

GRUPO DE TRABAJO DE SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Sociedad Neurológica Argentina

Revista Neurológica Argentina 2006; 31: 161-167

GUIA PARA EL USO DE INMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA EN SINDROME DE GUILLAIN-BARRE Y NEUROPATIAS DESMIELINIZANTES CRONICAS

Coordinadores:

Guías de tratamiento del Síndrome de Guillain-Barré: **A. LAUTRE**

Guías de tratamiento de las Neuropatías desmielinizantes crónicas: **E. FULGENZI**

Grupo de Trabajo:

M. AMORES, A. BERTOTTI, A. CUETO, M. DI EGIDIO, J. DOUMIC, A. DUBROVSKY, A. FIGUEREDO, E. FULGENZI, A. LAUTRE, A. LOSAVIO, M. MARTINEZ ALVAREZ, C. MAZIA, R. NACUL, A. PARDAL, L. PIRRA, J. POLITEI, R. REISIN, R. REY, G. RODRÍGUEZ, M. RUGIERO, A. TARULLA, A. YORIO

Desde hace más de 25 años se utiliza la inmunoglobulina endovenosa (IgEV) como terapia de reemplazo en pacientes con deficiencia primaria o secundaria de anticuerpos, sin embargo, su uso ha aumentado significativamente en la última década, ya que la IgEV ha mostrado eficacia terapéutica en un variado número de enfermedades del Sistema Nervioso, en las cuales se postula una patogenia inmuno-mediada. En algunas entidades infrecuentes, sólo se cuenta con reporte de casos anecdóticos, mientras que en otras, se han realizado investigaciones que han comparado a doble ciego los efectos del tratamiento con IgEV contra otras medidas terapéuticas.

Mecanismos de acción

Clásicamente, ha sido considerado como principal mecanismo de acción de la IgEV su capacidad de inhibir la producción de auto-anticuerpos por las células B, inhibiendo células polirreactivas tipo CD5+, como así también aportando anticuerpos anti-idiotipo con capacidad de neutralizar auto-anticuerpos patógenos, previniendo de esta manera la interacción con el antígeno en cuestión.

Otro mecanismo de acción de la IgEV es la inducción de bloqueo y modulación de los receptores Fc de los monocitos / macrófagos mediante mecanismos de saturación y alternancia, a través de ellos la IgEV reduce la capacidad funcional de estas células fagocíticas. En las neuropatías autoinmunes (Ej.: el Síndrome de Guillain-Barré y las Neuropatías Crónicas Inflammatorias) el bloqueo de los receptores Fc de los macrófagos inhibe los procesos de fagocitosis y desmielinización mediada por estas células.

También la IgEV muestra acción terapéutica al bloquear la activación de las células T mediante anticuerpos presentes en las preparaciones comerciales dirigidos

contra diferentes estructuras moleculares de los receptores de las células T (Ej.: LFA-1) como así también sobre las moléculas de adhesión intercelular (ICAM) de las células endoteliales, dificultando así la migración transendotelial de las células T activadas.

A nivel del sistema del complemento, la IgEV tiene la capacidad de interferir en su cascada neutralizando los fragmentos C3b, C4b.

La acción terapéutica de la IgEV también se presenta al interactuar con diversas citoquinas. En cultivos de linfocitos luego de adicionar IgEV a los mismos, se observa una disminución en la producción de las citoquinas pro-inflamatorias IL1 y TNF α .

Asimismo, la IgEV aumenta el catabolismo de las Inmunoglobulinas en alta concentración, lo que lleva a una disminución en la vida media de los auto-anticuerpos, con la consecuente disminución en la capacidad efectora de los mismos. Este mecanismo de acción ocurre mediante una saturación de los receptores de vesículas intracelulares que intervienen en diferentes procesos de degradación de las inmunoglobulinas. Los principales mecanismos de acción de las IgEV se resumen en la Tabla 1.

Posología y regímenes de administración

Existen algunas controversias en cuanto a la velocidad de infusión de la IgEV. Si bien la dosis habitual es de 2 g/kg a suministrar en 4 o 5 días, se recomienda comenzar con una dosis de entre 40 y 80 ml/hora durante los primeros 30 minutos. Si la tolerancia es buena, se puede aumentar hasta 200 ml/hora. La dosis de mantenimiento para patologías crónicas y recurrentes es de 1-2g/kg.

Desde hace algunos años en varios trabajos randomizados se evaluó infundir la dosis total en 2 días. Estos planes de dosificación han sido probados por distintos autores en Polineuropatía Inflammatoria Desmielinizante

TABLA 1.- Mecanismos de acción de IgEV

| Blanco | Mecanismo |
|----------------------|--|
| Inmunoglobulinas | Aporte de anticuerpos anti-idiotipo con capacidad de neutralizar anticuerpos endógenos Aumento del catabolismo de Igs |
| Células T | Bloqueo de la activación de células T por anticuerpos dirigidos contra LFA-1 Disminución de la migración transendotelial por acción sobre el ICAM en células endoteliales |
| Células B | Inhibición de la producción de anticuerpos por células B CD5+ |
| Monocitos-macrofágos | Bloqueo y modulación de los receptores Fc |
| Complemento | Neutralización de C3b y C4b |
| Citoquinas | Disminución de la producción de IL-1 y TNF- α . |

Crónica (PIDC) y Neuropatía asociada a Paraproteína (IgM). Con este plan de dosificación, la tasa de efectos adversos fue levemente más alta aunque no a expensas de los efectos adversos serios, los pacientes requirieron en su mayoría medicación con acetaminofeno 650 mg, difenhidramina 25-50 mg y/o hidrocortisona 60-100 mg.

Efectos adversos y contraindicaciones

Si bien existe una variedad de efectos adversos con respecto a la administración de IgEV, raramente han sido serios. La incidencia de los mismos oscila entre <1 y el 81%, según las distintas series; y en la mayoría de los casos están sujetos a la velocidad de infusión de la IgEV, por lo que se recomienda un pasaje no mayor a 200 ml/h o a 0.08 ml/kg/min. La ocurrencia de efectos adversos durante el primer ciclo de tratamiento, podría asociarse a un mayor riesgo de padecerlos durante los subsiguientes ciclos de IgEV.

Los síntomas más frecuentes relacionados con la infusión son escalofríos, náuseas, cefalea, mialgias y síntomas vasomotores. También se han descrito fatiga, fiebre, opresión torácica inespecífica, síndrome gripal, dolor de espalda, sudoración intensa, taquicardia, vértigo, prurito y mareos. Los mismos son autolimitados y pueden ser controlados prolongando el tiempo de infusión o con la administración previa de paracetamol, ibuprofeno, difenhidramina o prednisona. En caso de persistir los mismos, se recomiendan corticoides sistémicos; rara vez los efectos adversos son tan importantes para que obliguen a interrumpir el tratamiento. El efecto hipotensivo de la infusión depende del contenido del dímero de IgG de cada formulación.

La cefalea de grado leve a moderada se presenta con una incidencia del 26 al 56%. Generalmente responde al paracetamol o a la disminución de la velocidad de la infusión. Si la misma es severa, se puede interrumpir la infusión y administrar en forma preventiva corticoides intravenosos. En pacientes migrañosos la IgEV puede

desencadenar una crisis, pudiendo utilizarse el propranolol como tratamiento preventivo.

En individuos que recibieron IgEV, se ha registrado infrecuentemente: leucopenia, proteinuria, neutropenia, insuficiencia cardiaca congestiva, hemólisis, uveítis, injuria pulmonar aguda relacionada con la infusión, y artritis asociada a complejos-inmune circulantes. Se reportó aumento de las enzimas hepáticas en relación al tipo de estabilizante utilizado en la preparación (sucrosa, PEG/sorbitol), siendo independiente de la enfermedad subyacente, edad o sexo del paciente.

La mayoría de los pacientes que presentaron falla renal tenían antecedentes de insuficiencia renal previa, y recibieron preparados con sucrosa como estabilizante.

El riesgo de presentar reacción anafiláctica, aparece entre los 30-60 minutos del inicio de la infusión. Esto está particularmente asociado a personas que presentan déficit selectivo de Inmunoglobulina A (incidencia 1:1000). La prevalencia de rash cutáneo es del 6%, puede aparecer 2-5 días después de la infusión y durar hasta un mes. Se han reportado una amplia variedad de reacciones dermatológicas (urticaria, eccema, lesiones liquenoides, prurito en las palmas, petequias en las extremidades, eritema multiforme, rash máculopapular, alopecia). Estos síntomas pueden ser controlados con difenhidramina o corticoides tópicos, y si el problema es severo, con corticoides sistémicos.

La IgEV puede aumentar la viscosidad sanguínea. Se han observado casos de oclusión de la vena central de la retina, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, infarto de miocardio, y tromboembolismo pulmonar. La mayoría de estos pacientes tenían factores de riesgo como: enfermedad vascular previa, paraproteinemias, edad avanzada, o inmovilidad.

La meningitis aséptica es una complicación neurológica infrecuente. El LCR muestra pleocitosis a predominio de polimorfonucleares. Los pacientes con historia de migraña son más susceptibles a desarrollar este tipo de efecto adverso.

Contraindicaciones

Individuos con hipersensibilidad a las Ig humanas, y en personas con déficit selectivo de Ig A.

Cómo prevenir las complicaciones

Se pueden disminuir las posibilidades de aparición de efectos adversos, si previamente se detectan los principales factores de riesgo: a) desarrollo de eventos adversos durante la primera infusión; b) enfermedad vascular previa, dado el aumento de riesgo de fenómenos trombóticos; c) importante inmovilidad; d) rápida velocidad de infusión en pacientes con enfermedad renal o viscosidad sanguínea aumentada, e) pacientes con antecedentes de migraña, f) déficits de IgA (mayor riesgo de anafilaxis); g) alteraciones en los controles rutinarios de función renal, hepática o hematológica.

Síndrome de Guillain-Barré

El Síndrome Guillain Barré (SGB) es una neuropatía inmunomediada que involucra diferentes cuadros con rasgos fisiológicos y anatomopatológicos distintos. Dentro de sus variantes se destacan el SGB clásico o polirradiculoneuropatía desmielinizante aguda (AIDP), el Síndrome de Miller Fisher, y las formas axonales como la neuropatía axonal aguda motora (AMAN) y la neuropatía axonal aguda motora y sensitiva (AMSAN).

La incidencia del SGB es de 0.4-4.0 casos por 100.000 habitantes por año, con un patrón bimodal de distribución por edad, con mayor incidencia en la edad adulta y ligeramente más frecuente en el hombre que en la mujer. Se asocia frecuentemente a cuadros infecciosos de tipo viral, generalmente de vías aéreas superiores, a la enteritis por *Campylobacter* *Jejuni* y a la utilización de algunas vacunas.

La presencia de anticuerpos Anti GM1 está relacionada con las infecciones por *Campylobacter* *Jejuni* y con las variantes axonales (AMAN, AMSAN), de peor pronóstico. En el SGB clásico la respuesta autoinmune va dirigida contra la célula de Schwann, por lo que predomina la desmielinización segmentaria sobre el daño axonal. Dependiendo de la intensidad de la afectación, puede producirse una degeneración axonal secundaria que se asocia en general a una recuperación más lenta e incompleta. Las variantes axonales (AMAN y AMSAN) se presentan primariamente con daño axonal motor y/o sensitivo, con mínima o nula desmielinización. En estos casos el axón es el objetivo primario de la respuesta autoinmune, lo que lleva al nervio a la degeneración walleriana, siendo estas las formas más graves.

Tratamiento

Tanto la plasmaféresis (PF) como la infusión de IgEV han demostrado ser beneficiosas en el tratamiento de las neuropatías inmunomediadas, cuando se emplean al inicio de la enfermedad, sobre todo durante las dos primeras semanas de evolución, aunque algunos autores sugieren que podría ser útil en aquellos pacientes en los que la enfermedad continúa evolucionando más allá de las dos primeras semanas.

Tres ensayos terapéuticos con evidencia clase I comparan el tratamiento con IgEV versus PF y uno de ellos comparó además PF más IgEV versus IgEV sólo. El primero de estos ensayos reclutó pacientes con diagnóstico de Guillain-Barré que eran incapaces de caminar 10 metros en forma independiente, se les administró IgEV 0.4mg/kg/día por 5 días o PF 200 a 250 ml/kg en 5 sesiones durante 7 a 14 días. A las 4 semanas de tratamiento mejoró 1 grado en la escala de discapacidad el 53% de los pacientes tratados con IgEV, mientras que sólo lo hizo el 34% de los tratados con PF. La mejoría fue más rápida con IgEV que con PF (27 días versus 41 días). El tiempo promedio en recuperar marcha independiente fue de 55 días para los tratados con IgEV y de 69 días en el grupo que recibió PF. Las recidivas fueron similares en ambos grupos. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

El segundo de los ensayos terapéuticos reclutó pacientes con diagnósticos de Guillain-Barré que eran incapaces de caminar 5 metros en forma independiente, quienes fueron divididos en 3 grupos, uno de ellos recibió IgEV, otro PF y un tercer grupo recibió ambos tratamientos combinados. A las 4 semanas no se observaron diferencias significativas entre los pacientes que recibieron IgEV o PF, en cuanto a la mejoría en un grado de la escala de discapacidad, la velocidad de mejoría, el tiempo promedio en recuperar la marcha independiente, y el tiempo promedio en discontinuar ARM. Las recidivas fueron similares en ambos grupos. Tampoco se observaron diferencias significativas en los pacientes que recibieron PF e IgEV, comparados con aquellos que recibieron cada uno de los tratamientos por separado.

El tercero de los ensayos terapéuticos reclutó 50 pacientes con diagnóstico Guillain Barré con menos de dos semanas de evolución e incapaces de realizar correctamente trabajos manuales. Se le administró a un grupo IgEV 0,5gr/Kg/día durante 4 días, y al segundo grupo PF 250 ml/Kg, 5 sesiones durante 7 a 10 días. No se observaron diferencias significativas en el tiempo promedio para recuperar un grado en la escala de discapacidad.

Estos estudios han demostrado que la IgEV es tan efectiva como la PF, y además dicho tratamiento es más

fácil de administrar y presenta menores efectos adversos que la PF.

Un estudio terapéutico aleatorizó 39 pacientes con diagnóstico de Guillain-Barré que tenían contraindicación para recibir tratamiento con PF, y les administró IgEV a distintas dosis, 21 pacientes recibieron IgEV 0.4mg/kg/día durante 3 días y 18 pacientes 0.5 mg/kg/día durante 6 días. Se observaron diferencias significativas, sobre todo en el tiempo de requerimiento de ARM ($p=0.04$), a favor del tratamiento durante 6 días.

Otro estudio reclutó 34 pacientes con diagnóstico de AMAN o AIDP que presentaban anticuerpos IgG anti-GM1 positivos, a 10 de ellos se les administró IgEV 0,4gr/Kg/día durante 5 días y el resto recibió tratamiento con PF, entre ambos grupos se observaron diferencias significativas a favor del tratamiento con IgEV respecto a la mejoría de 1 grado en la escala de discapacidad.

Conclusiones y recomendaciones

Existen hasta el momento dos alternativas terapéuticas efectivas para el SGB: IgEV y PF.

Si bien las IgEV representan un mayor costo económico son preferibles a PF por su facilidad de aplicación que no requiere personal especializado, por su mayor seguridad y escasos efectos adversos. En base a lo expuesto las recomendaciones para el uso de IgEV en SGB son:

1. Está indicado el uso IgEV o PF en el tratamiento del SGB (Evidencia grado A).
2. El uso de IgEV está indicado en casos con debilidad o dificultad en la marcha dentro de las primeras dos semanas de evolución (Evidencia grado A), y entre las dos y cuatro semanas de evolución (Evidencia grado B).
3. No se deben utilizar corticoides en el tratamiento del SGB (Evidencia grado A).
4. No se deben asociar IgEV y PF en el tratamiento de SGB (Evidencia grado A), especialmente cuando se comenzó el tratamiento con IgEV.

Neuropatías crónicas

Este grupo incluye un heterogéneo grupo de neuropatías, siendo la más representativa la PIDC. Otras entidades menos frecuentes son la Neuropatía Multifocal Motora (NMM), la Neuropatía Desmielinizante Multifocal Sensitiva y Motora (NDMSM).

PIDC: Se caracteriza por debilidad progresiva de por lo menos dos meses de evolución, simétrica, proximal y distal, que afecta miembros superiores e inferiores, con hipo o arreflexia. Los tratamientos disponibles son variados, e incluyen además de las IgEV, la plasmaféresis,

corticoides y otros agentes inmunosupresores. El primer estudio significativo de tratamiento de PIDC con IgEV fue el de Van Dorn y colaboradores en 1991. En el mismo, sobre 52 pacientes con PIDC tratados con IgEV el 17% presentó remisión completa, el 40% requirió infusiones continuas para mantener su mejoría, un 38% no mejoró y el 4% presentó sólo mejoría transitoria. Los factores pronósticos de mejor respuesta al tratamiento fueron: duración de la enfermedad menor de un año, progresión de la debilidad anterior al tratamiento, presencia de arreflexia y velocidad de conducción del nervio mediano descendida. Un trabajo posterior realizó una comparación aleatorizada utilizando IgEV contra placebo, doble ciego, en 30 pacientes con PIDC, y mostró diferencias significativas para el grupo bajo tratamiento con IgEV en parámetros clínicos y de fuerza muscular. Aquellos pacientes con síntomas o signos predominantemente sensitivos no presentaron mejoría. Otro estudio comparativo con placebo mostró una respuesta positiva en 76% de los pacientes, de los cuales un tercio lo hizo en forma muy significativa. Estos pacientes continuaron mejorando más allá del mes de tratamiento.

Varios trabajos compararon la eficacia de IgEV contra plasmaféresis y/o corticoides en pacientes con PIDC, sin lograr demostrar diferencias significativas entre los grupos. En el caso de plasmaféresis e IgEV las respuestas suelen ser notorias pero breves, requiriendo en general aplicaciones repetidas para sostener la mejoría. El porcentaje de respuesta positiva al tratamiento se encuentra en aproximadamente el 70% de los casos. En el estudio de Van Schaik, comparando los tres tratamientos entre sí, los autores no logran determinar cual de estas terapias debe ser la de primera elección en el manejo de la PIDC. Sin embargo, en una revisión posterior Donofrio propone un algoritmo de tratamiento para pacientes con PIDC que comienza con prednisona, seguido si no hay respuesta por IgEV y luego plasmaféresis.

NMM: Se presenta como debilidad lentamente progresiva, asimétrica, de comienzo por lo general distal y en miembros superiores, con fasciculaciones y ausencia de compromiso sensitivo. Los estudios electrofisiológicos suelen mostrar bloqueo de conducción motora, y hay títulos elevados de anticuerpos anti GM1 en 50 a 80% de los pacientes. Las IgEV y la ciclofosfamida son considerados los tratamientos de elección, pero dado que es una entidad infrecuente, no existen estudios controlados con gran número de pacientes. El primer reporte de mejoría en 4 de 5 pacientes tratados con IgEV fue en 1993. La respuesta comenzó a los tres días del tratamiento, pero ocurrió sólo en pacientes con títulos elevados de anti GM1. Estudios posteriores no controlados confirmaron estos datos, con mejorías que alcanzaban su pico en dos semanas y se mantenían por un promedio de dos meses. Los trabajos posteriores controlados contra placebo,

TABLA 2.— Datos más significativos en el uso de IgEV en el tratamiento de neuropatías crónicas

| | PIDC | NMM | NMSM | Anti-MAG |
|-------------------------|--|---|-----------------|------------------|
| Nivel de evidencia | I | I | III | III |
| Inicio Mejoría | 10 días | 5 días | — | — |
| Tiempo de duración | 6 semanas | 20-60 días | — | — |
| Primera elección | Sí, junto a esteroides y plasmaferesis | Sí, sólo o con ciclofosfamida | Similar a PIDC? | Probablemente no |
| Porcentaje de respuesta | 23-76% (30% según Cochrane) | 62-100% (68% según Cochrane) | Similar PIDC? | — |
| Factores pronósticos | Menor tiempo de evolución de los síntomas Progresión anterior al tratamiento Síntomas motores Arreflexia menor VC del nervio mediano | Bloqueo de conducción y/o anticuerpos anti-GM1 Menor edad de comienzo Cantidad de regiones afectadas Niveles de CPK Amplitud distal | — | — |
| Asociaciones | Esteroides Plasmaferesis | Ciclofosfamida | — | — |

confirmaron la respuesta a la IgEV en rangos que van del 60 a más del 80% de los casos, en ocasiones con mejorías reportadas como dramáticas por los propios pacientes. El factor predictivo de respuesta más significativo parece ser la presencia de anticuerpos anti GM1, aunque un estudio encontró mejoría sólo en aquellos pacientes con bloqueo de conducción. El pronóstico a largo plazo de estos pacientes es más incierto, ya que requieren infusiones repetidas para mantener su mejoría. Un trabajo que utilizó IgEV seguido de ciclofosfamida oral a dosis de 1-3 mg/kg día mostró que esta combinación permitía espaciar los cursos de IgEV, y en algunos casos suspenderlos por hasta 2 años.

NDMSM: Es un cuadro infrecuente que se presenta en forma similar a la NMM, pero con síntomas y signos sensitivos, alteraciones en la conducción sensitiva y en ocasiones dolor neuropático. Presenta elevación de proteínas en LCR pero no de anticuerpos anti GM1; podría ser una variante de la PIDC y responde a terapéuticas similares, incluyendo esteroides, plasmaferesis e IgEV. Los porcentajes de respuesta a estos tratamientos han sido descritos como similares a los de la PIDC.

Neuropatía asociada a anticuerpos anti-MAG: Es un cuadro que se presenta como una polineuropatía predominantemente sensitiva, distal y simétrica, con trastorno en la marcha y temblor, generalmente en individuos de sexo masculino de 65 años o más. La respuesta al tratamiento en estos casos es más aleatoria, y la respuesta positiva a la IgEV es baja, entre el 16% y el 25% de los pacientes según los estudios. Respuestas superiores fueron observadas con plasmaferesis o ciclofosfamida, solas o combinadas.

Conclusiones y recomendaciones

La IgEV constituye el tratamiento de primera elección en la PIDC, la NDMSM y NMM, como se resume en la tabla 5. En los dos primeros casos serían de eficacia similar a los esteroides y la plasmaféresis, en la NMM en cambio es la terapéutica de elección, sola o combinada con ciclofosfamida vía oral. En otras muchas entidades hay descritas mejorías con el tratamiento con IgEV, aunque en forma no tan consistente. En base a lo descrito las recomendaciones para el uso de IgEV en neuropatías crónicas son:

1. Las IgEV están indicadas en la polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica como droga de primera línea, al igual que los esteroides y la plasmaféresis (Evidencia grado A).
2. En la neuropatía motora multifocal las IgEV se indican como droga de primera elección, sola (Evidencia grado A) o asociada a ciclofosfamida.
3. En otras neuropatías desmielinizantes de origen presumiblemente autoinmune, las IgEV pueden ser consideradas como una de las opciones dentro de las alternativas terapéuticas (Evidencia grado C).

Lecturas sugeridas

- Basta M, Dalakas M. High doses intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest* 1994; 94: 1729-35.
- Berciano J, Fígols J, García A, Calle E, Illa I, Lafarga M, et al. Fulminant Guillain-Barré syndrome with universal inexcitability of peripheral nerves: a clinicopathological study. *Muscle & Nerve* 1997; 20: 846-57.

- Brannagan III TH. Intravenous gammaglobulin (IVIg) for treatment of CIDP and related immune-mediated neuropathies. *Neurology* 2002; 59 (Suppl 6): S33-S40.
- Brill V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1996; 46: 100-3.
- Chaudry V, Corse AM, et al. Multifocal motor neuropathy: response to human immunoglobulin. *Ann Neurol* 1993; 33: 237-42.
- Comi G, Roveri L, Swan A, et al. A randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol* 2002; 249: 1370-7.
- Constantinescu CS, Chang AP, McCluskey LF. Recurrent migraine and intravenous immune globulin therapy. *N Engl J Med* 1993; 329: 583-4.
- Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin therapy for neurological diseases. *Ann Intern Med* 1997; 126: 721-30.
- Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther* 2004; 102: 177-93.
- Dietrich G, Kazatchkine MD. Normal Immunoglobulin G (IgG) for therapeutic use contains antidiotypic specificities against an immunodominant, disease-associated, crossreactive idiotype of human antithyroglobulin autoantibodies. *J Clin Invest* 1990; 85: 620-9.
- Dyck PJ, Prineas J et al. Peripheral neuropathy, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1993. p. 1498-1517.
- Dyck PJ, Litchy Wj, et al. A plasma exchange versus immunoglobulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994; 36: 838-45.
- Ellie E, Vital A, et al. Neuropathy associated with benign anti-myelin-associated glycoprotein IGM gammopathy: clinical, immunological, neurophysiological, pathological findings and response to treatment in 33 cases. *J Neurol* 2000; 247: 767-72.
- Feasby TE, Hahn AF, Brown WF, Bolton CF, Gilbert JJ, Koopman WJ. Severe axonal degeneration in acute Guillain-Barré syndrome. Evidence of two different mechanisms? *J Neurol Sci* 1993; 116: 185-92.
- Federico P, Zochodne DW, et al. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg- randomized double blind, placebo controlled study. *Neurology* 2000; 55: 1256-62.
- Figueredo A, Altamirano L, Amores M, et al. Inmunoglobulina endovenosa en enfermedades neuromusculares. Guía para su utilización. *Rev Neurol Arg* 2006; 31: 32-46.
- Gorson KC, Ropper, et al. Treatment experience in patients with anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Muscle & Nerve* 2001; 24: 778-86.
- Grillo JA, Gorson KC, Ropper AH, Lewis J, Weinstein R. Rapid infusion of intravenous immune globulin in patients with neuromuscular diseases. *Neurology* 2001; 57: 1699-701
- Hahn AF, Bolton CF et al. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119: 1055-66.
- Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1998; 352: 635-41.
- Hartung H-P, Willison H, Kieseier BC. Acute immunoinflammatory neuropathy: update on Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 571-7.
- Ho TW, Mishu B, Li CY, Gao CY, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China. Relationships to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 1995; 118: 597-605.
- Ho TW, McKhann GM, Griffin JW. Human autoimmune neuropathies. *Annu Rev Neurosci* 1998; 21:187-226.
- Ho TW, Willison HJ, Nachamkin I, Li CY, Veitch J, Ung H, et al. Anti-GD1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1999; 45: 168-73.
- Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001; 50: 195-201.
- Jacobs BC, Van Doorn PA, Schmitz PI, Tio-Gillen AP, Herbrink P, Visser LH, et al. *Campylobacter jejuni* infections and anti GM1 anti-bodies in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1996; 40: 181-7.
- Kuwabara S, Mori M, Ogawara K, Hattori T, Oda S, Koga M, Yuki N. Intravenous Immunoglobulin therapy for Guillain Barré syndrome with IgG anti-GM1 antibody. *Muscle & Nerve* 2001; 24: 54-8.
- Mendell JR, Barohn RJ et al. Randomized controlled trial of IVIG in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). *Neurology* 2001; 56: 445-9.
- Meucci N, Cappellari A, et al. Long term effect in intravenous immunoglobulin and oral cyclophosphamide in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 765-9.
- Mori M, Kuwabara S, Miyake M, Noda M, Kuroki H, Kanno H, et al. *Haemophilus influenzae* infection and Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2000; 123: 2171-8.
- Nobile-Orazio E, Meucci N, et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy. *Neurology* 1993; 43: 537-44.
- Pestronk A. Multifocal motor neuropathy: diagnosis and treatment. *Neurology* 1998; 51 (Suppl 5): S22-S24.
- PSGBS Group 1997. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; 349: 225 -300.
- Raphael JC, Chevret S, M Harboun and M-Ce Jars-Guinestre. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barré syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 235-8.
- Ropper AH. The Guillain Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992, 326: 1130-6.
- Saperstein DS, Amato AA, et al. Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy: the Lewis-Sumner syndrome. *Muscle Nerve* 1999; 22: 560-6.
- Sherer Y, Levy Y, Langevitz P, Rauova L, Fabrizzi F, Shoemfeld Y. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy in 56 patients with autoimmune diseases. *Pharmacology* 2001; 62: 133-7.
- Stangel M, Kiefer R, Pette M, Smolka MN, Marx P, Gold R. Side effects of intravenous immunoglobulins in neurological autoimmune disorders- a prospective study. *J Neurol* 2003; 250: 818-21.
- Svenson M, Hansen MB, Bendtzen K. Binding of cytokines to pharmaceutically prepared human immunoglobulin. *J Clin Invest* 1993; 92: 2533-9.
- The National Institute of Child Health and Human Developments Intravenous Immunoglobulin Study Group. Intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human

- immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 325: 73-80.
- Van der Meché FGA, Schmitz PIM and Dutch Guillain-Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326: 1123-9.
 - Van der Meché FGA, Van Doorn PA. The current place of high-dose immunoglobulins in the treatment of neuromuscular disorders. *Muscle & Nerve* 1997; 20: 136-47.
 - Van den Berg LH, Kerkoff H, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high-dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 248-52.
 - Van Doorn PA, Vermeulen M et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Arch Neurol* 1991; 48: 217-20.
 - Van Schaik IN, Winer JB et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD001797.
 - Vassilev T, Gelin C, Kaveri SW, y col. Antibodies to CD5 molecule in normal human immunoglobulins for therapeutic use (intravenous immunoglobulins, IVIg). *Clin Exp Immunol* 1993; 92: 369-72.
 - Yu Z, Lennon VA. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 227-8.