

## Gammaglobulina intravenosa en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil

Dra. Daniela Jazmín López-Ortiz \*, Dr. José Alonso Gutiérrez-Hernández \*\*

### RESUMEN

Actualmente se le ha dado importancia creciente a las enfermedades autoinmunitarias y a las autoinflamatorias, mismas que implican un reto en su manejo, a pesar de disponer de un armamento terapéutico cada vez más sofisticado. En este sentido, el grupo de las artritis idiopáticas juveniles representa un ejemplo de este reto con mecanismos autoinmunitarios demostrados en el caso de la artritis factor reumatoide positivo, o con mecanismos autoinflamatorios en el caso de la artritis sistémica de inicio febril. Ante ambos mecanismos de daño hay antecedentes de la administración de gammaglobulina intravenosa (GGIV) como un inmunomodulador exitoso. El tratamiento de la artritis idiopática juvenil con GGIV y sus entidades asociadas, como el síndrome de activación de macrófago (SAM), ha mostrado tener beneficios; sin embargo, se requieren más estudios que sustenten su utilidad, así como ensayos clínicos que comparen la efectividad de la GGIV con el resto de los agentes terapéuticos utilizados. A pesar de su costo, la GGIV es bien tolerada y debe considerarse de utilidad en combinación con otros fármacos como parte del tratamiento, sobre todo en los casos con una complicación sistémica asociada que ponga en peligro la vida o implique alto riesgo de infección. Esta revisión pretende exponer, de acuerdo con la información existente de varios autores, a la gammaglobulina intravenosa como una alternativa de tratamiento en estos casos.

**Palabras clave:** Enfermedades autoinmunitarias, gammaglobulina, autoinflamatorias, inmunomodulador, artritis idiopáticas.

### ABSTRACT

Recently there has been a growing interest in autoimmune and auto-inflammatory diseases, both entities involving a therapeutic challenge even though more sophisticated therapeutic options have been developed. According to this, juvenile idiopathic arthritis (JIA) is an example of this challenge, with proven autoimmune mechanisms as in positive rheumatoid factor arthritis; and autoinflammatory mechanisms in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. For both damage mechanisms, intravenous immunoglobulin (IVIg) has been used as a successful immunomodulator. The treatment with IVIg for JIA and associated features as macrophage activation syndrome (MAS) has shown to be beneficial. Nevertheless more studies are required to support its usefulness, as well as clinical trials to document the IVIg effectiveness in comparison with the rest of therapeutic agents used. Despite its cost, the IVIg is well tolerated and should be considered useful in combination with other drugs as part of the JIA treatment, especially in those patients with associated threatening-life systemic complications or with high risk of infection. The present review pretends to expose, according to previous references from various authors, that IVIg is an alternative therapeutic option in these cases.

**Key words:** Autoimmune diseases, immunoglobulin, autoinflammatory, immunomodulator, idiopathic arthritis.

\* Ex residente de Inmunología-alergia.

\*\* Médico adscrito al Servicio de Inmunología.  
Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dra. Daniela Jazmín López Ortiz. Correo electrónico: danielalopezortiz@gmail.com. Dr. José Alonso Gutiérrez Hernández, Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Colonia Insurgentes Cuicuilco. Delegación Coyoacán, México, DF. CP 04530. Correo electrónico: pediatra.alonso@gmail.com

Recibido: julio, 2013.

Aceptado: octubre, 2013.

Este artículo debe citarse como: López-Ortiz DJ, Gutiérrez Hernández JA. Gammaglobulina intravenosa en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil. Acta Pediatr Mex 2013;34:364-369.

**E**n la última década se reconoció la importancia de las enfermedades músculo-esqueléticas al observar que al menos 30% de los estadounidenses requería tratamiento contra ellas. Los costos en Estados Unidos para su diagnóstico y tratamiento, en el periodo de 2002 a 2004, fueron de 849 mil millones de dólares anuales, declarándose los años 2002 a 2011 como la década de los huesos y las articulaciones.<sup>1</sup> La pediatría no es la excepción, la artritis idiopática juvenil es la enfermedad reumatológica infantil más común, con incidencia estimada de 1 a 22 afectados por cada 100,000 menores de 16 años.<sup>2,3</sup> Se desconoce la frecuencia en México.

La artritis idiopática juvenil es una enfermedad inflamatoria articular crónica caracterizada por inflamación articular (artritis) persistente (al menos durante ocho semanas), con desencadenantes desconocidos y fisiopatología autoinmunitaria, que inicia antes de los 16 años, habiendo descartado otras causas.<sup>4</sup> Se han descrito tres sistemas diferentes para la clasificación de niños con artritis crónica:<sup>5</sup> la del Colegio Americano de Reumatología (ACR), la de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) y la de la Liga Internacional y Asociación de Reumatología (ILAR),<sup>4,6</sup> esta última es la más usada actualmente (Cuadro 1).<sup>4</sup> Existe otra clasificación propuesta por el ACR, con fines terapéuticos, pero no sustituye la de la ILAR<sup>7</sup> (Cuadro 1).

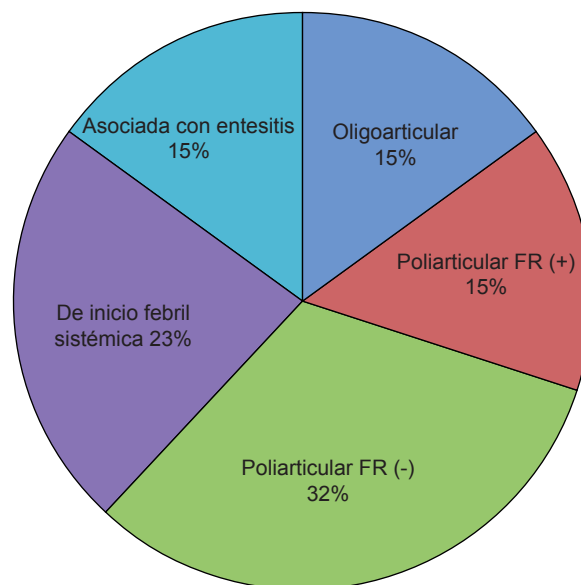
La incidencia de la artritis idiopática juvenil difiere por subtipos y regiones.<sup>8</sup> En México, la incidencia y prevalencia se desconocen, pues no existen reportes al respecto. De acuerdo con los datos del archivo, en la Clínica de Artritis del Instituto Nacional de Pediatría (INP) se diagnostican en promedio 31 casos al año (Cuadro 2), con 131 casos en activo actualmente, con predominio en el sexo femenino (2:1) y distribución de los subtipos como se muestra en la Figura 1.

En la variedad sistémica, hasta 37% padece una enfermedad agresiva y destructiva.<sup>9</sup> Dos terceras partes de la mortalidad se asocian con el síndrome de activación de macrófago (SAM) o hemofagocítico,<sup>7</sup> que es la complicación más grave en pacientes con artritis idiopática juvenil.<sup>10-13</sup> El SAM es una forma de linfocitosis hemofagocítica secundaria;<sup>13</sup> una proliferación histiocítica por alteración en la respuesta inmunológica con múltiples desencadenantes, con frecuencia, infecciosos. En 1985,

**Cuadro 2.** Incidencia de artritis idiopática juvenil en el Servicio de Inmunología. Instituto Nacional de Pediatría

Año	Total de consultas por año	Casos nuevos por año*
2005	288	30
2006	294	21
2007	242	11
2008	471	44
2009	470	39
2010	344	40

\* Los casos nuevos por año se incluyen en los totales de consultas por año.



**Figura 1.** Distribución de los subtipos de artritis idiopática juvenil en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría.

**Cuadro 1.** Clasificación de los subtipos de artritis idiopática juvenil según la ILAR

Tipo	Características	Proporción de casos (%)
Artritis sistémica	Una o más articulaciones, fiebre (mínimo dos semanas), eritema evanescente, crecimiento ganglionar, hepato o esplenomegalia, serositis	5-10
Oligoartritis Persistente	Afección de una a cuatro articulaciones durante los primeros seis meses	40-50
Extendida	Afecta no más de cuatro articulaciones durante la enfermedad	25-35
Poliartritis (-)	Afecta más de cuatro articulaciones después de los primeros seis meses de la enfermedad	15-20
Factor reumatoide (-)	Artritis que afecta cinco o más articulaciones durante los primeros seis meses de la enfermedad	30-40
Factor reumatoide (-)	Prueba de FR (-)	25-35
Factor reumatoide (+)	Con dos o más determinaciones de FR (+) durante los seis primeros meses de la enfermedad	5
Otras	Artritis psoriásica, enteritis relacionada con artritis, otras (indiferenciadas y sobreposición)	5-30

Traducido y adaptado de: Petty R, et al. J Rheumatol. 2004;31:390-392.

Hadchouel y colaboradores<sup>14</sup> describieron siete pacientes con artritis idiopática juvenil de inicio febril sistémico que tuvieron un SAM en su evolución clínica. La patogenia es poco clara, con una probable disfunción de las células “natural killers” (NK) y defecto en perforinas (proteínas mediadoras de lisis celular producidas por las células NK y linfocitos T), que activan linfocitos T citotóxicos y estimulan la producción de IFN- $\gamma$  lo que activa macrófagos y desencadena una producción excesiva de TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6.<sup>11</sup> Para el diagnóstico de un síndrome hemofagocítico se aceptan los criterios de la Histiocyte Society de 2004 (Cuadro 3),<sup>11-13</sup> pero asociado con artritis idiopática juvenil, se han propuesto otros parámetros con al menos dos de los criterios referidos en el Cuadro 4 para su diagnóstico.<sup>13</sup>

Existe gran interés por encontrar opciones terapéuticas que controlen la actividad, detengan y, potencialmente, reviertan el daño con menor riesgo de infecciones y efectos adversos. Diferentes guías incluyen medidas higiénico-dietéticas, rehabilitación y administración de fármacos,<sup>7,9,15</sup> como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), esteroides intraarticulares y sistémicos, fármacos modificadores de la enfermedad e inmunosupresores<sup>7,16</sup> y, recientemente, el uso de terapias biológicas: anti-TNF, anti-IL-1, anti-IL6, anti-CD20 y anti-CD80. La gammaglobulina intravenosa también se ha utilizado como una

**Cuadro 3.** Criterios para el diagnóstico de síndrome hemofagocítico

Fiebre
Esplenomegalia
Citopenia periférica en dos o más líneas:
• Hemoglobina menor de 10 g/dL
• Trombocitopenia menor de 100,000/_L
• Neutropenia menor de 1,000/mL
Hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia
• Triglicéridos mayores de 265 mg/L
• Fibrinógeno menor de 150 mg/dL
Hemofagocitosis
• Médula ósea
• Bazo
• Nódulo linfático
• Líquido cefalorraquídeo
Actividad baja o ausente de células “natural killers”
Ferritina mayor de 500 _g/dL
CD25 soluble mayor de 2,400 U/mL

Asociación de diagnóstico molecular con cinco de los ocho criterios anteriores.

Criterios publicados por la Histiocyte Society (Guías diagnósticas, actualización 2004. Traducido y adaptado de: Deane S, et al. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;153:109-120).

**Cuadro 4.** Criterios propuestos por Ravelli y colaboradores para el diagnóstico de síndrome de activación de macrófago como complicación de una artritis idiopática juvenil de inicio febril sistémico

#### Laboratorio

1. Trombocitopenia menor de 262,000/\_L
2. Elevación de AST (aspartato aminotransferasa) mayor de 59 U/L
3. Leucopenia menor de 4,000/mL
4. Hipofibrinogenemia menor de 250mg/dL

#### Clínicos

5. Sistema Nervioso Central:
  - Irritabilidad
  - Cefalea
  - Letargia
  - Desorientación
  - Convulsiones
  - Coma
6. Hematológico:
  - Equimosis
  - Púrpura
  - Sangrado de mucosas
7. Hepatomegalia mayor de 3 cm debajo del borde costal

Traducido y adaptado de: Deane S, et al. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;153:109-120.

opción entre las terapias biológicas para el manejo de la artritis idiopática juvenil y sus complicaciones.<sup>17</sup>

#### Gammaglobulina intravenosa en artritis idiopática juvenil

Desde el decenio de 1960 del siglo XX, la gammaglobulina intravenosa (GGIV) se ha utilizado como terapia de reemplazo en inmunodeficiencias primarias, pero en la década de 1980 se utilizó por primera vez en enfermedades autoinmunes como un fármaco seguro y bien tolerado<sup>16</sup> y aunque se ha demostrado el beneficio de su administración, aún hay resistencia para su empleo.<sup>18</sup> En el caso de la artritis existen pocas series de pacientes estudiados y el seguimiento es a corto plazo.<sup>19</sup>

La GGIV tiene un papel importante en modular la expresión y función de los receptores Fc e interferir con la formación de complejos inmunitarios, reducir la activación de macrófagos e inhibir la diferenciación, proliferación y producción de inmunoglobulinas por linfocitos B, modulando el perfil proinflamatorio de citocinas y en su efecto en los linfocitos B y T.<sup>20-23</sup> En vista de estos mecanismos, se ha planteado su uso potencial en pacientes con artritis idiopática juvenil.

Dos ensayos clínicos aleatorizados realizados en adultos con artritis resistente a tratamiento (de 20 y 32 pacientes) recibieron GGIV mensual (400 mg/kg/dosis) durante seis meses,<sup>24</sup> sin mostrar diferencia significativa clínica ni por laboratorio. Tumiatí<sup>23</sup> administró 400 mg/kg/dosis por cinco días y después mensual durante ocho meses, con mejoría por más de ocho semanas después de suspender el tratamiento. Midió las subpoblaciones de linfocitos y observó concentraciones basales reducidos de células supresoras CD4+ CD45RA+ en pacientes con artritis, comparados con controles sanos, que aumentaron después del tratamiento; pero no fueron estadísticamente significativos. Kanik<sup>25</sup> utilizó dosis bajas (5 mg/kg/dosis), sin mejoría. Al buscar un efecto local, Bagge<sup>21</sup> administró a seis pacientes gammaglobulina intraarticular y los comparó con cinco que recibieron placebo. Sólo dos casos tuvieron alivio transitorio. La mayor parte de los informes son reportes de casos aislados que refieren efectos benéficos en pacientes con deterioro progresivo, a pesar de los inmunosupresores y pulsos de esteroides, que tuvieron mejoría clínica posterior a la administración de GGIV e, incluso, remisión completa.<sup>26</sup>

Muscat<sup>19</sup> realizó un estudio con seguimiento a un año con dosis de 400 mg/kg/día (tres días) y después mensual, durante un año, en 10 pacientes adultos sin respuesta a inductores lentos a la remisión y sin administración de inmunosupresores previos. Midió las citocinas proinflamatorias: interleucina 1a, 1b, 6 y factor de necrosis tumoral alfa (IL-1a, IL-1b, IL-6, TNF- $\alpha$ ) como indicadores de la actividad de macrófago y receptor soluble de IL-2 (sIL-2R) e interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) como expresión de activación de células T. Hubo mejoría clínica a partir del segundo mes, pero estadísticamente significativa después de ocho meses. En la mitad de los pacientes había concentraciones elevadas de TNF- $\alpha$  y sIL-2R, que a los tres meses de tratamiento eran indetectables. Esta reducción importante de citocinas coincidió en el momento en que la mejoría clínica fue más evidente. Cuando se suspendió el tratamiento con GGIV, regresaron a las concentraciones patológicas iniciales.

La administración de GGIV en la población pediátrica es más controvertida, pues la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico es resistente con mayor frecuencia a terapias convencionales, y en estos casos se opta por la GGIV. En algunos estudios<sup>18</sup> se ha observado remisión en pacientes tratados con dosis de 2 g/kg/mensual. Una serie

retrospectiva de 27 pacientes que recibieron dosis mensuales tuvieron mejoría clínica significativa con remisión de la fiebre, así como reducción en la dosis de esteroides en 20 pacientes, pero sin remisión a largo plazo.<sup>27</sup> Vaitla y McDermott<sup>16</sup> en su revisión hacen referencia a otros estudios: dos no controlados con beneficios clínicos después de la primera infusión y mejoría máxima tras la quinta o sexta; uno de siete pacientes con remisión en cuatro de ellos en un promedio de 13 meses, luego de ocho infusiones, y otro con siete pacientes, de los que tres tuvieron remisión a largo plazo, con cuatro a seis ciclos de GGIV. Un reporte de caso publicado por Aizawa-Yashiro<sup>28</sup> demostró alivio significativo en un paciente con artritis idiopática juvenil y pericarditis severa resistente a pulsos de esteroide.

Silverman<sup>20</sup> administró GGIV a 1 g/kg mensual a ocho pacientes por seis meses con alivio de artritis, rigidez matutina y manifestaciones extraarticulares; hubo resolución completa de la fiebre en 86% de los casos, reducción de 80% en la dosis de esteroides, aumento en la hemoglobina y disminución de reactantes de fase aguda. Seis de los ocho pacientes tenían cifras basales de IgG elevadas, que disminuyeron al final del estudio, lo que sugirió que la GGIV pudo haber inducido la reducción en la síntesis de IgG. El único paciente sin mejoría tenía concentraciones normales de IgG, por lo que se concluyó que probablemente en ese paciente, la activación de linfocitos B no era el principal mecanismo de daño. En el seguimiento, cinco pacientes tuvieron recaída, por lo que se reiniciaron las dosis mensuales (6-12 meses), con lo que la mayoría se había mantenido en remisión sólo con AINES.

El único ensayo clínico controlado aleatorizado, también por Silverman,<sup>29</sup> estudió 31 pacientes con artritis idiopática juvenil de inicio sistémico y actividad resistente, divididos en dos grupos. Al primero le administró dosis mayores de GGIV (1.5 g/kg) cada dos semanas durante dos meses, seguidas de infusiones mensuales por cuatro meses. Lo comparó con el segundo grupo placebo. La tendencia de los resultados fue hacia la mejoría clínica en el grupo que recibió GGIV, pero se consideró insuficiente el número de pacientes, lo que limitó poder concluir la utilidad de la GGIV. Los resultados reportados por Prieur<sup>30</sup> en 16 pacientes no mostraron beneficio clínico, aun cuando el laboratorio mostró mejoría en los marcadores de inflamación. En un estudio referido en la revisión realizada por Pyne,<sup>24</sup> un grupo de 25 pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular FR+ recibió ocho dosis iniciales

de GGIV, con mejoría clínica en 76% de los pacientes. Posteriormente se dividieron en dos grupos: uno continuó con GGIV durante cuatro meses y el otro recibió placebo. Hubo deterioro rápido en este último, mientras que en el primero, la evolución fue hacia la mejoría. La muestra de este estudio tampoco se consideró representativa.

En el caso de los pacientes con síndrome de activación de macrófago (SAM) asociado con artritis idiopática juvenil los factores infecciosos se deben considerar detonantes potenciales, por lo que se requiere una terapia inmunorreguladora enérgica. Los esteroides a dosis altas (incluidos los pulsos), asociados con inmunosupresores y, recientemente, anticuerpos monoclonales (anti-IL1 y anti-IL6), han sido opciones iniciales de tratamiento con el fin de limitar la actividad de la enfermedad. En este grupo, la GGIV ha sido útil, pues no incrementa el riesgo en pacientes con infección activa o en aquellos en riesgo (leucopenia severa), en quienes las otras opciones terapéuticas implicarían complicaciones severas. La GGIV reduce la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ ), con un probable efecto antiinflamatorio por inducción en la expresión de receptores inhibitorios (Fc- $\gamma$ -RIIB) en células efectoras, contrarrestando la activación en macrófagos<sup>12</sup> y, en algunos casos, como coadyuvante, por lo que logra una inactivación viral directa y opsonización. Singh,<sup>11</sup> en un estudio retrospectivo de 13 años, identificó seis pacientes que tuvieron SAM durante la evolución de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico. La GGIV se utilizó como tratamiento de segunda línea contra el SAM asociado con artritis idiopática juvenil en dos pacientes, quienes no respondieron previamente a pulsos de metilprednisolona, con mejoría en uno de ellos. El papel de la GGIV en estos casos aún no es del todo claro, con reportes aislados<sup>12</sup> que documentan una respuesta favorable en pacientes que no responden inicialmente a dosis alta de esteroides. Se requieren más estudios que sustenten lo anterior.

En el Instituto Nacional de Pediatría hemos usado GGIV como inmunomodulador en pacientes con artritis idiopática juvenil de inicio febril sistémico en dos escenarios principales: actividad e infección concomitante o casos de SAM resistente a esteroides e inmunosupresores. El SAM es de las principales causas de hospitalización en pacientes con artritis idiopática juvenil en nuestro Instituto, por lo que se calcula que 25% de los pacientes con artritis idiopática juvenil de inicio febril sistémico atendidos en nuestro servicio ha tenido esta complicación.

En la mayoría de ellos se ha administrado GGIV y sólo ha habido una defunción de un paciente que cursaba con su tercer episodio de SAM, con respuesta favorable a GGIV en los eventos previos. La dosis utilizada es de 2 g/kg/dosis asociada con esteroides, ciclosporina y etopósido.

## CONCLUSIONES

El tratamiento de pacientes con alteración inmunológica es complejo y requiere una visión amplia y multidisciplinaria para hacer el diagnóstico oportuno y abatir la mortalidad asociada. El arsenal farmacológico es amplio y la experiencia clínica se está afinando en busca de nuevos blancos terapéuticos. Actualmente, el inmunorregulador más completo es la GGIV, que si bien no se propone como tratamiento a largo plazo, sí es un elemento muy útil en situaciones críticas como el síndrome de activación de macrófago.

El tratamiento de la artritis idiopática juvenil con GGIV y sus entidades asociadas ha mostrado tener beneficios, aunque su uso se ve limitado por su alto costo. Se requieren más ensayos clínicos para sustentar la utilidad de la GGIV en estos casos, así como ensayos que comparen la efectividad de la GGIV con el resto de los agentes inmunosupresores más accesibles, así como otras terapias biológicas que han adquirido un papel importante en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. Aunque en la mayor parte de las series los resultados son favorables, hasta este momento su uso sigue considerándose experimental. A pesar de su costo, la GGIV puede ser útil y bien tolerada, en combinación con otros fármacos como parte de las terapias de mantenimiento.

En el tratamiento de pacientes con artritis idiopática juvenil no proponemos que la GGIV sustituya a los fármacos modificadores de la enfermedad o anticuerpos monoclonales; sin embargo, debe considerarse una opción terapéutica en los casos con una complicación sistémica que pone en riesgo la vida o cuando se sospeche o exista alto riesgo de infección, con el fin de beneficiar ambas situaciones y permitir, posteriormente, continuar con las terapias habituales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laufer TM. Inflammatory arthritis—an exciting confluence of human and animal research. *Immunol Rev.* 2010;233:5-8.

2. Weiss J, Ilowite N. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52 (2):413-442.
3. Gare BA. Juvenile arthritis—who gets it where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17:367-374.
4. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second review. Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-392.
5. Ramsey S, Cabral D. Comparison of criteria for the classification of childhood arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27:1283-1286.
6. Foeldvari I. Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27:1069-1072.
7. Beukelman T, Patkar N, Saag K, Tolleson-Rinehart S, Cron R, Dewitt E, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care & Res.* 2011;63(4):465-482.
8. Yokota S, Mori M, Takei T, Imagawa T, Murata T, Tomiita M, et al. Proposal for juvenile idiopathic arthritis guidance on diagnosis and treatment for primary care pediatricians and non-pediatric rheumatologists. *Mod Rheumatol.* 2007;17:353-356.
9. Ministerio de Salud de Chile. Artritis Idiopática Juvenil/Guía Clínica Artritis Reumatoide Juvenil. Santiago. MINSAL. 2010. <http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/955578f799fcef2ae04001011f01678a.pdf>
10. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child.* 2001;85:421-426.
11. Singh S, Chandrakasan S, Ahluwalia J, Suri D, Rawat A, Ahmed N. Macrophage activation syndrome in children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis: clinical experience from northwest India. *Rheumatol Int.* 2012;32:881-886.
12. Tristano A, Casanova-Escalona L, Torres A, Rodríguez MA. Macrophage activation syndrome in a patient with systemic onset rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2003;9:253-258.
13. Deane S, Selmi C, Teuber SS, Gershwin ME. Macrophage activation syndrome in autoimmune disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;153:109-120.
14. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr.* 1985;106:561-566.
15. Hull R. Guidelines for management of childhood arthritis. *Rheumatology.* 2001;40:1309-1312.
16. Vaitla P, McDermott EM. The role of high-dose intravenous immunoglobulin in rheumatology. *Rheumatology.* 2010;49:1040-1048.
17. Kahn P. Juvenile idiopathic arthritis: an update on pharmacology. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2011;69(3):264-276.
18. Bayry J, Negi VS, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin therapy in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:349-359.
19. Muscat C, Bertotto A, Ercolani R, Bistoni O, Agea E, Cesarotti M, et al. Long-term treatment of rheumatoid arthritis with high doses of intravenous immunoglobulin: effects on disease activity and serum cytokines. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:382-385.
20. Silverman E, Laxer RM, Greenwald M, Gelfand E, Shore A, Stein LD, et al. Intravenous gammaglobulin therapy in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum.* 1990;33(7):1015-1022.
21. Bagge E, Tarkowski A. Intra-articular administration of polyclonal immunoglobulin G in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1996;25:174-176.
22. Orellana JC, Pogonza RE, López-Olivo MA, Roundtree AK, Ortiz Z. Intravenous immunoglobulin for juvenile idiopathic arthritis (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD006191. DOI: 10.1002/14651858.CD006191.
23. Tumiati B, Casoli P, Veneziani M, Rinaldi G. High-dose immunoglobulin therapy as an immunomodulatory treatment of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum.* 1992;35:1126-1133.
24. Pyne D, Ehrenstein M, Morris V. The therapeutic uses of intravenous immunoglobulins in autoimmune rheumatic disease. *Rheumatology.* 2002;41:367-374.
25. Kanik KS, Yarboro CH, Naparstek Y, Plotz PH, Wilder RL. Failure of low-dose intravenous immunoglobulin therapy to suppress disease activity in patients with treatment-refractory rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum.* 1996;39:1027-1029.
26. Maeda H, Furonaka O, Matsushima K, Awaya Y, Kuwabara M. Successful treatment of "malignant rheumatoid arthritis in Japan with pooled intravenous immunoglobulin" (Letters to the Editor). *Rheumatology.* 2001;40:955-956.
27. Uzeil Y, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Intravenous immunoglobulin therapy in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a follow-up study. *J Rheumatol* 1996;23:910-918.
28. Aizawa-Yashiro T, Oki E, Tsuruga K, Nakahata T, Ito E, Tanaka H. Intravenous immunoglobulin therapy leading to dramatic improvement in a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis and severe pericarditis resistant to steroid pulse therapy. *Rheumatol Int.* 2012;32:1359-1361.
29. Silverman ED, Cawkwell GD, Lovell DJ, Laxer RM, Lehman TJ, Passo MH, et al. Intravenous immunoglobulin in the treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis: a randomized placebo controlled trial. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group.* *J Rheumatol.* 1994; 21(12): 2353-2358.
30. Prieur AM, Adleff A, Debre M, Boulate P, Griscelli C. High dose immunoglobulin therapy in severe juvenile chronic arthritis: long-term follow-up in 16 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:603-608.