

USO DE INMUNOGLOBULINA G HUMANA ENDOVENOSA (IGEV) EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS

USE OF INTRAVENOUS HUMAN IMMUNOGLOBULIN IN RHEUMATIC DISEASES

Eduardo D. Mussano, Laura B. Onetti, Isaac I. Cadile y Carlos M. Onetti

Resumen

Introducción: Las preparaciones de inmunoglobulina endovenosa (IGEV) son utilizadas como terapia en diversas enfermedades como: inmunodeficiencias primarias (IDP) y secundarias (IDS), enfermedades autoinmunes (EAI) e inflamatorias sistémicas (ENFSIS), enfermedades infecciosas y enfermedades alérgicas entre otras.

Objetivo: presentar una casuística en el uso de IGEV en distintas enfermedades reumáticas.

Pacientes y métodos: se estudiaron en forma retrospectiva 10 mujeres y 3 hombres, edad media de 29 años a quienes, por refractariedad a tratamientos convencionales, se realizaron pulsos de IGEV para tratar de lograr mejoría o remisión de su cuadro clínico previo. Del total de pacientes 6/13 tenían lupus eritematoso sistémico (LES), 2/13 síndrome antifosfolípido primario (SAF 1º) y 1 caso de polidermatomiositis (PDM), 1 artritis crónica juvenil (ACJ), 1 panarteritis nodosa cutánea (PAN cutánea), un paciente con síndrome de Evans (SE) y un paciente con uveítis autoinmune (UA).

Resultados: de 13 pacientes, 7 tuvieron una respuesta positiva a la terapia con IGEV evaluada por parámetros clínicos, bioquímicos y de calidad de vida que se prolongaron en el tiempo de seguimiento, Ellos quedaron con tratamientos convencionales. Una paciente después de 24 meses recibió nuevo pulso de IG EV por reactivación de su paniculitis lúpica. En 6 pacientes hubo fracaso terapéutico con la IGEV, ya que la respuesta clínica y bioquímica fue pobre en 4 de ellos, y 2 pacientes, fallecieron dentro del mes del último pulso, 1 por hemorragia pulmonar masiva y otro por sepsis.

Conclusión: la IGEV puede ser una opción útil ante el fracaso de terapias convencionales en las enfermedades reumáticas autoinmunes, aunque el margen de éxito terapéutico también es limitado. Sólo el 55 por ciento de nuestros pacientes tuvieron una respuesta clínica positiva.

Palabras claves: Inmunoglobulina Endovenosa. Enfermedades reumáticas. Eficacia terapéutica

Abstract

Introduction: Preparations of intravenous immunoglobulin (IVIG) are used as treatment in different diseases such primary and secondary immunodeficiencies, autoimmune diseases, systemic inflammatory diseases, infectious diseases and allergic diseases among others.

Objective: to present 13 of our cases with the use of IVIG in different rheumatic diseases.

Patients and methods: we retrospectively studied 13 patients (10 women and 3 men), mean age 29 years with different rheumatic diseases, that underwent conventional treatments without positive response. They received IVIG pulses, trying to improve or induce remission of their previous clinical situation. 6/13 patients met criteria for systemic lupus erythematosus (SLE), 2/13 had primary

Servicio de Reumatología, UHMI 1, Hospital Nacional de Clínicas.
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba
Santa Rosa 1564, 5000 Córdoba Argentina

edemussano@yahoo.com.ar

antiphospholipid syndrome (APL)one had polydermatomyositis (PDM), 1 juvenile arthritis, 1 panarteritis nodosa (cutaneous PAN), one Evans syndrome, and one with autoimmune uveitis.

Results: 7 of them had a positive response to therapy with IGEV evaluated by clinical and biochemical parameters. They remained with conventional treatments. One patient received a new IG EV pulse after 24 months, because of panniculitis reactivation. Clinical and biochemical response was poor in 4 of them, and 2 patients died.

Conclusion: IVIg may be usefull in autoimmune rheumatic diseases when conventional therapies have failed. The therapeutic success is also limited. Only the 55 percent of our patients had a positive clinical response.

Key words: intravenous immunoglobulin, rheumatic diseases, therapeutic efficacy

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas son un grupo heterogéneo de patologías de distintas etiopatogénias, clínica y pronósticos y que responden en forma aleatoria a distintas terapéuticas, si bien muchas de ellas son tratadas bajo esquemas de tratamientos consensuados. Ante la refractariedad con estos últimos, se comienzan tratamientos con drogas o medicamentos no totalmente convencionales como es el caso de la inmunoglobulina humana endovenosa (IGEV). Existen numerosos reportes sobre su uso en distintas patologías no sólo en enfermedades reumáticas sino también en inmunodeficiencias primarias (IDP) y secundarias (IDS), enfermedades autoinmunes (EAI) e inflamatorias sistémicas (ENFSIS), enfermedades infecciosas y enfermedades alérgicas (1, 2).

El efecto terapéutico de IGEV se efectúa a través de distintos mecanismos de acción, según la patología en la que es empleada (3)

-Terapia de reemplazo: provee de anticuerpos IgG a aquellos pacientes que han perdido o que

tienen severamente disminuida la capacidad de producirlos, como en el caso de IDP e IDS

-Bloqueo de los receptores Fc: La IgG se une inespecíficamente al receptor del FC (FcR) sobre monocitos/macrófagos o neutrófilos, y bloquea la unión de complejos inmunes tales como plaqueta-antiplaqueta al FcR (Figura 1).

-Supresión de la producción y neutralización de citoquinas: la IgG, a través de su unión al FcR, genera una señal intracelular inhibitoria contra el sistema de producción de citoquinas, y además, los anticuerpos (Ac) anticitoquinas contenidos en las preparaciones de IGEV, se unen a las citoquinas directamente, bloqueando la actividad de éstas (Figura 2).

-Regulación idiotipo-antiidiotipo: El fragmento Fab que se une al Ag (también llamado idiotipo), puede ser reconocido por el sistema inmune y generar una respuesta con producción de Ac específicos dirigidos al idiotipo, llamados Ac antiidiotipos. Estos Ac. son importantes para la regulación de linfocitos (L) B y T, ya que pueden unir a las Igs de superficie del LB y estimular o inhibir la formación posterior a Ac. De esta

Figura 1
Mecanismo de acción de la IgG EV: bloqueo de los receptores Fc

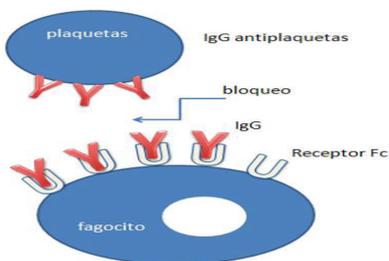
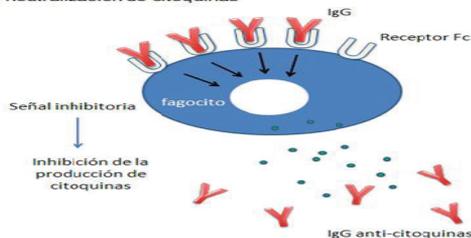
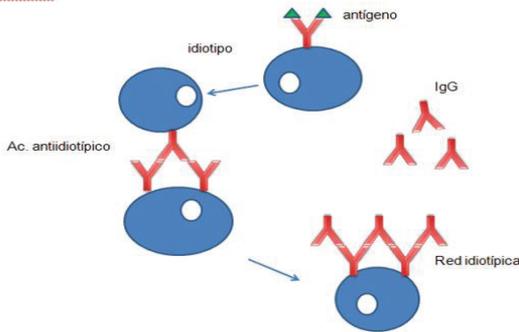


Figura 2:
Mecanismo de acción de la IgG EV: Supresión de la producción y neutralización de citoquinas



misma forma, los Ac antiidiotipo se pueden ligar a los receptores de la célula T que es específica para el Ag y regular su actividad. Un Ac antiidiotipo propio puede suscitar una respuesta inmune y producir otro Ac con especificidad semejante al idiotipo que lo estimuló, y así se forman generaciones sucesivas de idiotipos y antiidiotipos. Esta red idiotípica sería crítica para la regulación de la inmunidad y también reflejaría una función inmunomoduladora de los preparados de Gammaglobulina. La IG EV puede ser un medio para proveer, a los individuos con autoanticuerpos, la regulación y restauración de la red antiidiotípica (Figura 3).

Figura 3
Mecanismo de acción de la IgG EV. Regulación y restauración de la red idiotípica



-Atenuación de la respuesta alérgica: Aunque el mecanismo por el cual la Ig EV puede atenuar la respuesta alérgica es aún indeterminado, existen varios por los cuales podrá modular las respuestas mediadas por IgE, por ejemplo haciendo disminuir la diferenciación de células B con disminución de IgE, otro mecanismo sería bloquear la IgE en su unión a las células. Además podría actuar disminuyendo la sensibilidad órgano-blanco. Habría otros varios mecanismos propuestos (3).

El objetivo de este trabajo es presentar una casuística del uso de IGEV en distintas enfermedades reumáticas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron en forma retrospectiva 13 pacientes que concurrieron al Servicio de Reumatología del Hospital Nacional de Clínicas (Córdoba, Argentina); 10 de sexo femenino (77%) y 3 de

sexo masculino (23%) con una edad media de 30,3 años, que padecían de distintas enfermedades reumáticas. Por refractariedad a tratamientos convencionales (esteroides, DMARs e inmunosupresores), se les hicieron pulsos de IG EV para tratar de lograr mejoría o remisión de su cuadro clínico previo.

La IGEV utilizada en nuestro medio es producida por el Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina, que procesa plasma de donantes voluntarios. El producto final es una Inmunoglobulina G líquida al 5% para aplicación endovenosa, polivalente y policlonal que se presenta en frascos de 0,5; 2,5;5.0 y 10 gramos respectivamente (4).

De los pacientes reclutados para este trabajo 6/13 cumplían con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) ACR 1997, 2/13 síndrome antifosfolípido primario (SAF 1º) Wilson 1999; y 1 caso de polidermatomiositis (DPM), 1 artritis crónica juvenil (ACJ), 1 panarteritis nodosa cutánea (PAN cutánea) ACR 1990, un paciente con síndrome de Evans (SE) y un paciente con uveítis autoinmune (UA).

La tabla 1 muestra los datos demográficos de los pacientes, donde se observa la distribución de los mismos por edad, sexo, patología por la cual fue tratado y tiempo de evolución de la misma al momento del tratamiento; mientras que en

Nro	edad	sexo	patología	Tiempo de evolución (meses)
1 -	P.J. 17	F	S. de Evans	12
2 -	B.N. 19	F	SAF 1º	3
3 -	J.M. 35	F	PAN cutánea	24
4 -	A.H. 27	M	SAF 1º	8
5 -	G.J.J. 63	M	DPM	72
6 -	A.N. 17	F	LES	36
7 -	P.M. 19	F	LES + SAF	7
8 -	L.F. 42	M	Uveítis autoinmune	8
9 -	O.N. 35	F	LES	36
10 -	M.L. 26	F	ACJ	5
11 -	S.J. 26	F	LES + SAF	6
12 -	A.P. 24	F	LES	48
13 -	F.E. 44	F	LES+Paniculitis	84

la Tabla 2 se observa el motivo por el cual se decide medicar con IG EV, la cantidad de pulsos de IG EV que recibió cada paciente y la dosis que variaban entre 400 mg/kg y 600 mg/kg por pulso en forma diaria con un mínimo de 3 y un máximo de 6 pulsos. Se trabajó con personal calificado y bajo estrictas medidas de asepsia en cada infusión. Es un trabajo descriptivo en el que se estudiaron las frecuencias de las respuestas positivas o no a la terapia instituida.

Pte*	Indices de	Dosis	Pulsos**
	gravedad	mg/kg	
1	Trombopenia	400 mg	5
2	Trombopenia	400 mg	5
3	Progresión de lesiones	500 mg	6
4	Trombopenia	400 mg	5
5	Miositis severa	500 mg	4
6	S. nefrótico	500 mg	3
7	Vasculitis + trombopenia	400 mg	4
8	Progresión de lesiones	600 mg	5
9	Dermatitis severa	400 mg	5
10	Vasculitis + trombopenia	500 mg	5
11	Trombopenia	400 mg	5
12	Dermatitis severa + GNDRP	400 mg	4
13	Paniculitis lúpica	400 mg	5

RESULTADOS

Del total de 13 pacientes, 7 de ellos tuvieron una respuesta positiva a la terapia con IGEV evaluada por parámetros clínicos (disminución de las lesiones dérmicas y de la paniculitis; mejoría de la fuerza muscular,) parámetros bioquímicos (aumento del número de plaquetas, disminución de la creatinfosfokinasa y LDH, mejoría de la función renal y del sedimento urinario). Esta mejoría se evaluó y prolongó por un término de 24 meses. Durante ese tiempo los pacientes quedaron con tratamientos convencionales (esteroides e inmunosupresores p.o.). Una paciente recibió dentro de los 24 meses nuevo pulso de IG EV por reactivación de su paniculitis lúpica. Por otro lado, en los otros 6 pacientes se consideró

que hubo fracaso terapéutico con la IGEV, ya que la respuesta clínica y bioquímica fue pobre en 4 de ellos y 2 pacientes fallecieron dentro del mes del último pulso, 1 por hemorragia pulmonar masiva y otro por sepsis (Tabla 3).

No se registraron reacciones adversas durante las infusiones excepto cefaleas y náuseas en 2 de los 13 pacientes.

paciente	Evolución	efectos colaterales
1	mala	No
2	muy buena	No
3	† (sepsis)	
4	buena	No
5	muy buena	No
6	mala	No
7	†* (HPM)	
8	muy buena	No
9	buena	No
10	muy buena	No
11	mala	No
12	mala	No
13	muy buena	No

DISCUSIÓN

Los objetivos terapéuticos para las enfermedades reumáticas se encuentran establecidos y consensuados en la mayoría de estas. No obstante, la respuesta terapéutica no es siempre satisfactoria y se debe recurrir a otro tipo de tratamientos como es el caso de la IGEV (ya totalmente aceptada en Kawasaki y Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). Hace ya casi 50 años se comenzaron a ensayar terapias inmunomoduladoras usando IG obtenida de plasma⁽⁵⁾ y, más específicamente, el efecto beneficioso de la infusión de altas dosis de IGEV en niños con PTI fue informado por Imbach y col.^(6, 7, 8) y luego confirmado por otros investigadores. Así mismo, en la enfermedad de Kawasaki presentó una respuesta terapéutica positiva con IGEV según los primeros trabajos presentados por Newburger en 1986⁽⁹⁾. También sugieren que la

IGEVE puede ser beneficiosa e inocua para diversas manifestaciones del LES. Después de una cuidadosa revisión de publicaciones realizadas entre 1983 y 2005 se reportan las diversas manifestaciones clínicas del LES que fueron exitosamente tratadas con IGEVE y que incluyeron la anemia hemolítica autoinmune, los inhibidores adquiridos del factor VIII, la enfermedad de von Willebrand adquirida, la aplasia de células rojas, trombocitopenia, pancitopenia, nefritis, enfermedad renal terminal, neuropatías y psicosis y vasculitis. La experiencia más extensa ha sido con la nefritis lúpica. El índice de respuesta a la terapéutica IGEVE varió entre un 33 a un 100%. Los autores sugieren que la IGEVE desprovista de sucrosa, en una dosis de 400mg/ kg/día en un período de 5 días y en un índice de infusión lenta sin un riesgo aumentado de eventos tromboembólicos o insuficiencia renal, es una terapéutica adyuvante y beneficiosa para los casos de LES que son resistentes o que presentan secundarismos importantes al tratamiento convencional (10, 11, 12, 13).

También, una alternativa para el tratamiento del lupus eritematoso cutáneo subagudo y de la paniculitis lúpica, es el uso de la IGEVE (14, 15, 16). En muchos casos esta afección parece ser resistente a diversos tratamientos sistémicos o tópicos. En nuestros pacientes la respuesta fue disímil, excepto en el caso de paniculitis donde la paciente experimentó una excelente respuesta a sus lesiones, continuando su tratamiento con hidroxiclороquina 400mg/día y prednisona 5 mg/día. Esta paciente necesitó un nuevo pulso con IGEVE un año después de la primera terapéutica por recurrencia donde también se observó muy buena respuesta.

Si bien no hay mayor información sobre el uso de IGEVE en PAN cutánea si existen reportes del beneficio de su aplicación en panarteritis nodosa (17) y otras vasculitis asociadas a ANCA con resultados positivos (18), dejando entonces una puerta abierta para el tratamiento de estas enfermedades vasculares muchas veces refractaria a otros inmunosupresores o esteroides a dosis altas.

Dos casos de LES con síndrome antifosfolípidos fueron incluidos en este trabajo por falta de respuesta a tratamientos convencionales y gravedad del cuadro. Dado que existen evidencias que la IGEVE reduce en forma importante los

niveles de anticuerpos anticardiolipinas en muchos de estos enfermos, tal como lo demuestra Krause en un trabajo con Lupus y síndrome antifosfolípido (19). En ninguno de estos pacientes (P) la reacción fue favorable, incluso uno de ellos falleció antes del 5° ciclo por hemorragia pulmonar masiva (P7)

En cambio, 2 pacientes con SAF primario en los cuales la trombopenia se volvió refractaria y con alto riesgo de sangrado y tomando como referencia experiencias previas como la de Shoenfeld y col(20) respondieron muy bien a la terapia con IGEVE mejorando sensiblemente la trombopenia asociada a su enfermedad de base quedando solamente con anticoagulación permanente.

En el síndrome de Evans existen, sin embargo, varios reportes sobre los beneficios del uso de la IGEVE ante cuadros refractarios a esteroides, o cuadro severos donde se evalúa de como terapéutica de primera línea (21, 22). Lamentablemente en nuestro único paciente con síndrome de Evans y trombopenia severa no se obtuvieron buenos resultados después de 5 pulsos de IGEVE. Quizás en este paciente la terapéutica conjunta con ciclofosfamida podría haber cambiado la evolución del cuadro.

Otro uso de la IGEVE ha sido como terapia combinada en niños o adolescentes con artritis crónica juvenil. Un caso de una joven de 26 años con una enfermedad de 14 años de evolución con vasculitis severa de ambos miembros inferiores y trombopenia. Se comenzó con IGEVE, mejorando ostensiblemente después del 5° pulso ambas manifestaciones, pasando a tratamiento de mantenimiento con azatioprina. Hay varios estudios al respecto con resultados disímiles según motivo de indicación de la IGEVE en artritis crónica juvenil, pero no deja de ser una opción válida ante fracasos terapéuticos con drogas convencionales (23, 24, 25, 26).

En un paciente varón con dermatopolimiositis severa, con alta sospecha de ser de origen neoplásico por la refractariedad del cuadro a tratamientos convencionales con esteroides a altas dosis, metotrexato y azatioprina, se obtuvo una respuesta óptima después de 4 pulsos con IGEVE. Existen reportes respecto de su uso exitoso en forma de monoterapia como así también asociada al mofetil micofenolato en casos de miositis severa (27, 28, 29)

El uso de IGEVE en enfermedades inflamatorias

oculares y especialmente en aquellas de origen autoinmune ha sido relatado por varios autores (30). En el único caso de uveítis autoinmune en un paciente de 42 años con progresión de las lesiones oculares y pérdida progresiva de la visión, hubo una muy buena respuesta después del 5° ciclo y a altas dosis de IGEV (600 UI/kg/dosis). El paciente continuó con dosis de 2mg/kg por día de tacrolimus y ciclosporina A local.

Se concluye que la terapia con IG EV es una opción valedera y efectiva para algunas patologías autoinmunes como la enfermedad de Kawasaki y PTI, pero en otras enfermedades reumáticas el margen de éxito terapéutico es limitado. Si bien sólo el 55 por ciento de nuestros pacientes tuvieron una respuesta clínica positiva, es una posibilidad de tratamiento útil, considerando que hubo fracaso terapéutico previo en todos ellos.

BIBLIOGRAFIA

- Danieli MG, Calcabrini L, Marchetti A, Calabrese V, Pettinari L, Massaccesi C, Gabrielli A, Danieli G. Intravenous immunoglobulin treatment in autoimmune diseases. *Recenti Prog Med.* 2007; 98(6):322-6
- Nydegger U. Old and current aspects of intravenous immunoglobulin therapy. *Schweiz Med Wochenschr.* 1994 Jan 11;124(1-2):5-25
- Sisti A, Manfredi MJ. Inmunoglobulina G Endovenosa: Mecanismos de acción e indicaciones clínicas. *Alerg Immunol Clin.* 2000. 17(4) 168-175
- Sisti A, Vitali MS, Zarzur J, Manfredi MJ. Inmunoglobulina G Endovenosa; características de un medicamento elaborado en la Argentina. *Arch Arg. Alergia Immunol. Clínica.* 2000; 31:4:115-124.
- Rewald E, Suringar F. Tolerance of Intravenous Gamma Globulin. *Proc. 11 th Congress Int. Soc. Blood Transf. Sydney 1966.* *Bibl Haematol Karger, Basel/New York,* 1968, p 33-9.
- Imbach P, Wargner HP, Berthold W et al. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet.* 1985; 2:464-8.
- Sherer Y, Levy Y, Fabbrizzi F, Shoenfeld Y. Treatment of hematologic disorders other than immune thrombocytopenic purpura with intravenous immunoglobulin (IVIg) - report of seven cases and review of the literature. *Eur J Intern Med.* 2000 Apr; 11(2):85-88.
- Go RS, Johnston KL, Bruden KC. The association between platelet autoantibody specificity and response to intravenous immunoglobulin G in the treatment of patients with immune thrombocytopenia. *Haematologica.* 2007 Feb; 92(2):283-4.
- Newburger JW, Takahashi M, Bums JC, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med.* 1986; 315: 341-347.
- Sherer Y, Kuechler S, Jose Scali J, Rovensky J, Levy Y, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Low dose intravenous immunoglobulin in systemic lupus erythematosus: analysis of 62 cases. *Isr Med Assoc J.* 2008 Jan;10 (1):55-7.
- Levy Y, Sherer Y, Ahmed A, Langevitz P, George J, Fabrizzi F, Terryberry J, Meissner M, Lorber M, Peter JB, Shoenfeld Y. A study of 20 patients with intravenous immunoglobulin-clinical and serologic response. *Lupus.* 1999; 8(9):705-12.
- Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin for immunomodulation of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2006 Feb; 5(2):153-5.
- Winder A, Molad Y, Ostfeld I, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus by prolonged administration of high dose intravenous immunoglobulin: report of two cases. *J Rheumatol.* 1993; 20: 795.
- Espírito Santo J, Gomes MF, Gomes MJ, Peixoto L, C Pereira S, Acabado A, Freitas J, de Sousa GV. Intravenous Immunoglobulin in Lupus Panniculitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009 Jun 27. [Epub ahead of print]
- Lampropoulos CE, Hughes GR, D' Cruz DP. Intravenous immunoglobulin in the treatment of resistant subacute cutaneous lupus erythematosus: a possible alternative. *Clin Rheumatol.* 2007 Jun;26 (6):981-3.
- Goodfield M, Davison K, Bowden K. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for therapy-resistant cutaneous lupus erythematosus (LE). *J Dermatolog Treat.* 2004 Jan;15(1):46-50.
- Asano Y, Ihn H, Maekawa T, Kadono T, Tamaki K. High-dose intravenous immunoglobulin infusion in polyarteritis nodosa: report on one case and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2006 May;25 (3):396-8.
- Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, Vinzio S, Mahr A, Mouthon L, Sailer L, Delaunay C, Sadoun A, Guillemin L; French Vasculitis Study Group. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum* 2008 Jan; 58 (1):308-1
- Krause I, et al. Abrogation of experimental systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome with intravenous gammaglobulin. *J Rheumatol.* 1995; 22:1068-7.
- Bakimir R, Guilburd B, Zurgil N, Shoenfeld Y. The effect of intravenous gammaglobulin on the induction of experimental antiphospholipid syndrome. *Clin. Immunol. Immunopathol* 1993; 69:97-102.
- Bianco D, Hardy RM. Treatment of Evans' syndrome with human intravenous immunoglobulin and leflunomide in a diabetic dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2009 May-Jun;45 (3):147-50.
- Bolis S, Marozzi A, Rossini F, Casaroli I, Pogliani EM, Corneo G. High dose intravenous immunoglobulin (IVIg) in Evans' syndrome. *Allergol Immunopathol*

(Madr). 1991 Sep-Oct; 19 (5):18.

23. Shaikov AV, Kuznetsova IO, Movsisian GR. Intravenous immunoglobulin in combined therapy for children with juvenile rheumatoid arthritis (evaluation of therapeutical efficiency and factors that influence them) *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 1998; (12):36-9.

24. Giannini EH, Lovell DJ, Silverman ED, Sundel RP, Tague BL, Ruperto N. Intravenous immunoglobulin in the treatment of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis: a phase I/II study. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. J Rheumatol*. 1996 May;23 (5):919-24.

25. Uziel Y, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Intravenous immunoglobulin therapy in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a followup study. *J Rheumatol*. 1996 May;23 (5):910-8.

26. Silverman ED, Cawkwell GD, Lovell DJ, Laxer RM, Lehman TJ, Passo MH, Zemel LS, Giannini EH. Intravenous immunoglobulin in the treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis: a randomized placebo controlled trial. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group*.

27. Danieli MG, Calcabrini L, Calabrese V, Marchetti A, Logullo F, Gabrielli A. Intravenous immunoglobulin as add on treatment with mycophenolate mofetil in severe myositis. *Autoimmun Rev*. 2009 Apr 19. [Epub ahead of print]

28. Barbasso Helmers S, Dastmalchi M, Alexanderson H, Nennesmo I, Esbjörnsson M, Lindvall B, Lundberg IE. Limited effects of high-dose intravenous immunoglobulin (IVIg) treatment on molecular expression in muscle tissue of patients with inflammatory myopathies *Ann Rheum Dis*. 2007 Oct;66 (10):1276-83.

29. Williams L, Chang PY, Park E, Gorson KC, Bayer-Zwirello L. Successful treatment of dermatomyositis during pregnancy with intravenous immunoglobulin monotherapy. *Obstet Gynecol*. 2007 Feb;109:561-3.

30. Pras E, Neumann R, Zandman-Goddard G, Levy Y, Assia EI, Shoenfeld Y, Langevitz P. Intraocular inflammation in autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Dec;34(3):602-9.