. Neurology 1985; 35: 1096–1104.
18. Consensus Conference. The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. NIH Consensus Development. The Journal of the American Medical Association 1986; 256: 1333–1337.
19. Kleyweg RP, Van der Meche´ FGA, Meulstee J. Treatment of Guillain-Barre´ syndrome with high-dose gammaglobulin. Neurology 1988; 38: 1639–1641.
20. Van der Meche´ FGA, Schmitz PIM, The Dutch Guillain- Barre´ Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange în Guillain-Barre´ syndrome. New England Journal of Medicine 1992; 326: 1123–1129.

21. Bril V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barre´ syndrome. Neurology 1996; 46: 100–103.
22. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre´ Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre´ syndrome. Lancet 1997; 349: 225–230.
23. Nomura K, Hamaguchi K, Hattori T, et al. A randomized controlled trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in Guillain-Barre´ syndrome. Neurological Therapeutics 2001; 18: 69–81.
24. Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, et al. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barre´ syndrome. European Neurology 2001; 46: 107–109.
25. Raphael JC, Chevret S, Harboun M, Jars-Guincestre MC, French Guillain-Barre´ Syndrome Cooperative Group. Intravenous immune globulins în patients with Guillain-Barre´ syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2001; 71: 235– 238.
26. Gurses N, Uysal S, Cetinkaya F, Icslek I, Kalayci AG. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barre´ syndrome. Scândinavian Journal of Infectious Diseases 1995; 27: 241–243.
27. Wang R, Feng A, Sun W, Wen Z. Intravenous immunoglobulin in children with Guillain-Barre´ syndrome. Journal of Applied Clinical Pediatrics 2001; 16: 223–224.
28. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Mo¨ ntning JS. Intravenous immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barre´ syndrome. Pediatrics 2005; 116: 8–14.
29. Kanra G, Ozon A, Vajsar J, Castagna L, Secmeer G, Topaloglu H. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barre´ syndrome. European Journal of Paediatric Neurology 1997; 1: 7–12.
30. van Koningsveld R, Schmitz PIM, Van der Meche´ FGA, et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre´ syndrome: randomised trial. Lancet 2004; 363: 192–196.
31. Hughes RAC. Treatment of Guillain-Barre´ syndrome with corticosteroids: lack of benefit? Lancet 2004; 363: 181.
32. Hughes RAC, Cornblath DR. Guillain-Barre´ syndrome. Lancet 2005; 366: 1653–1666. 33. Jacobs BC, Van Doorn PA, Schmitz PI, et al. Campylobacter jejuni infections and anti-GM1 antibodies în Guillain-Barre´ syndrome. Annals of Neurology 1996; 40: 181–187.
34. Yuki N, Ang CW, Koga M, et al. Clinical features and response to treatment in Guillain-Barre´ syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside. Annals of Neurology 2000; 47: 314–321.
35. Kuwabara S, Mori M, Ogawara K, Hattori T, Yuki N. Indicators of rapid clinical recovery in Guillain-Barre´ syndrome. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2001; 70: 560–562.
36. Ruts L, van Koningsveld R, Van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barre´ syndrome with treatment related fluctuations. Neurology 2005; 65: 138–140.
37. Hughes RAC, Swan AV, Raphael JC, Annane D, van Koningsveld R, Van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barre´ syndrome:a systematic review. Brain 2007; 130: 2245–2257.
38. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Annals of Neurology 1994; 36: 838–845.
39. van Schaik IN, Winer JB, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobuline for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; 2: CD001797.
40. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne DW, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin treatment în chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A doubleblind, placebo-controlled, cross-over study. Brain 1996; 119: 1067–1077.
41. Hughes RA, Bensa S, Willison HJ, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone în chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Annals of Neurology 2001; 50:195–201.
42. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, et al. Randomized controlled trial of IVIG în untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology 2001; 56: 445–449.

43. Thompson N, Choudhary PP, Hughes RAC, Quinlivan RM. A novel trial deşign to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Journal of Neurology 1996; 243: 280–285.
44. Vermeulen M, Van Doorn PA, Brand A, Strengers PFW, Jennekens FGI, Busch HFM. Intravenous immunoglobulin treatment în patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1993; 56: 36–39.
45. 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 Neurology 2008; 7: 136–144.
46. Hughes RAC, Bouche P, Cornblath DR, et al. EFNS/PNS guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. European Journal of Neurology 2006; 13: 326–332.
47. Donaghy M, Mills KR, Boniface SJ, et al. Pure motor demyelinating neuropathy: deterioration after steroid treatment and improvement with intravenous immunoglobulin. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1994; 57: 778–783.
48. Van Doorn PA, Dippel DWJ, Vermeulen M. Longterm iv immunoglobulin treatment în chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Journal of the Peripheral Nervous System 2007; 12(Suppl.): 89.
49. Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. Journal of Neuroimmunology 2001; 115: 4–18.
50. Carpo M, Cappellari A, Mora G, et al. Deterioration of multifocal motor neuropathy after plasma exchange. Neurology 1998; 50: 1480–1482.
51. Claus D, Specht S, Zieschang M. Plasmapheresis în multifocal motor neuropathy: a case report. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2000; 68: 533–535.
52. Van den Berg LH, Lokhorst H, Wokke JH. Pulsed highdose dexamethasone is not effective în patients with multifocal motor neuropathy [comment]. Neurology 1997; 48: 1135.
53. van Schaik IN, Van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobuline for multifocal motor neuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; 2: CD004429.
54. Azulay J-P, Blin O, Pouget J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment în patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. Neurology 1994; 44:429–432.
55. 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: 1256–1262.
56. Leger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy în multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebocontrolled study. Brain 2001; 124: 145–153.
57. Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1995; 59: 248–252.
58. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JHJ, Van Es HW, Van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. Annals of Neurology 2000; 48: 919–926.
59. Le´ger JM, Viala K, Cancalon F, et al. Intravenous immunoglobulin as short- and long-term therapy of multifocal motor neuropathy: a retrospective study of response to IVIG and of its predictive criteria in 40 patients. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2008; 79: 93–96.
60. Terenghi F, Cappellari A, Bersano A, Carpo M, Barbieri S, Nobile-Orazio E. How long is IVIG effective in multifocal motor neuropathy? Neurology 2004; 62: 666–668.
61. Van den Berg LH, Franssen H, Wokke JHJ. The longterm effect of intravenous immunoglobulin treatment in multifocal motor neuropathy. Brain 1998; 121: 421–428.
62. Vucic S, Black KR, Chong PST, Cros D. Multifocal motor neuropathy. Decrease în conduction blocks and reinnervation with long-term IVIG. Neurology 2004; 63: 1264–1269.
63. van Schaik IN, Bouche P, Illa I, et al. EFNS/PNS guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. European Journal of Neurology 2006; 13: 802–808.

64. Kelly JJ, Kyle RA, O_Brien PC, Dyck PJ. Prevalence of monoclonal protein în peripheral neuropathy. Neurology 1981; 31: 1480–1483.
65. Latov N. Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathies. Annals of Neurology 1995; 37(S1): S32–S42.
66. Nobile-Orazio E, Manfredini E, Carpo M, et al. Frequency and clinical correlates of anti-neural IgM antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. Annals of Neurology 1994; 36: 416–424.
67. Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin în demyelinating
neuropathy with IgM gammopathy. Annals of Neurology 1996; 40: 792–795.
68. Comi G, Roveri L, Swan A, et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. Journal of Neurology 2002; 249: 1370–1377.
69. Mariette X, Chastang C, Louboutin JP, Leger JM, Clavelou P, Brouet JC. A randomised clinical trial comparing interferon-a and intravenous immunoglobulin în polyneuropathy associated with monoclonal IgM. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1997; 63: 28–34.
70. Lunn MPT, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006: CD002827.
71. Cook D, Dalakas MC, Galdi A, Biondi D, Porter H. High-dose intravenous immunoglobulin în the treatment of demyelinating neuropathy associated with monoclonal gammopathy. Neurology 1990; 40: 212–214.
72. Leger JM, Ben Younes-Chennoufi A, Chassande B, et al. Human immunoglobulin treatment of multifocal motor neuropathy and polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1994; 57(Suppl.): 46–49.
73. Ellie E, Vital A, Steck A, Boiron JM, Vital C, Julien J. Neuropathy associated with ‘‘benign’’ anti-myelin-associated glycoprotein IgM gammopathy: clinical, immunological, neurophysiological pathological findings and response to treatment în 33 cases. Journal of Neurology 1996; 243: 34–43.
74. Gorson KC, Allam G, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment în 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. Neurology 1997; 48:321–328.
75. Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, Di Troia A, Scarlato G. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. Brain 2000; 123: 710–717.
76. Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH, Weinstein R. Treatment experience in patients with anti-myelinassociated glycoprotein neuropathy. Muscle and Nerve 2001; 24: 778–786.
77. Hadden RDM, Nobile-Orazio E, Sommer C, et al. Paraproteinaemic demyelinating neuropathy. In: Hughes R, Brainin M, Gilhus NE, eds. European Handbook of Neurological Management. Blackwell Publishing, 2006: 362–375.
78. Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH, Weinstein R. Efficacy of intravenous immunoglobulin în patients with IgG monoclonal gammopathy and polyneuropathy. Archives of Neurology 2002; 59: 766–772.
79. Nobile-Orazio E, Casellato C, Di Troia A. Neuropathies associated with IgG and IgA monoclonal gammopathy. Revista de Neurologia (Paris) 2002; 158: 979–987.
80. Allen D, Lunn MPT, Niermeijer J, Nobile-Orazio E. Treatment for IgG and IgA paraproteinaemic neuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007: CD005376.
81. Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies în the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 1996; 47: 678–683.
82. Maddison P, Newsom-Davis J. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (2): CD003279.
83. Alessi G, De Reuck J, De Bleecker J, Vancayzeele S. Successful immunoglobulin treatment in a patient with neuromyotonia. Clinical Neurology and Neurosurgery 2000; 102: 173–175.
84. Ishii A, Hayashi A, Ohkoshi N, et al. Clinical evaluation of plasma exchange and high dose intravenous immunoglobulin in a patient with Isaacs_ syndrome. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1994; 57: 840–842.

85. Mitchell WG, Davalos-Gonzalez Y, Brumm VL, et al. Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae. Pediatrics 2002; 109: 86–98.
86. Bataller L, Graus F, Saiz A, Vilchez JJ, Spanish Opsoclonus-Myoclonus Study Group. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonusmyoclonus. Brain 2001; 2: 437–443.
87. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2000; 68: 479–482.
88. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al.: A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. New England Journal of Medicine 1993; 329: 1993–2000.
89. Al-Mayouf SM, Laxer RM, Schneider R, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for juvenile dermatomyositis— Efficacy and safety. Journal of Rheumatology 2000; 27: 2498–2503.
90. Sansome A, Dubowitz V. Intravenous immunoglobulin in juvenile dermatomyositis—Four year review of nine cases. Archives of Disease în Childhood 1995; 72: 25–28.
91. Tsai MJ, Lai CC, Lin SC, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in juvenile dermatomyositis. Zhonghua Min Guo Xiao Erke Yi Xue Hui Za Zhi 1997; 38: 111–115.
92. Cherin P, Piette JC, Wechsler B, et al.: Intravenous gamma globulin as first line therapy in polymyositis and dermatomyositis: an open study în 11 adult patients. Journal of Rheumatology 1994; 21: 1092–1097.
93. Danieli MG, Malcangi G, Palmieri C, et al. Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. Annals of the Rheumatic Diseases 2002; 61: 37–41.
94. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, et al.: Treatment of inclusion-body myositis with IVIG: a double-blind, placebocontrolled study. Neurology 1997; 48: 712–716.
95. Walter MC, Lochmuller H, Toepfer M, et al. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. Journal of Neurology 2000; 247: 22–28.
96. Dalakas MC, Koffman B, Fujii M, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone în the treatment of IBM. Neurology 2001; 56: 323–327.
97. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and longterm follow up of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. Arthritis and Rheumatism 2002; 46: 467–474.
98. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. European Journal of Neurology 2006; 13: 691–699.
99. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous
immunoglobulin în myasthenia gravis. Annals of Neurology 1997; 41: 789–796.
100. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin– a randomized double-blind clinical trial. Archives of Neurology 2005; 62: 1689–1693.
101. Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis – a randomized controlled trial. Neurology 2007; 68: 837–841.
102. Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. Artificial Organs 2001; 25: 967–973.
103. Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin în myasthenia gravis. Muscle and Nerve 2002; 26: 549–552.
104. Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Namba T, Grob D. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia-gravis. Archives of Internal Medicine 1986; 146: 1365–1368.
105. Cosi V, Lombardi M, Piccolo G, Erbetta A. Treatment of myasthenia-gravis with high-dose intravenous immunoglobulin. Acta Neurologica Scândinavica 1991; 84: 81–84.
106. Evoli A, Palmisani MT, Bartoccioni E, Padua L, Tonali P. High-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia-gravis. Italian Journal of Neurological Sciences 1993; 14: 233–237.
107. Perez-Nellar J, Dominguez AM, Llorens-Figueroa JA, et al. A comparative study of intravenous immunoglobulin and plasmapheresis preoperatively în myasthenia. Revista de Neurologia 2001; 33: 413–416.
108. Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment în myasthenic crisis. Neurology 1999; 52: 629–632.

109. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hoffmann L, et al. Long-term effects of a multimodal approach including immunoadsorption for the treatment of myasthenic crisis. Artificial Organs 2006; 30: 597–605.
110. Hain B, Hanisch F, Deschauer M. Seronegative myasthenia with antibodies against muscle-specific tyrosine kinase. Nervenarzt 2004; 75: 362.
111. Takahashi H, Kawaguchi N, Nemoto Y, Hattori T. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment of MUSK antibody-positive seronegative myasthenia gravis. Journal of the Neurological Sciences 2006; 247: 239–241.
112. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; (2).
113. Feasby T, Banwell B, Benstead T, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. Transfusion Medicine Reviews 2007; 21: S57–S107.
114. Achiron A, Barak Y, Miron S, Sarova-Pinhas I. Immunoglobulin treatment în refractory myasthenia gravis. Muscle and Nerve 2000; 23: 551–555.
115. Hilkevich O, Drory VE, Chapman J, Korczyn AD. The use of intravenous immunoglobulin as maintenance therapy în myasthenia gravis. Clinical Neuropharmacology 2001; 24: 173–176.
116. Wegner B, Ahmed I. Intravenous immunoglobulin monotherapy în long-term treatment of myasthenia gravis. Clinical Neurology and Neurosurgery 2002; 105: 3–8.
117. Farbu E, Gilhus NE, Barnes MP, et al. EFNS guideline on diagnosis and management of post-polio syndrome. Report of an EFNS task force. European Journal of Neurology 2006; 13: 795–801.
118. Halstead LS. Assessment and differential diagnosis for post-polio syndrome. Orthopedics 1991; 14: 1209–1217.
119. Gonzalez H, Khademi M, Andersson M, et al. Prior poliomyelitis – IVIG treatment reduces proinflammatory cytokine production. Journal of Neuroimmunology 2004; 150: 139–144.
120. Farbu E, Rekand T, Vik-Mo E, Lygren H, Gilhus NE, Aarli JA. Post-polio syndrome patients treated with intravenous immunoglobulin: a double-blinded randomized controlled pilot study. European Journal of Neurology 2007; 14: 60–65.
121. Gonzalez H, Sunnerhagen KS, Sjoberg I, Kaponides G, Olsson T, Borg K. Intravenous immunoglobulin for post-polio syndrome: a randomised controlled trial. Lancet Neurology 2006; 5: 493–500.
122. Kaponides G, Gonzalez H, Olsson T, Borg K. Effect of intravenous immunoglobulin în patients with post-polio syndrome – an uncontrolled pilot study. Journal of Rehabilitation Medicine 2006; 38: 138–140.
123. Farbu E, Rekand T, Gilhus NE, et al. [Intravenous immunoglobulin în postpolio syndrome]. Tidsskrift for den Norske Laegeforening 2004; 124: 2357–2358.
124. Achiron A, Gabbay U, Gilad R, et al. Intravenous immunoglobulin treatment în multiple sclerosis. Effect on relapses. Neurology 1998; 50: 398–402.
125. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser Fuchs S, Nahler G, Mamoli B. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy în relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin în Multiple Sclerosis Study Group. Lancet 1997; 349: 589–593.
126. Lewanska M, Zajdal MS, Selmaj K. No difference in efficacy of two different doses of intarvenous immunoglobulins în MS: Clinical and MRI assessment. European Journal of Neurological 2002; 9: 565–572.
127. Sorensen PS, Wanscher B, Jensen CV, et al. Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. Neurology 1998; 50: 1273–1281.
128. Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. European Journal of Neurology 2002; 9: 557–563.
129. Rieckmann P, Toyka KV, Bassetti C, et al. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis – new aspects and practical application. Journal of Neurology 2004; 251: 1329–1339.
130. Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Hommes OR. Intravenous immunoglobulin în MS: promise or failure? Journal of the Neurological Sciences 2007; 259: 61–66.
131. 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. Archives of Neurology 2004; 61: 1515–1520.

132. Hommes OR, Sorensen PS, Fazekas F, et al. Intravenous immunoglobulin în secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364: 1149–1156.
133. Pohlau D, Przuntek H, Sailer M, et al. Intravenous immunoglobulin în primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. Multiple Sclerosis 2007; 13: 1107–1117.
134. Achiron A, Rotstein Z, Noy S, Mashiach S, Dulitzky M, Achiron R. Intravenous immunoglobulin treatment în the prevention of childbirth-associated acute exacerbations în multiple sclerosis: a pilot study. Journal of Neurology 1996; 243: 25–28.
135. Haas J. High dose IVIG în the post partum period for prevention of exacerbations în MS. Multiple Sclerosis 2000; 6(Suppl. 2): S18–S20.
136. Haas J, Hommes OR. A dose comparison study of IVIG în postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2007; 13: 900–908.
137. Sorensen PS, Haas J, Sellebjerg F, Olsson T, Ravnborg M. IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses în MS. Neurology 2004; 63: 2028–2033.
138. Visser LH, Beekman R, Tijssen CC, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of i.v. immune globulins în combination with i.v. methylprednisolone în the treatment of relapses în patients with MS. Multiple Sclerosis 2004; 10: 89–91.
139. Noseworthy JH, O_Brien PC, Weinshenker BG, et al. IV immunoglobulin does not reverse established weakness în MS. Neurology 2000; 55: 1135–1143.
140. Noseworthy JH, O_Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of intravenous immunoglobulin în inflammatory demyelinating optic neuritis. Neurology 2001; 56: 1514–1522.
141. Stangel M, Boegner F, Klatt CH, Hofmeister C, Seyfert S. Placebo controlled pilot trial to study the remyelinating potential of intravenous immunoglobulins în multiple sclerosis. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2000; 68: 89–92.
142. Bakker J, Metz L. Devic_s neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin (IVIG). Canadian Journal of Neurological Sciences 2004; 31: 265–267.
143. Airas L, Kurki T, Erjanti H, Marttila RJ. Successful pregnancy of a patients with Balo_s concentric sclerosis. Multiple Sclerosis 2005; 11: 346–348.
144. Nishikawa M, Ichiyama T, Hayashi T, Ouchi K, Furukawa S. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. Pediatric Neurology 1999; 21: 583–586.
145. Finsterer J, Grass R, Sto¨ llberger C, Mamoli B. Immunoglobulins in acute parainfectious disseminated encephalomyelitis. Clinical Pharmacology 1998; 21: 256–261.
146. Revel-Viik S, Hurvitz H, Klar A, Virozov Y, Korn-Lubetzki I. Recurrent acute disseminated encephalomyelitis associated with acute cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection. Journal of Child Neurology 2000; 15:421–424.
147. Unay B, Sarici U¨ , Bulakbas¸ i N, Akin R, Go¨ kc¸ay E. Intravenous immunoglobulin therapy în acute disseminated
encephalomyelitis associated with hepatitis A infection. Pediatrics International 2004; 46: 171–173.
148. Yokoyama T, Sakurai M, Aota Y, Wakabayashi Y, Ohyashiki K. An adult case of acute disseminated encephalomyelitis accompanied with measles infection. Internal Medicine 2005; 44: 1204–1205.
149. Sahlas DJ, Miller SP, Guerin M, Veilleux M, Francis G. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. Neurology 2000; 54: 1370–1372.
150. Kleinman M, Brunquell P. Acute disseminated encephalomyelitis: response to intravenous immunoglobulin. Journal of Child Neurology 1995; 10: 481–483.
151. Hahn JS, Siegler DJ, Enzmann D. Intravenous gammaglobulin therapy în recurrent acute disseminated encephalomyelitis. Neurology 1996; 46: 1173–1174.
152. Andersen JB, Rasmussen LH, Herning M, Parregaard A. Dramatic improvement of severe acute disseminated encephalomyelitis after treatment with intravenous immunoglobulin in a three-year-old boy. Developmental Medicine Child Neurology 2001; 43: 136–140.

153. Marchioni E, Marinou-Aktipi K, Uggetti C, Bottanelli M, Pichiecchio A, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin treatment în adult patients with steroidresistant monophasic or recurrent acute disseminated encephalomyelitis. Journal of Neurology 2002; 249: 100–104.
154. Chandra SR, Kalpana D, Anilkumar TV, Kabeer KA, Chitra P, Bhaskaran R. Acute disseminated encephalomyelitis following leptospirosis. The Journal of the Association of Physicians of India 2004; 52: 327–329.
155. Marchioni E, Ravaglia S, Piccolo G, Furione M, Zardini E, et al. Postinfectious inflammatory disorders: subgroups based on prospective follow-up. Neurology 2005; 65: 1057–1065.
156. Strassberg R, Schonfeld T, Weitz R, Karmazyn B, Harel L. Improvement of atypical acute disseminated encephalomyelitis
with steroids and intravenous immunoglobulins. Pediatric Neurology 2002; 24: 139–143.
157. Au WY, Lie AKW, Cheung RTF, et al. Acute disseminated encephalomyelitis after para-influenza infection post bone arrow transplantation. Leukemia and lymphoma 2002; 43: 455–457.
158. Krishna Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis în children. Pediatrics 2002; 110; e1–e7.
159. Nakamura N, Nokura K, Zettsu T, et al. Neurologic complication associated with influenza vaccination: two adult cases. Internal Medicine 2003; 42: 191–194.
160. Sonmez FM, O¨ demis E, Ahmetoglu A, Ayvaz A. Brainstem encephalitis and acute disseminated encephalomyelitis following mumps. Pediatric Neurology 2004; 30: 132–134.
161. Bangsgaard R, Larsen VA, Milea D. Isolated bilateral optic neuritis în acute disseminated encephalomyelitis. Acta Ophthalmologica Scândinavica 2006; 84: 815–817.
162. Lu RP, Keilson G. Combination regimen of methylprednisolone, IVIG immunoglobulin and plasmapheresis earlyin the treatment of acute disseminated encephalomyelitis. Journal of Clinical Apheresis 2006; 21: 260–265.
163. Khurana DS, Melvin JJ, Kothare SV, et al. Acute disseminated encephalomyelitis în children: discordant neurologic and neuroimaging abnormalities and response toplasmapheresis. Pediatrics 2005; 116: 431–436.
164. Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B. High-dose intravenous immune globulin for stiffperson syndrome. New England Journal of Medicine 2001; 345:1870–1876.
165. Gerschlager W, Brown P. Effect of treatment with intravenous immunoglobulin on quality of life în patients with stiff-person syndrome. Movement Disorders 2002; 17: 590–593.
166. Amato AA, Corman EW, Kissel JT. Treatment of stiff-man syndrome with intravenous immunoglobulin. Neurology 1994; 44: 1652–1654.
167. Karlson EW, Sudarsky L, Ruderman E, Pierson S, Scott M, Helfgott SM. Treatment of stiff-man syndrome with intravenous immune globulin. Arthritis and Rheumatism 1994; 37: 915–918.
168. Cantiniaux S, Azulay JP, Boucraut J, Poget J, Attarian S. Stiff man syndrome: clinical forms, treatment and clinical course. Revista de Neurologia (Paris) 2006; 162: 832–839.
169. Vieregge P, Branczyk B, Berrnet W, Stocker W, Soyka D, Kompf D. Stiff-man syndrome. Report of 4 cases. Nervenarzt 1994; 65: 712–717.
170. Gurcan HM, Ahmed AR. Efficacy of various intravenous immunoglobulin therapy protocols in autoimmune and chronic inflammatory disorders. Annals of Pharmacotherapy 2007; 41: 812–823.
171. Gold R, Strangel M, Dalakas MC. Drug insight: the use of intravenous immunoglobulin în neurology-therapeutic considerations and practical issues. Nature Clinical Practice. Neurology 2007; 3: 36–44.
172. Fergusson D, Hutton B, Sharma M, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurological conditions: a systematic review. Transfusion 2005; 45: 1640–1657.
173. Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. Pharmacology and Therapeutics 2004; 102: 177–193.
174. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin în autoimmune neuromuscular diseases. The Journal of the American Medical Association 2004; 291: 2367–2375.
175. Villani F, Avanzini G. The use of immunoglobulins în the treatment of human epilepsy. Neurological Sciences 2002; 23(Suppl. 1): s33–37.

176. Billiau An D, Witters P, Ceulemans B, Kastan A, Wouters C, et al. Intravevous immunoglobulins în refractory childhood-onset epilepsy: effects on seizure frequency, EEG activity and cerebrospinal fluid cytokine profile. Epilepsia 2007; 48: 1739–1749.
177. Cavazzuti GB. Infantile encephalopathies. Neurological Sciences 2003; 24: S244–S245.
178. Mikati MA, Saab R. Successful use of intravenous immunoglobilin as initial monotherapy în Landau-Kleffner syndrome. Epilepsia 2000; 41: 880–886.
179. Mikati M, Saab R, Fayad MN, Choueiri RN. Efficacy of intravenous immunoglobulin în Landau-Kleffner syndrome. Pediatric Neurology 2002; 26: 298–300.
180. Lagae LG, Silberstein J, Gillis PL, Caesaer PJ. Successful use of intravenous immunoglobulins în Landau-Kleffner syndrome. Pediatric Neurology 1998; 18: 165–168.
181. Fayad MN, Choueiri R, Mikati M. Landau-Kleffner syndrome: consistent response to repeared intravenous gamma-globulin doses: a case report. Epilepsia 1997; 38:489–494.
182. Tutuncuoglu S, Serdaroglu G, Kadtoglu B. Landau-Kleffner syndrome beginning with stuttering: case report. Journal of Child Neurology 2002; 17: 785–788.
183. Mikati MA, Shamseddine AN. Management of Landau-Kleffner syndrome. Pediatric Drugs 2005; 7: 377–389.
184. Topcu M, Turanlt G, Aynact FM, et al. Rasmussen_s encephalitis în childhood. Child_s Nervous System 1999; 15: 395–403.
185. Villani F, Spreafico R, Farina L, et al. Positive response to immunomodulatory therapy în an adult patient with Rasmussens encephalitis. Neurology 2001; 56: 248–250.
186. Stangel M, Kiefer R, Pette M, Smolka MR, Marx P, Gold R. Side effects of intravenous immunoglobulin in autoimmune neurological diseases. Journal of Neurology 2003; 250: 818–821.