

## LE IMMUNOGLOBULINE EV NELLA TERAPIA DELLE GLOMERULOPATIE

F. Floccari<sup>1</sup>, R. Palla<sup>2</sup>, P. Polito<sup>1</sup>, S. Campo<sup>3</sup>, C. Aloisi<sup>3</sup>, M. Buemi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> S.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni Evangelista, Tivoli

<sup>2</sup> Dipartimento di Medicina Interna Università degli Studi, Pisa

<sup>3</sup> Cattedra di Nefrologia, Università degli Studi, Messina

### Intravenous high-dose immunoglobulin therapy and glomerulopathies

*Intravenous high-dose immunoglobulin (IVIG) therapy is used in several antibody-mediated diseases including Guillain-Barré syndrome, idiopathic thrombocytopenic purpura, and autoimmune neuropathies. In the last decade, numerous studies have evaluated the application of IVIG therapy in autoimmune glomerulopathies such as lupus nephritis, membranous glomerulonephritis, and transplant-related chronic nephropathy. These studies were conducted on small numbers of patients and varied with respect to IVIG doses and duration of therapy cycles. Furthermore, many of the patients included in the studies did not respond to conventional therapies, were affected by complications, and had impaired renal function. IVIG therapy was able to reduce proteinuria and inflammation and improve renal function in some forms of glomerulonephritis, particularly LES-related forms. IVIG therapy was also tested in patients awaiting kidney transplantation and in patients affected by transplant-related chronic nephropathy: in both groups the results were controversial. Seventy-eight cases of IVIG-related nephrotoxicity have been reported in the literature. In most cases the toxic effect was reversible and observed in patients with pre-existing renal failure treated with IVIG formulations containing saccharose. IVIG could have beneficial effects in many glomerulopathies. Nevertheless, further trials are needed to clarify the potential and the limitations of this therapeutic approach. (G Ital Nefrol 2007; 24: 311-19)*

### KEY WORDS:

Immunoglobulin,  
Glomerulonephritis,  
Proteinuria

### PAROLE CHIAVE:

Immunoglobuline,  
Glomerulonefriti,  
Proteinuria

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Michele Buemi  
Via Salita Villa Contino, 30  
98100 Messina  
e-mail: buemim@unime.it

### INTRODUZIONE

L'utilizzo terapeutico delle Immunoglobuline umane, somministrate ad alte dosi in infusione endovenosa (IVIG), è codificato oramai da decenni nel trattamento di una gran varietà di patologie autoimmuni, dalle patologie bollose della cute alle neuropatie autoimmuni, alla porpora trombotica trombocitopenica, al morbo di Kawasaki, alla sindrome di Guillain Barré (1) (Tab. I).

Il loro utilizzo in corso di patologie di pertinenza nefrologica è stato oggetto di attenzione di un numero crescente di studi sperimentali, con applicazioni sperimentali che spaziano dalla terapia della nefropatia cronica del trapianto, alla nefropatia da IgA, alla glomerulosclerosi focale segmentaria, alla nefrite lupica, alle vasculiti renali, alla glomerulonefrite membranosa (2-11).

Un'analisi d'insieme di tali studi sperimentali è resa

difficoltosa dalla scarsa omogeneità nelle modalità di applicazione di tale trattamento. Grandi sono, infatti, le differenze tra uno studio e l'altro circa la posologia, la durata del trattamento, il numero e la durata dei singoli cicli. La maggioranza di essi appartiene alla tipologia dei care report e, anche quando si tratta di trials clinici, essi di rado sono controllati e non sono praticamente mai randomizzati.

Tenteremo in questa review un'analisi descrittiva delle diverse modalità di approccio al trattamento con IVIG ed una analisi critica dei risultati.

### I MECCANISMI DI AZIONE

I meccanismi d'azione terapeutica delle immunoglobuline sono molteplici, ma ruotano tutti attorno al legame con i recettori FcγR per le immunoglobuline.

**TABELLA I - CLASSIFICAZIONE DELLE INDICAZIONI "WELL ESTABLISHED" PER LA IVIG (DA NOTE GUIDA SULLA RICERCA CLINICA SULLE IMMUNOGLOBULINE UMANE NORMALI PER SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA - EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS - IVIG)**

#### TERAPIA SOSTITUTIVA

- Agammaglobulinemia congenita ed ipogammaglobulinemia
- Immunodeficienza comune variabile
- Immunodeficienze combinate severe
- Sindrome di Wiskott Aldrich
- Mieloma e leucemia linfatica cronica con ipogammaglobulinemia secondaria severa ed infezioni ricorrenti
- Bambini affetti da AIDS congenito ed infezioni ricorrenti

#### EFFETTO IMMUNOMODULATORE

- Porpora trombocitopenica idiopatica (ITP) in bambini o adulti, ad alto rischio di sanguinamento o per correggere le piastrinopenia prima di intervento chirurgico
- Sindrome di Guillain Barré
- Morbo di Kawasaki
- Trapianto di midollo osseo allogenico

Tale recettori appartengono a tre tipologie: Fc $\gamma$ RI, che ha prevalente affinità per le IgG monometriche, Fc $\gamma$ RII e Fc $\gamma$ RIII che invece legano prevalentemente le Ig polimeriche. Il legame con Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RIIIa e Fc $\gamma$ RIII scatena tutte le reazioni caratteristiche dell'*engagement* antigene-anticorpo. L'attivazione del recettore Fc $\gamma$ RIIIb risulta invece nell'inibizione di una lunga serie di funzioni cellulari quali la degranulazione, la fagocitosi, il rilascio di citochine (12-14).

Le IVIG svolgono molteplici azioni anche sui linfociti B. Esse possono, infatti, agire come superantigene ed espandere la popolazione di determinati cloni di linfociti B o viceversa interferire con la maturazione periferica delle cellule B, svolgere un'azione pro-apoptotica sui linfociti tonsillari o anti-apoptotica su quelli periferici.

Le comuni formulazioni commerciali di IVIG contengono inoltre anticorpi rivolti contro una grande quantità di recettori quali Fas, MHC di classe I e II, Fc $\gamma$ Rs, TCR $\beta$ chain, CD5 e CD40 (13). Questi autoanticorpi provengono dal plasma di donatori sani, ove evidentemente non hanno effetti patologici. È stato al contrario ipotizzato che proprio questi autoanticorpi svolgerebbero un ruolo chiave nel meccanismo terapeutico delle IVIG, inducendo la formazione di immunocomplessi autoimmuni. Tali immunocomplessi hanno dimostrato proprietà antinfiammatorie in numerosi modelli murini di patologia autoimmuni (13). Essi sarebbero inoltre capaci di

interagire con il complemento attenuandone l'azione deleteria sui tessuti (13).

Uno schema sinottico dei meccanismi d'azione ipotizzati per la IVIG è riportato in Tabella II.

### GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA

Il primo tentativo terapeutico con IVIG nel trattamento della glomerulopatia membranosa è stato effettuato da un gruppo di studiosi Italiani nel 1991, su di un numero complessivo di 9 pazienti (15). Tali Autori hanno scelto di iniziare il trattamento con la somministrazione di 400 mg di Ig per kg di peso del paziente per 3 giorni consecutivi. Questa modalità di somministrazione è stata replicata per tre cicli, separati da intervalli di 21 giorni. Il trattamento è poi proseguito con una somministrazione di 400 mg/kg in un'unica giornata ogni 21 giorni per un periodo complessivo di 10 mesi.

Yokoyama et al., nel 1999, hanno invece scelto una dose di 100-150 mg/kg/die di Ig, somministrata per 6 giorni consecutivi ad una coorte di 30 pazienti, in un numero di cicli variabile, da paziente a paziente, da uno a tre (10).

Appaiono macroscopiche le diversità metodologiche esistenti tra i due studi. Mentre il primo dei due non dispone di un gruppo di controllo, il più recente è strutturato con la forma del *trial* controllato ma non randomizzato e non in doppio cieco. Tali limitazioni non meritano comunque di essere giudicate con rigore, specie in considerazione della rarità della malattia oggetto di studio, e della peculiare via di somministrazione della IVIG (che mal si concilia con un disegno a doppio cieco). Particolarmente delicato appare poi il tema del gruppo di controllo. Diverse critiche possono essere mosse alla scelta di confrontare risultati ottenuti su pazienti sensibili alla terapia steroidea e su pazienti che invece sono stati destinati ad altra terapia spesso proprio sulla base della loro scarsa rispondenza al trattamento "classico".

Ulteriori sostanziali differenze tra i due studi appaiono quelle relative alla durata del trattamento ed alla dose complessiva somministrata. Palla et al, somministrano infatti una dose complessiva di 50.4 g di Ig per kg di peso del paziente in un periodo di 10 mesi, al quale restringono l'osservazione dei pazienti.

Nello studio di Yokoyama la dose è stata invece di soli 0.6-2.7 g per kg di peso del paziente in un periodo di tempo che oscilla da soli 6 giorni a qualche settimana di trattamento. Il periodo d'osservazione in tale studio è stato invece molto lungo, arrivando in taluni pazienti a 3 decenni.

I due studi non sembrano però differire poi tanto per quanto attiene ai risultati. Nello studio di Palla

**TABELLA II - CLASSIFICAZIONE DEI PRINCIPALI MECCANISMI D'AZIONE PROPOSTI PER LA TERAPIA CON IVIG NELLA PATOLOGIA AUTOIMMUNE ED INFIAMMATORIA (MODIFICATO DA LAMIEUX ET AL.)**

Meccanismo	Effetto
Bloccaggio di Fc $\gamma$ RIII <i>Up-regulation</i> di Fc $\gamma$ RIIb Legame anti-idiotipo	Inibizione della fagocitosi Inibizione della fagocitosi Neutralizzazione di IgG patologiche Modulazione della maturazione/apoptosi delle cellule B
Legame ai recettori cellulari	Modulazione delle funzioni cellulari (apoptosi, degranolazione, secrezione, chemiotassi...)
Azione sul complemento Presenza di contaminanti (HLA, TGF $\beta$ ecc.)	Minore deposizione tissutale di frammenti ...

et al., gli effetti positivi della IVIG sono stati particolarmente evidenti nel gruppo di pazienti con normale funzione renale, nei quali si è osservata una remissione completa in 4 pazienti su 5, con una remissione incompleta ed una remissione parziale di tipo II. I risultati ottenuti sui pazienti con lieve insufficienza renale, pur meno brillanti, appaiono comunque incoraggianti, con una remissione completa, due remissioni incomplete tipo II ed un solo paziente non *responder*. Una sintesi dei dati mostra quindi un 56% di remissioni complete, un 33% di remissioni incomplete tipo II ed un 11% di pazienti non sensibili al trattamento.

Nello studio di Yokoyama in seguito al trattamento si osservava remissione completa in 13 pazienti su 30 (pari al 43%) e remissione incompleta tipo II nei restanti 17 (ossia nel 57% del campione). Di questi ultimi, 11 pazienti conservavano una funzione renale normale al termine dello studio, mentre 3 riportavano una insufficienza renale lieve ed altri 3 versavano in uno stato di uremia terminale. Appare sorprendente come Yokoyama et al. non abbiano osservato, nonostante il ricorso a dosi estremamente basse di Ig, alcun paziente non *responder*.

## IL LUPUS

Il primo *trial* sul trattamento della nefrite lupica mediante IVIG (400 mg/kg/die per 7 giorni consecutivi) è stato condotto su 3 pazienti da Sugisaki et al. (16), dimostrando un miglioramento del quadro clinico di sindrome nefrosica.

Lin et al. (17), hanno trattato con IVIG (400 mg/kg/die per 7 giorni consecutivi) 9 bambini resistenti al trattamento con steroidi e ciclofosfamide. Di questi, tutti i 5 pazienti in classe IV ed 1 dei pazienti in classe V, hanno dimostrato una buona risposta clinica e laboratoristica (riduzione della proteinuria e della creatinina, miglioramento dei livelli di C3, C4 e CH50), che in due casi è corrisposta anche ad un netto miglioramento del *grading* istologico della nefrite lupica.

Boletis et al. (18), hanno condotto uno studio randomizzato in pazienti affetti da glomerulonefrite proliferativa lupica, trattati inizialmente con ciclofosfamide e prednisone per 6 mesi e poi trattati con IVIG 400 mg/kg di peso corporeo per un giorno al mese, ripetuto per 18 mesi (5 pazienti) o con ciclofosfamide 1 g/m<sup>2</sup> ogni 2 mesi per 6 mesi e quindi ogni 3 mesi per un anno (9 pazienti). Tali Autori non hanno rilevato differenze in termini di funzione renale o proteinuria tra i due gruppi, fornendo una solida evidenza circa la sicurezza e l'efficacia del trattamento della nefrite lupica mediante IVIG.

Monova et al., hanno condotto il *trial* clinico di maggiori dimensioni in quest'ambito (2), reclutando 116 pazienti con glomerulonefrite accertata alla biopsia, tutti affetti da sindrome nefrosica, 34 con IRC e 96 affetti da ipertensione. Dei pazienti della *coorte* 98 erano steroido-resistenti o avevano già fallito terapie con immunosoppressori, mentre gli altri non avevano subito alcun trattamento. Il dosaggio della IVIG era di 250 mg/kg di peso corporeo, somministrati in unica giornata. Il bolo era ripetuto ad un mese di distanza e poi trimestralmente per 7 anni. Dei pazienti del gruppo di Monova, ben 58 erano affetti da nefrite lupica, dei quali 12 sono andati incontro a remissione completa, 28 a remissione parziale, 12 ad ESRD e 9 a decesso. Un calo significativo dei livelli di anticorpi anti-DNA ed ANA è stato riportato.

Numerosi *case report*, sufficientemente omogenei per dose, numero e durata dei cicli di IVIG, riportano benefici clinici e laboratoristici (riduzione della proteinuria, riduzione degli immuno-depositi o miglioramento del *grading* istologico al controllo bioptico, miglioramento della funzionalità renale) nel trattamento della nefrite lupica resistente al trattamento classico con steroidi e ciclofosfamide (5, 19-27).

Ad una analisi complessiva, sono stati trattati complessivamente ben 85 pazienti affetti da nefrite lupica, con risposta positiva al trattamento in 64 soggetti (pari ad oltre il 75% del campione).

**TEST DI VERIFICA**

1) Le immunoglobuline i.v. ad alte dosi sono state proposte come alternativa alla terapia classica in corso di:

- a. Nefrosclerosi
- b. Nefropatia diabetica
- c. Rene policistico
- d. Glomerulonefriti autoimmuni
- e. Calcolosi renale.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

**LA NEFROPATIA DA IGA**

Rostoker et al. (28), hanno trattato, in uno studio aperto e prospettico, 9 pazienti affetti da nefropatia da IgA severa e 2 affetti da purpura di Henoch-Schonlein. Il protocollo di trattamento prevedeva IVIG 2 g/kg di peso corporeo (suddivisi in 400 mg/die per 5 giorni) per tre cicli, seguiti da una dose inferiore (0.35 mL/kg di una soluzione al 16.5% di Ig policlonali) intramuscolo ogni 15 giorni per 6 mesi. La proteinuria, l'ematuria e la leucocituria sono nettamente migliorate in conseguenza del trattamento, con un rallentamento significativo della velocità di declino del filtrato glomerulare. L'indice istologico di attività e l'intensità dello *staining* glomerulare per le IgA e per depositi di C3 si sono ridotti. La terapia è stata in generale ben tollerata, con un lieve, transitorio rialzo della creatinina osservato in 2 pazienti e diversi casi di febbre e brividi.

Nella già citata corposa casistica di Monova è presente un unico paziente affetto da nefropatia di Berger (2). Tale paziente, a seguito del trattamento con IVIG è andato incontro a remissione parziale.

Ulteriori 2 *case report* riportano altrettanti casi di pazienti affetti da porpora di Henoch-Schonlein che, a seguito del trattamento con IVIG, hanno mostrato un rapido deterioramento della funzione renale (29-33).

Sembra quindi che la nefropatia ad IgA e la purpura di Henoch-Schonlein possano migliorare a seguito di IVIG. Appare preoccupante l'osservazione che in ben 5 pazienti su 15 trattati sia stato riportato un duraturo decremento del filtrato glomerulare. In considerazione della scarsa potenza statistica degli studi tale dato appare comunque interlocutorio.

**GLOMERULONEFRITI E VASCULITI ANCA ASSOCIATE**

Jayne et al. (34), hanno trattato 7 pazienti con vasculite ANCA associata, 3 dei quali affetti da glomerulonefrite a semilune, senza aspetti di rapida progressività. Il singolo ciclo di IVIG di 2 g/kg (suddivisi in 400 mg/die per 5 giorni) non ha comportato miglioramenti della funzione renale, a fronte di una riduzione dei livelli di ANCA del 51% rispetto ai valori pretrattamento.

In un altro case report, 2 pazienti affetti da vasculite ANCA-associata hanno manifestato un drammatico miglioramento dopo un bolo di 2 g/kg di IVIG (7).

Richter et al. (33), hanno invece trattato 15 pazienti affetti dalla stessa forma di vasculite, con un ciclo di IVIG a dosaggi molto alti (30 g/die per 5 giorni). In nessuno dei pazienti si è osservata remissione completa, seppure in oltre il 40% dei soggetti sia stato riportato un discreto beneficio clinico (30).

Jayne et al. (34), hanno trattato 6 pazienti affetti da granulomatosi di Wegener o da poliangeite microscopica a coinvolgimento renale senza IRC con un singolo ciclo di 2 g/kg IVIG. Di questi, un paziente affetto da glomerulonefrite necrotizzante e granulomatosi di Wegener ha mostrato scomparsa dell'ematuria e drastica riduzione della proteinuria.

Levy et al., hanno trattato 10 pazienti affetti da vasculite, dopo il fallimento di altri tentativi terapeutici (35). Due di loro erano portatori di granulomatosi di Wegener a coinvolgimento renale. Uno dei due aveva avuto una riaccensione della malattia con insorgenza di insufficienza renale nonostante il trattamento con alte dosi di steroidi ed azatioprina. Dopo il quarto ciclo di IVIG, le condizioni respiratorie ed il filtrato glomerulare sono nettamente migliorati e la proteinuria si è ridotta da 3 a 0.3 g/dL. Un secondo paziente, che aveva ottenuto solo un lieve miglioramento dopo il trattamento con steroidi ad alte dosi e ciclofosfamide, già al secondo ciclo di IVIG mostrava una normalizzazione dei livelli di creatinina, con un netto miglioramento del quadro polmonare ed otorinolaringoiatrico.

Uno studio randomizzato, condotto da Jayne et al. (36), ha trattato 17 pazienti affetti da vasculite ANCA positiva, con un ciclo di 2 g/kg (suddivisi in 400 mg/die per 5 giorni) di IVIG in aggiunta alla terapia classica, confrontandoli contro altri 17 pazienti trattati esclusivamente con terapia classica ed utilizzati come controlli. La risposta terapeutica, intesa come riduzione degli indici di attività della malattia, secondo gli standard del sistema BVAS (37), è stata maggiore nel gruppo di pazienti trattati con IVIG (14/17 contro 6/17).

In un *case report* ad opera di Basok et al. (38), una donna di 68 anni, affetta da una glomerulonefrite rapidamente progressiva ANCA-associata, resistente alla terapia convenzionale con ciclofosfamide e steroidi,

ha mostrato una notevole riduzione dei livelli di creatinina dopo un solo ciclo di IVIG 2 g/kg (suddivisi in 400 mg/die per 5 giorni), rimanendo stabile con proteinuria moderata per 3 anni.

L'IVIG si è quindi dimostrata efficace in 26 pazienti su 58 affetti da vasculite Anca positiva ad interessamento renale, seppure in molti degli studi sopra riportati il dosaggio di IVIG utilizzato fosse estremamente basso.

### GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E SEGMENTALE

Un caso di glomerulosclerosi focale e segmentale (GSFS) è stato trattato con IVIG dopo il fallimento di una terapia con metilprednisolone e ciclosporina da Michail et al. (39). Al paziente è stato somministrato un ciclo di IVIG da 2 g/kg (suddivisi in 400 mg/die per 5 giorni), ma lo stesso ha sviluppato oligoanuria, con livelli progressivamente elevati di creatinina. Appena sospesa la terapia la funzione renale è tornata nella norma.

La GSFS era presente in due casi del gruppo di pazienti trattato da Monova. Nonostante le bassissime dosi adoperate in tali pazienti (2), uno dei due ebbe una remissione completa e l'altro una remissione parziale.

### GLOMERULONEFRITE MEMBRANO E MESANGIOPROLIFERATIVA

Monova et al. (2), hanno trattato 15 pazienti affetti da tale forma di glomerulonefrite, in gran parte secondaria a lupus eritematoso sistemico. Cinque di questi hanno quindi ottenuto una remissione completa, mentre 5 sono andati in remissione parziale e 4 hanno sviluppato uremia terminale ed uno è invece deceduto.

Nello studio di Monova et al. erano inclusi anche 9 pazienti affetti da glomerulonefrite mesangioproliferativa (2). I risultati mostrano 4 remissioni complete, 4 remissioni parziali ed un decesso.

### IL TRAPIANTO

L'utilizzo della IVIG in relazione al trapianto ha trovato due ambiti di applicazione: in preparazione al trapianto in pazienti altamente sensibilizzati (con PRA > 50% per 3 mesi consecutivi) ed in pazienti affetti da nefropatia cronica da trapianto.

Nel primo caso è presente in letteratura un *trial* multicentrico, randomizzato ed in doppio cieco, noto come NIH IG02 *trial* (40).

In tale studio 98 pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco a ricevere una singola dose mensile di Ig di 2 g/kg (suddivisi in 400 mg/die per 5 giorni, dose massima 180 g) per 4 mesi o un volume equivalente di placebo, con ulteriori infusioni a 12 ed a 24 mesi ed un *follow-up* complessivo di 30 mesi. Soltanto 27 pazienti entrati nello studio hanno quindi ricevuto un trapianto renale.

Il vantaggio della terapia con IVIG sarebbe innanzitutto dimostrato da una sostanziale riduzione del PRA nei pazienti trattati. In conseguenza di ciò, una percentuale del 35% di pazienti trapiantati nel gruppo trattato con IVIG, contro il 12% nel gruppo placebo, viene sottoposta a trapianto da cadavere. Di contro, il 52% dei pazienti trattati con IVIG subisce un episodio di rigetto acuto, osservato solo nel 10% del gruppo placebo. Il fallimento del *graft* avviene nel 25% dei pazienti trattati con immunoglobuline, contro il 38% del gruppo trattato con placebo. Nell'intero periodo dello studio si sono osservati 12 decessi tra i pazienti non trapiantati, per due terzi nel gruppo trattato con placebo, e 2 decessi tra i pazienti trapiantati, entrambi trattati con placebo. Ad un'analisi complessiva dello studio si può innanzitutto osservare come l'esiguo numero di pazienti coinvolti nello studio ed effettivamente trapiantati sollevi il dubbio di scarso potere statistico. Il trattamento con IVIG in preparazione al trapianto conferirebbe un vantaggio in termini di riduzione del PRA, di maggiori chance di trapianto, di riduzione della percentuale di pazienti con fallimento del *graft* a 30 mesi. Certamente controversa è la maggiore incidenza di rigetto acuto nel gruppo trattato con IVIG. Essa si accosta comunque al dato confortante di una sovrapponibile sopravvivenza a 2 anni e ad una creatinina media simile tra i due gruppi.

Uno studio simile, che ha coinvolto 11 pazienti in Uremia terminale in lista d'attesa per trapianto da vivente, ma portatori di un *crossmatch* positivo, non è riuscito a dimostrare un vantaggio nella somministrazione di immunoglobuline endovena ad alte dosi.

Nel protocollo di tale studio, il trattamento con IVIG è proseguito per due sole settimane, con un totale di sei somministrazioni. Nessuno di questi pazienti raggiunge una significativa soppressione del titolo degli anticorpi anti-HLA o la negativizzazione della reazione di *crossmatch*. Gli Autori concludono che la terapia con IVIG non è efficace in tale tipologia di pazienti. In realtà, al confronto tra i due studi, la lettura appare notevolmente diversa. È, infatti, notevole la differenza di durata e la dose complessiva di IVIG somministrata. Occorre inoltre notare come gli stessi Jordan et al. avessero ottenuto risultati significativi solo nell'analisi dei trapianti da cadavere e non in quella dei trapianti da vivente (41).

Alcuni Autori hanno criticato il trattamento dei pazienti ad alto PRA con IVIG, ipotizzando un'elevata

incidenza di complicanze correlate all'infusione (42). Lo stesso NIH IG02 *trial* in realtà smentirebbe tale ipotesi. L'incidenza di eventi avversi è stata infatti simile nelle due braccia dello studio (24 IVIG vs. 23 placebo). L'effetto collaterale più comune è stata la cefalea, solitamente rispondente alla riduzione della velocità di infusione. L'incidenza di eventi avversi gravi è stata nettamente superiore nel gruppo trattato con placebo.

L'utilità della IVIG nella nefropatia cronica da trapianto è stata dimostrata da un recente *case-report* che ha presentato il caso di un paziente affetto da nefropatia cronica del trapianto, associata ad uno "staining" positivo per C4d ed alla presenza di anticorpi rivolti contro l'HLA del donatore.

Tale paziente, peraltro già in trattamento con ciclosporina, micofenolato e prednisone, è stato trattato per due settimane consecutive con 200 mg/die di immunoglobuline per kg di peso corporeo. In seguito al trattamento, il paziente ha mostrato un netto miglioramento del GFR, un miglioramento del grado istologico della nefropatia, una negativizzazione del DSA e del PRA a fronte di uno staining per C4d ancora positivo.

#### TEST DI VERIFICA

1) Qual è il dosaggio più frequentemente adoperato in letteratura per l'IVIG nelle glomerulonefriti autoimmuni?

- 50-100 mg/kg per una settimana
- 150-400 mg/kg per 5 giorni consecutivi
- 400-600 mg/kg per un mese
- 600-800 mg/kg in monosomministrazione
- 1-2g/kg per 3 giorni consecutivi.

#### LA TOSSICITÀ DA IVIG

Le pubblicazioni scientifiche che riportano episodi di nefrotossicità collegati a terapia con IVIG coinvolgono un totale di 78 pazienti (29-31, 42-71). Nella maggioranza dei casi si tratta di pazienti affetti da insufficienza renale precedentemente all'inizio del trattamento (45% dei *case reports*) ed in trattamento con forme commerciali di immunoglobuline umane contenenti saccarosio o maltosio o glicina come eccipiente. Questi saccharidi non possono essere metabolizzati dall'organismo quando vengono somministrati per via endovenosa, perciò sono filtrati intatti dal glomerulo e riassorbiti dalle cellule del tubulo prossimale. Il gradiente osmotico che viene determinato da tale processo causa il rigonfiamento e la vacuolizzazione delle stesse cellule, fenomeno che viene definito "nefrosi osmotica" (71).

**TABELLA III - SCHEMA SINOTTICO DEI PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI SEGNALATI IN LETTERATURA**

Effetti collaterali segnalati a seguito di IVIG	
Febbre	
Nausea	
Brividi	
Ipotensione	
Flushing	
Lombalgia	
Meningite asettica	
Emolisi	
Neutropenia transitoria	
Anafilassi	
Insufficienza renale	
Trombosi venose	

**TABELLA IV - DATI DEMOGRAFICI E CLINICI DEI CASI SEGNALATI ALLA FDA DI INSUFFICIENZA RENALE INSORTA DOPO IVIG. I VALORI SONO ESPRESI IN VALORI ASSOLUTI E PERCENTUALI (TRA PARENTESI). (MODIFICATO DA ORBACH ET AL.)**

Età	62.5 (3-91)
M/F	48/88 (55%)
Indicazioni all'uso	
- Ematologiche	39 (44%)
- Immunologiche	20 (23%)
- Neurologiche	17 (19%)
- Infettive	9 (11%)
- Non riportate	3 (3%)
IRC preesistente	14/54 (26%)
Prodotti contenenti saccarosio	79/88 (90%)
Emodialisi	35/88 (40%)
Morte	13/88 (15%)

Il tempo di insorgenza dell'insufficienza renale era di 1-10 giorni dalla somministrazione della IVIG, con un picco della creatinina da 3 a 8 giorni. La maggioranza dei casi aveva una presentazione oligoanurica, e nel 31% dei casi richiedeva emodialisi. La durata dell'insufficienza renale variava da 3 a 45 giorni, risultando reversibile in oltre l'80% dei casi. La percentuale di pazienti che andava incontro a decesso in conseguenza della malattia di base non era differente tra pazienti trattati con IVIG e pazienti trattati con terapia tradizionale.

La biopsia renale, eseguita solo in 9 casi pubblicati, mostrava un'estesa vacuolizzazione del tubulo prossimale con rigonfiamento ed ispessimento della lamina

tubulare, compatibile con un danno osmotico, in circa la metà dei casi.

Altri eventi avversi seri, come lo *stroke*, l'infarto del miocardio ed altre complicazioni trombotiche, sembrano essere ascrivibili all'effetto dell'aumento della viscosità plasmatica in soggetti positivi per fattori di rischio cerebro e cardiovascolari.

Reazioni anafilattiche alla terapia con IGIV sono state riscontrate raramente e tutte in pazienti affetti da deficit di IgA con anticorpi anti-IgA della sottoclasse IgE.

La severità delle reazioni anafilattiche richiede che venga accertata la presenza di adeguati livelli sierici di IgA prima della somministrazione della terapia (71).

Uno schema sinottico dei principali effetti collaterali segnalati in letteratura è riportato in Tabella III.

Una analisi dettagliata dei dati clinici e demografici dei casi di insufficienza renale, segnalata alla FDA ed insorta dopo IVIG, è riportata in Tabella IV.

#### TEST DI VERIFICA

1) Quale fattore sembra essere predisponente all'insorgere di sintomatologia anafilattica dopo terapia con immunoglobuline e.v. ad alto dosaggio?

- Alti livelli sierici di immunoglobuline circolanti
- Positività agli ANCA
- Carenza di IgA
- Alti livelli di fibrinogeno
- Piastrinopenia.

#### CONCLUSIONI

La terapia con IVIG ha dimostrato di ridurre la proteinuria, ridurre lo stato infiammatorio e migliorare la funzionalità renale in alcune tipologie di glomerulonefrite, particolarmente nelle forme secondarie al LES.

Nella lettura dei risultati dei lavori sopra riportati occorre tenere in grande considerazione due aspetti:

1) Nella stragrande maggioranza dei casi l'efficacia della IVIG è stata testata su pazienti già refrattari alle terapie classiche e con storia clinica di malattia lunga e ricca di complicanze.

2) I protocolli di utilizzo delle IVIG sono apparsi estremamente eterogenei per dose, durata, mantenimento.

Queste due considerazioni spiegano le grandi difficoltà che s'incontrano nella comparazione e nell'interpretazione dei risultati ottenuti dai diversi Autori. L'evidenza scientifica a supporto di un più esteso utilizzo clinico di tale forma di terapia in ambito nefrologico, non può quindi prescindere dalla pubblicazione di

studi clinici controllati, coinvolgenti un numero di pazienti sufficiente a garantire un buon potere statistico allo studio e basato su un protocollo di somministrazione delle immunoglobuline altamente standardizzato.

La sicurezza del trattamento mediante IVIG appare chiaramente correlata con il contenuto di saccarosio della formulazione commerciale di immunoglobuline e con l'eventuale preesistenza al trattamento di insufficienza renale (68). La scelta di formulazioni che non utilizzano il saccarosio come agente stabilizzante sembra ridurre notevolmente il rischio di nefrotossicità da IVIG. Occorre comunque tenere nella giusta considerazione, dinanzi a pazienti già affetti da insufficienza renale cronica manifesta, il rapporto tra rischio di un eventuale peggioramento della funzione renale e potenziali benefici del trattamento, ad oggi non ancora avvalorati da studi scientifici randomizzati ed in doppio cieco.

Alla luce di quanto detto è possibile, a nostro parere, guardare all'IVIG come ad una futura interessante alternativa al trattamento classico di molte glomerulopatie, disponibile per quei pazienti che si siano dimostrati refrattari al trattamento con steroidi o immunosoppressori o che siano costretti alla sospensione del trattamento in conseguenza degli effetti collaterali.

Prudenza impone di ricordare infine che la *Food and Drug Administration* e l'EMA non hanno ancora incluso le glomerulopatie ed il trapianto renale tra le indicazioni all'utilizzo delle IVIG e che il loro utilizzo al di fuori del contesto di protocolli sperimentali formalmente approvati attende ancora la validazione da parte di grandi *trials* controllati, randomizzati ed in doppio cieco.

#### RIASSUNTO

*La somministrazione endovenosa di alte dosi di immunoglobuline umane viene correntemente impiegata nella terapia di patologie quali la sindrome di Guillan-Barré, la porpora trombotica trombocitopenica, le neuropatie autoimmuni.*

*Nell'ultimo decennio diversi studi hanno valutato l'impiego delle IVIG nel trattamento di glomerulopatie a patogenesi autoimmune come la nefrite lupica, la glomerulonefrite membranosa, la nefropatia cronica del trapianto ed altre. Tali studi sono stati generalmente condotti su piccoli numeri di pazienti (soprattutto in considerazione della relativa rarità delle patologie in esame) e risultano disomogenei per quanto riguarda le dosi di IVIG impiegate e la durata dei cicli di terapia.*

*Inoltre, molti dei soggetti presi in esame si erano dimostrati refrattari agli schemi terapeutici "classici" (corticosteroidi ed immunosoppressori), presentavano numerose complicanze con funzione renale spesso compromessa.*

*In generale la terapia endovenosa con immunoglobuli-*

ne umane si è dimostrata in grado di ridurre la proteinuria, lo stato infiammatorio e di migliorare la funzione renale in alcune forme di glomerulonefrite; in particolare nelle forme secondarie a LES.

Nell'ambito del trapianto, la terapia con IVIG è stata testata sia nella fase di preparazione al trapianto di pazienti altamente sensibilizzati sia nel trattamento della nefropatia cronica da trapianto, in entrambi i casi con risultati controversi e di scarso potere statistico.

La letteratura riporta a tutt'oggi 78 casi di nefrotossicità

secondaria a somministrazione di IVIG, generalmente reversibile ed osservata in pazienti con insufficienza renale preesistente, trattati con forme commerciali di IVIG contenenti saccarosio.

Le IVIG potrebbero dunque costituire una interessante alternativa alle terapie classiche di molte glomerulopatie. Ulteriori e più ampi trials sono però necessari per meglio chiarire le potenzialità ed i limiti di tale approccio terapeutico.

## BIBLIOGRAFIA

- Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intra-venous immune globulin. *N Engl J Med* 2001; 345: 747-55.
- Monova D, Belovezhkov N, Altunkova I, Monov S. Intravenous immunoglobulin G in the treatment of patients with chronic glomerulonephritis: clinical experience lasting 15 years. *Nephron* 2002; 90: 262-6.
- Akalin E, Sehgal V, Murphy B, et al. Intravenous Immunoglobulin Treatment in a Kidney transplant Patient with Chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2005; 79 (2): 257-8.
- Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, et al. High-Dose Immunoglobulin Therapy for Severe IgA Nephropathy and Henoch-Schonlein Purpura. *Ann Intern Med* 1994; 120 (6): 476-84.
- Meissner M, Sherer Y, Levy Y, Chwalinska-Sadowska H, Langevitz P, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy in a patient with lupus serositis and nephritis. *Rheumatol Int* 2000; 19: 199-201.
- Levy Y, Sherer Y, Ahmed A, et al. A study of 20 SLE patients with IVIG. Clinical and serologic response. *Lupus* 1999; 8 (9): 705-12.
- Tuso P. Treatment of ANCA-positive systemic vasculitis and glomerulonephritis with pooled IVIG. *Am J Kidney Dis* 1992; 20 (5): 504-8.
- Muso E, Ito-Ihara T, Ono T, et al. IVIG therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57 (5): S17-8.
- Buemi M, Pettinato G, Palella S, et al. Treatment of the nephritic syndrome in elderly with human intravenous immunoglobulins. *Contrib Nephrol* 1993; 105: 172-9.
- Yokoyama H, Goshima S, Wada T, et al. The short- and long-term outcomes of membranous nephropathy treated with intravenous immune globuline therapy. Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension. *Nephrol Dial Transpl* 1999; 14 (10): 2379-86.
- Nangaku M, Pippin J, Richardson CA, et al. Beneficial effects of systemic immunoglobulin in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 2054-62.
- Ono M, Bolland S, Tempst P, Ravetch JV. Role of the inositol phosphatase SHIP in negative regulation of the immune system by the receptor FcγIIb. *Nature* 1996; 383: 263-6.
- Lemieux R, Bazin R, Néron S. Therapeutic intravenous immunoglobulins. *Mol Immunol* 2005; 42: 839-48.
- Dalakas MC. Mechanisms of action of IVIG and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating neuropathies. *Neurology* 2002; 59 (Suppl. 6): S13-21.
- Palla R, Cirami C, Panichi V, Bianchi AM, Parrini M, Grazi G. Intravenous immunoglobulin therapy of membranous nephropathy: efficacy and safety. *Clin Nephrol* 1991; 35: 98-104.
- Sugisaki T, Shiwachi S, Yonekura M, et al. High dose intravenous gammaglobulin for membranous nephropathy, membranoproliferative glomerulonephritis and lupus nephritis. *Fed Proc* 1982; 491: 692.
- Lin CY, Hsu HC, Chiang H. Improvement of histological and immunological change in steroid and immunosuppressive drug-resistant lupus nephritis by high dose intravenous gamma globulin. *Nephron* 1989; 53: 303-10.
- Boletis JN, Ioannidis JPA, Boki KA, Moutsopoulos HM. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *Lancet* 1999; 354: 569-70.
- Akashi K, Nagasawa K, Mayumi T, Yokota E, Ochi N, Kusaba T. Successful treatment of refractory systemic lupus erythematosus with intravenous immunoglobulins. *J Rheumatol* 1990; 17: 375-9.
- Oliet A. High-dose intravenous gamma-globulin in systemic lupus erythematosus. *Nephron* 1992; 62: 465.
- Winder A, Molad Y, Ostfeld I, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus by prolonged administration of high dose intravenous immunoglobulin: report of 2 cases. *J Rheumatol* 1993; 20: 495-8.
- Francioni C, Galeazzi M, Fioravanti A, Gelli R, Megale F, Marcolongo R. Long term i.v. Ig treatment in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 163-8.
- Welch TR, McAdams AJ, Beischel LS. Glomerulonephritis associated with complete deficiency of the fourth component of complement: response to intravenous immunoglobulin. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1333-7.
- Welcker M, Helmke K. Immunologic therapy for glomerulonephritis with combined immunoadsorption and Ivlg therapy. *Immun Infekt* 1995; 23: 140-1.
- Arahata H, Migita K, Izumoto H, et al. Successful treatment of rapidly progressive lupus nephritis associated with anti-MPO antibodies by intravenous immunoglobulins. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 77-81.
- Levy Y, Sherer Y, George J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 321-7.
- Levy Y, Sherer Y, Ahmed A, et al. A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin—clinical and serologic response. *Lupus* 1999; 8: 705-12.
- Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, et al. High-dose immunoglobulin and Henoch-Schonlein purpura. *Ann Intern Med* 1994; 120: 476-84.
- Hansen-Schmidt S, Silmon J, Keller F. Osmotic nephrosis due to high-dose immunoglobulin therapy containing sucrose (but not glycine) in a patient with immunoglobulin A nephritis.



- Am J Kidney Dis 1996; 28: 451-3.
30. Blanco R, Gonzalez-Gay MA, Ibanez D, Sanchez-Andrade A, Gonzalez-Vela C. Paradoxical and persistent renal impairment in Henoch-Schonlein purpura after high-dose immunoglobulin therapy. *Nephron* 1997; 76: 247-8.
  31. Rodriguez Vilarreal I, Ortegan O, Vigil A, et al. Henoch-Schonlein nephritis. Adverse effects of treatment with intravenous immunoglobulin. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 795-7.
  32. Jayne DRW, Davies MJ, Fox CJV, Black CM, Lockwood CM. Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1991; 337: 1137-9.
  33. Richter C, Schnabel A, Csernok E, de Groot K, Reihold-Keller E, Gross L. Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 1995; 101: 2-7.
  34. Jayne DRW, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin as sole therapy for systemic vasculitis. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1150-3.
  35. Levy Y, Sherer Y, George J, et al. Serologic and clinical response to treatment of systemic vasculitis and associated autoimmune disease with intravenous immunoglobulin. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119: 231-8.
  36. Jayne DRW, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *Q J Med* 2000; 93: 433-9.
  37. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *Q J Med* 1994; 87: 671-8.
  38. Basok A, Shnaider A, Tovbin D, Rogachev B. Successful use of high dose intravenous immunoglobulin in rapidly progressive crescentic glomerulonephritis with vasculitis. *Isr Med Assoc J* 2001; 3: 453-4.
  39. Michail S, Nakopoulou L, Stavrianopoulos I, et al. Acute renal failure associated with immunoglobulin administration. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1497-9.
  40. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (12): 3256-62.
  41. Mahmoud K, Sobh M, El-Shenawy F, et al. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin on suppression of alloantibodies against hla in highly sensitized transplant candidates. *Transplant Proc* 2004; 36 (6): 1850-2.
  42. Vo A, Lukovsky M, Toyoda M. Safety and adverse event profiles of IVIG products used for immunomodulation: a single center experience. *Am J Transplant* 2004; 4 (Suppl. 8): 551.
  43. Rault R, Piraino B, Johnston JR, Oral A. Pulmonary and renal toxicity of intravenous immunoglobulin. *Clin Nephrol* 1991; 36: 83-6.
  44. Tan E, Hajinazarian M, Bay W, Neff J, Mendell JR. Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol* 1993; 50: 137-9.
  45. Ashan N, Wiegand LA, Abendroth CS, Manning EC. Acute renal failure following immunoglobulin therapy. *Am J Nephrol* 1991; 16: 532-6.
  46. Corvetta A, Della Bitta R, Gabrielli A, Spaeth PJ, Danieli G. Use of high-dose intravenous immunoglobulin in systemic lupus erythematosus: report of three cases. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 295-9.
  47. Donatini B. Transient renal dysfunction in a diabetic patient after IVIG therapy. *J Intern Med* 1992; 232: 376.
  48. Philips AD. Renal failure after intravenous immunoglobulin. *Clin Nephrol* 1992; 37: 217.
  49. Kobosko JH, Nicol P. Renal toxicity of intravenous immunoglobulin. *Clin Nephrol* 1992; 37: 216-7.
  50. Cantu TG, Hoekn-Saric EW, Burgess KM, Racusen L, Scheel PJ. Acute renal failure associated with immunoglobulin therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 25: 229-34.
  51. Ellie E, Combe C, Ferrer X. High-dose intravenous immunoglobulin and acute renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 1032-3.
  52. Barton JC, Herrera GA, Galla JH, Bertoli LF, Work J, Koopman WJ. Acute cryoglobulinemic renal failure after intravenous infusion of gamma globulin. *Am J Med* 1987; 82: 624-9.
  53. Schifferli J, Favre H, Nydegger U, Leski M, Imbach P, Davies K. Highdose intravenous IgG treatment and renal function. *Lancet* 1991; 337: 457-8.
  54. Friedman RRC, Saddler MC, Tarnower AC, Yang AG, Harford AM. Transient renal failure in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura after treatment with concomitant protein A immunosorption and intravenous globulin. *Blood* 1992; 80 (Suppl. 1): A483.
  55. Pasticampo AMG, Kroser JA, Rudnick M, Hoffman B. Acute renal failure of intravenous immunoglobulin. *J Rheumatol* 1994; 21: 347-9.
  56. Stewart RRC, Winney RJ, Cash JD. Renal toxicity of intravenous immunoglobulin. *Vox Sang* 1993; 65: 244.
  57. Veber B, Mohammadi I, Gachot B, Bedos JP, Wolff M. High-dose intravenous IgG treatment and acute renal failure. *Intensive Care Med* 1995; 21: 288-9.
  58. Ruggeri M, Castman G, Nardi GD, Roedeghiero F. Acute renal failure after high-dose intravenous immune globulin in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 1993; 78: 338-9.
  59. Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1788-94.
  60. Poullin P, Moulen B, Ollier J, Benarcha M, Olmer M, Gabriel B. Hyperoncotic renal failure after intravenous immunoglobulin therapy. *Presse Med* 1995; 24: 441-4.
  61. Arunabh S, Kuman G, Avila V. Acute renal failure induced by intravenous immune globulin. *Am Fam Physician* 1996; 53: 862-3.
  62. Laidlaw S, Bainton R, Wilkie M, Makris M. Acute renal failure in acquired hemophilia following the use of high dose intravenous immunoglobulin. *Haemophilia* 1999; 5: 270-2.
  63. Haskin J, Warner DJ, Blank DN. Acute renal failure after large doses of intravenous immune globulin. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 2000-3.
  64. Zhang R, Szerlip HM. Reemergence of sucrose nephropathy: acute renal failure caused by high-dose intravenous immune-globulin therapy. *South Med J* 2000; 93: 901-4.
  65. Levy JB, Pusey CD. Nephrotoxicity of intravenous immunoglobulin. *Q J Med* 2000; 93: 751-5.
  66. Sati HIA, Ahya R, Watson HG. Incidence and associations of acute renal failure complicating high-dose intravenous immunoglobulin therapy. *Br J Haematol* 2001; 113: 556-7.
  67. Gupta N, Ahmed S, Nissel-Horowitz S, Patel D, Mehrotra B. Intravenous gammaglobulin-associated acute renal failure. *Am J Hematol* 2001; 66: 151-2.
  68. Odum J, D'Costa D, Freeth M, et al. Cryoglobulinemic vasculitis caused by intravenous immunoglobulin treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 403-6.
  69. Tzialis D, Dickermann M, Brunner F, Gurke L, Mihatsch M, Nickleit V. Acute renal failure in a renal allograft recipient treated with intravenous gammaglobulin. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 667-70.
  70. Hamrock DJ. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol* 2006; 6 (4): 535-42.
  71. Orbach H, Tishler M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and the kidney—a two-edged sword. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34: 593-601.