

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Volumen 12
Volume

Número 3
Number

Septiembre-Diciembre 2003
September-December

Artículo:

Mecanismos inmunomoduladores de la gammaglobulina intravenosa (IGIV) en alteraciones del complemento

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com



Mecanismos inmunomoduladores de la gammaglobulina intravenosa (IGIV) en alteraciones del complemento

Dra. Julia Méndez de Inocencio,* Dr. José Huerta López,** Dr. Joseph A Bellanti***

RESUMEN

El complemento es parte del sistema inmune innato, con dos actividades importantes, la defensa contra infecciones y procesos inflamatorios. Éste actúa conjuntamente con el sistema humoral, para la eliminación física de los patógenos y la inflamación no específica. Alteraciones en varios componentes del complemento han sido ya asociadas con una amplia variedad de padecimientos como infecciones recurrentes, angioedema o autoinmunes. Se han propuesto varios mecanismos de acción de IGIV. Estos incluyen bloqueo de los receptores FC, aceleración de la limpieza de autoanticuerpos patógenos endógenos, inhibición de componentes de la cascada del complemento, unión, interferencia de la activación o estimulación de la inactivación de componentes del complemento, lo cual previene daño tisular, también inhibe y absorbe C3 y C4 en las células y tejidos blanco. La IGIV tiene también efectos anti-inflamatorios que previenen la generación del complejo de ataque de membrana, evitando deposición de estos fragmentos en la superficie de células blanco con el consecuente daño tisular. El propósito de este artículo es explicar los posibles mecanismos de acción de la IGIV en desregulaciones del complemento, lo cual dará más opciones terapéuticas en enfermedades con alteraciones del complemento.

Palabras clave: Complemento, gammaglobulina, regulación.

ABSTRACT

Complement has two major functions, protects against bacterial infections, inflammatory injury processes. The complement and humoral system work concomitantly in the physical elimination of pathogens and subsequent control of non specific inflammation. Alterations in various components of complement are known now to be associated with a wide variety of clinical presentations which manifests in recurrent infections, angioedema and autoimmune diseases. Several mechanisms of action of IVIG have been proposed. These include Fc receptor blockade, accelerated clearance of endogenous pathogenic autoantibodies, inhibition of components of the complement cascade, union and interference of the activation or stimulation of the inactivation of the complement factors avoiding the tissue injury. IVIG also inhibit and absorbs C3 and C4 in the cells and target tissues. IVIG has anti-inflammatory effects that prevent the generation of membrane attack cell complex, avoiding deposition of these fragments in the surface of the target cell and consequently tissue damage. The purpose of this article is to explain the IVIG possible mechanisms of action in complement deregulations, in order to understand the use of IVIG in diseases with complement alterations and be able to give another therapeutical option in diseases that can be fatal.

Key words: Complement, gammaglobulin, regulation.

* Senior Research Associate, Immunology Center, Georgetown University Medical Center, Washington DC, EUA.

** Prof. Posgrado UNAM Alergia e Inmunología Pos-grado, Jefe del Servicio de alergia del INP, México D.F. México.

*** Director, Immunology Center, Georgetown. University Medical Center, Washington DC, EUA.

INTRODUCCIÓN

El complemento sérico fue descrito hace aproximadamente 125 años como la fracción que podría ser inactivada por el calor. Hoy en día, se conocen más de 30 proteínas en plasma y en la membrana celular. La mayoría de los factores del complemento son producidos en el hígado, con una pequeña contribución hecha por los monolitos y fibroblastos. El complemento es un sistema humoral inmune que contribuye a la protección del huésped contra la infección. Éste actúa en forma conjunta con el sistema humoral, de anticuerpos, para promover dos funciones, que son la eliminación física de los patógenos y la inflamación no específica. Rodeando a una membrana extraña con proteínas del complemento (opsonización), permite que los componentes celulares específicos ingieran a los gérmenes. Los factores anafilotoxinas y quimiotáctico, derivan de las proteínas del complemento, contribuyendo a la inflamación no específica. Las anafilotoxinas promueven la liberación de histamina de los eosinófilos y de los mastocitos, promoviendo la entrada fácil de células inflamatorias de la circulación a los tejidos. Los factores quimiotácticos atraen células inflamatorias no específicas a los sitios de activación del complemento y forman parte del sistema de amplificación biológico.

Las proteínas del complemento en plasma son un poco más de 3 g por litro y constituye aproximadamente 15% de la fracción globulina. Los nombres de las proteínas del complemento son enumerados siguiendo el orden histórico de su descubrimiento. Complemento es parte del sistema inmune innato y también uno de los mecanismos efectores principales de la inmunidad mediada por anticuerpos.¹⁻⁷

En resumen, tiene tres interconectadas actividades fisiológicas.

1. Defiende en contra de infecciones bacterianas piógenas
2. Interconecta inmunidad innata y adaptativa
3. Desecho de los complejos inmunes y de los productos del daño inflamatorio

LAS TRES VÍAS DEL COMPLEMENTO

La vía clásica: Empieza cuando el anticuerpo se une a la superficie celular y termina con la lisis de la célula. La vía clásica requiere de anticuerpos existentes, notablemente la IgM y la mayoría de las subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3). Las proteínas de esta vía son designadas de la C1 a la C9. Posteriormente se descubrió que el número de las proteínas no correspondía con el orden de la reacción, dado que C1 es seguido de C4, C2, C3 y C5, reorganizándose de la C6 a C9. La vía clásica usa ya sea los anticuerpos IgM "natural" que reco-

nocen en particular patrones moleculares asociados a patógenos o anticuerpos de IgG producidos durante o previamente a encontrarse con el patógeno.

La vía alterna: Las proteínas son llamadas factores, seguidos por una letra, tal como factor B. Las proteínas del complemento en las membranas celulares pueden ser receptores para proteínas del complemento activado o proteínas que regulan complemento. Ellas frecuentemente tienen múltiples nombres. Varias proteínas del complemento son divididas durante la activación del sistema, y los fragmentos son designados con letras minúsculas, por ejemplo, C3 es dividida en dos fragmentos C3a y C3b. Normalmente, los fragmentos más grandes se designan como "b", y los pequeños "a". Existe cierto desorden con respecto a los fragmentos de C2: el fragmento grande es designado C2a, y el pequeño, C2b, por razones históricas.

La vía alterna del complemento dirige la función del complemento en la ausencia de anticuerpos existentes, entonces provee una protección de inmunidad temprana para el huésped sin exposición previa a las infecciones. La vía alterna directamente reconoce patrones moleculares asociados a patógenos, en la superficie de la bacteria u hongo.

La vía de las lectinas unidas a manosa: Es la vía más recientemente descrita, miembro de una familia de lectinas dependientes de calcio, las colectinas (lectinas colagenasas) y es homólogo en estructura a C1q. Las lectinas unidas a manosa, un patrón de reconocimiento molecular del sistema inmune innato, unido a un lugar de los grupos manosa terminales en una variedad de bacteria.

Una deficiencia de lectina unida a manosa es debido a una de tres mutaciones punto en el gene de las lectinas unidas a manosa, cada una de las cuales reduce los niveles de lectina por la interferencia con la oligomerización de la proteína. Un polimorfismo en la región promotora del gene también influye en los niveles de proteína.

Después del descubrimiento de esta vía, siguió el descubrimiento de las enzimas proteasas serina asociada a lectina unida a manosa (MASP). Esta vía activa complemento uniéndose con dos proteasas serina llamadas MASP1 y MASP2. MASP2 divide y activa C4 y C2, y MASP1 puede dividir C3 directamente. Los niveles bajos de lectinas unidas a manosa en niños pequeños con infecciones recurrentes, sugiriendo que esta vía es importante durante el periodo entre la pérdida de anticuerpos maternos y la adquisición del repertorio inmunológico maduro. La vía de las lectinas reconoce estructuras de carbohidratos extrañas y recluta específicamente proteasas de serina circulante para activar el cuarto componente de complemento (C4), el cual, como en la vía clásica, continúa con la secuencia de activación que lleva a la formación del complejo C5b-C9.

Las tres vías convergen en el punto de división de C3. Estas vías llevan a la división de C3 y desencadenan cascadas de enzimas, análogas de la coagulación, fibrinólisis y vías de las kininas. La vía terminal del complemento, lleva a la formación del complejo de la membrana de ataque, es un sistema único que construye un complejo lipofílico en membranas celulares de varias proteínas plasmáticas. Aunque estas vías difieren en su uso de C3 y la producción de convertase C5, ellas convergen en el nivel de generación de opsoninas y factores quimiotácticos, así como en la formación del complejo de ataque de la membrana (MAC).⁸⁻¹⁵

ALTERACIONES DEL COMPLEMENTO

Deficiencias de todos los componentes solubles del complemento.

Estas deficiencias, han sido descritas, con la excepción del factor B. Defectos de los primeros componentes de la vía clásica de la activación del complemento (C1q, C1r, C2, y C4) lleva a patología autoinmune inflamatoria, resemblando al lupus eritematoso sistémico.

Deficiencias de los componentes terminales del complemento de C5 al C8 han sido asociados con ambos, infecciones recurrentes por *N. meningitidis* así como enfermedades reumatoideas. Algunos pacientes con deficiencia de C9 son sanos, mientras algunos han sido reportados por tener recurrentes infecciones por *Neisseria*, como pacientes con falta del factor D y propendina de la vía alterna.

Ausencia del componente central del complemento C3, así como con las proteínas regulatorias del factor I y el H, asociadas con complicaciones de infecciones recurrentes similares a las que se han visto en la deficiencia de anticuerpos. La glomerulonefritis membranoproliferativa y vasculitis, han sido también asociadas con la deficiencia de C3. Estos hechos reflejan la alterada eliminación de complejos inmunes, que depende de C3. La deficiencia del factor H es también asociada con el síndrome familiar urémico hemolítico relapsante.

La tercera vía de las lectinas, iniciado por lectina unida a manosas, su deficiencia parece ser asociada con infecciones recurrentes. Aunque todavía falta hacer más correlación clínica con este defecto (*Cuadro I*).¹⁶⁻²³

FALLA EN LA REGULACIÓN DE LA FORMACIÓN DEL COMPLEJO DE ATAQUE DE LAS MEMBRANAS

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un ejemplo extremo de las consecuencias de la falla en la regulación de la formación del complejo de ataque de las membranas. En esta enfermedad, una mutación somática en una clona de los precursores celulares hematopoyéticos causa una deficiencia de fosfatidili-

nositol glican clase A (PIG-A), una proteína requerida para la síntesis del fosfolípido glicosilfosfatidilinositol, es la terminal de un lípido que ancla más de 40 proteínas para la membrana celular. Como resultado de esta mutación en el gene PIG-A, varias proteínas son deficientes en las células de pacientes con HPN. Pareciera ser que la hemólisis intravascular en estos pacientes es debido a una incrementada susceptibilidad de los eritrocitos al complemento. Dos moléculas que ancladas por el factor de descomposición o *decay* (también llamado CD55), que es un acelerador de glicosilfosfatidilinositol, el cual regula la formación de convertasa C3 y CD59 (también llamado inhibidor membranal de la lisis reactiva), el cual restringe la formación de complejos de ataque de la membrana, han sido implicados. El descubrimiento de deficiencias aisladas del factor acelerador de la descomposición y del CD59 mostró que la deficiencia de CD59 es responsable de la hemólisis intravascular que caracteriza a la hemoglobinuria paroxística nocturna.²¹⁻²⁴

Deficiencia del regulador del complemento, el inhibidor C1 de la esterasa no lleva a una inmunodeficiencia pero sí al angioedema hereditario.²⁵⁻²⁷

GENERALIDADES DE LA GAMMAGLOBULINA INTRAVENOSA

La IGIV ha sido usada en el tratamiento de inmunodeficiencias primarias y secundarias por más de 25 años, es una preparación segura, sin efectos secundarios a largo plazo. La IGIV fue primero demostrada ser efectiva en enfermedades autoinmunes, como la púrpura trombocitopénica idiopática hace 20 años. Desde entonces ha sido establecido por ser eficaz tratamiento en el síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía demielinizante crónica, miastenia gravis, dermatomiositis resistente a esteroides y síndrome de Kawasaki así como en la prevención de la reacción de injerto contra huésped, en los pacientes trasplantados con médula ósea alogénica, así como existen reportes clínicos de su efectividad en gran variedad de padecimientos. La IGIV está preparada de plasma de aproximadamente 3,000-10,000 y a veces hasta 100,000 donadores sanos.

COMPONENTES DE LA GAMMAGLOBULINA INTRAVENOSA

Todas las preparaciones comerciales de gammaglobulina consisten de moléculas de IgG intactas, con una distribución de subclases IgG similares a las del suero humano. La mayoría de las preparaciones contienen trazas de IgA, soluble.

CD4, CD8, y moléculas de HLA y ciertas citocinas. La vida media de la gammaglobulina en personas inmunocompetentes es de 3-4 semanas.

La región Fc permite interactuar con los receptores Fc y a través de ésta, enviar mensajes a los fagocitos, células B y otras células así como con las proteínas del plasma unidas a Fc, tales como los componentes del sistema del complemento.

La molécula de IgG. El sitio de interacciones entre IgG y antígenos (epítopo) son los sitios de unión para C1q y activado C3b y C4b y sitios de interacción entre las cadenas pesadas de IgG y receptores Fc tipos I, II, y III. V denotan región variable, región constante C y cadena ligera L.

PROBABLES MECANISMOS REGULADORES DE COMPLEMENTO DE LA IGIV

El modo de acción de la gammaglobulina es complejo. La variedad de acciones e interacciones moleculares asociadas con la IGIV está aumentando cada vez a medida que se van conociendo los mecanismos como actúa. Las inmunoglobulinas pueden impactar varias res-

puestas inmunológicas, las cuales pueden variar desde neutralización de agentes extraños por inmunomodulación. Como lo hacen las inmunoglobulinas en forma natural en el organismo, la IGIV tiene los siguientes mecanismos por los que actúa:

Unión a los factores del complemento. Interferencia con la activación del complemento y de la red de citocinas, previniendo daño tisular mediado por la cascada del complemento. Esta acción ha sido demostrada en pacientes con dermatomiositis (DM), donde la lesión temprana se inicia en la microvasculatura donde hay deposición del complejo de ataque membranólico C5b-C9 (MAC) o en los capilares intramusculares. Esto conlleva secuencialmente a la isquemia muscular, necrosis de las fibras musculares y debilidad muscular.

Altas dosis de IGIV, pueden modular el daño tisular dependiente de complemento en modelos animales, y ha sido demostrado que es efectivo interceptando el acumulamiento y deposición de MAC en los capilares

Cuadro I. Deficiencias del complemento y patrones clínicos asociados.

Vía o producto y componente del complemento	Enfermedad asociada	
	Mayor	Menor
Vía clásica C1q, C1r, C1s, C4, C2	Enf. mediada por complejos inmunes (LES-like) Enf. mediada por complejos inmunes (LES-like)	Enf. recurrente incluyendo meningitis Enf. recurrentes incluyendo meningitis, también en individuos sanos
Vía alterna Factor D	Infección del tracto respiratorio sup recurrente (<i>Neisseria spp</i>)	
Properdina	Infecciones recurrentes	
Vía terminal C3, C5, C6, C7, C8, C9	Infecciones recurrentes	Enf. mediada por complejos inmunes (LES-like)
Proteínas regulatorias de la fase fluida Factor I Factor H C1Inh	Infecciones piógenas recurrentes Infecciones piógenas recurrentes Inflamación subcutánea recurrente y edema de mucosa	Enf. mediada por complejos inmunes (LES-like) Síndrome urémico hemolítico
Protein S	Trombosis recurrente	Enf. mediada por complejos inmunes (LES-like) Necrosis tisular
Proteínas reguladoras de la fase de membrana DAF, CD59 y C8BP	Hemoglobinuria paroxística nocturna	
Receptores del complemento CR2, CR3, CR4, CR1	Inmunodeficiencia severa LES	

endomisiales a través de formación de complejos entre las inmunoglobulinas dadas en infusión y C3b, así como previniendo la incorporación de moléculas de C3 activadas en C5 convertasa. Donde series de biopsias musculares mostraron una reducción de C3b posterior al tratamiento con IGIV. Estos datos son unos de los primeros que proveen evidencia serológica *in situ* que IGIV modula al ataque del complemento en una enfermedad específica. IGIV previene el ataque del complemento mediante la inhibición y absorción de C3 y C4 en las células y tejidos blanco. La característica de la IGIV es ser policlonal, lo que parece ser también un factor importante en los mecanismos de acción de la gammaglobulina, aunque todavía no está totalmente esclarecido este mecanismo.

MODULADOR DEL FACTOR H Y DEL I

IGIV parece actuar como un modulador del factor H y del I, porque éste no estimuló la inactivación de los complejos conteniendo C3b, en suero deficiente de factor I. Entonces, la conocida protección parcial de complejos C3bn-IgG de la inactivación por el factor H y el I fue regulada para producir menores cantidades de este complejo, con altas concentraciones de IGIV. Este efecto de la habilidad de altas dosis de IgG para estimular la inactivación del complemento es un rol novedoso de IgG. Este puede ser uno de los principios moleculares para la eficacia de su uso terapéutico en inflamaciones mediadas por complemento.

MODULACIÓN DE LA EXPRESIÓN Y FUNCIÓN DE LOS RECEPTORES Fc

La porción Fc de los anticuerpos puede competir por la unión de los receptores que está presente en las células fagocíticas, mediante el bloque de los receptores Fc y así reducir el daño infligido por células efectoras inflamatorias. Así también puede causar inhibición de la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos. Este mecanismo podría explicar el efecto protector de la IgG contra alteraciones inflamatorias en padecimientos demielinizantes neurológicos.

EFFECTOS ANTI-INFLAMATORIOS

Uno de los medios para reducir la inflamación es previniendo la generación del complejo de ataque de membrana (C5b-C9) y posteriormente daño tisular mediado por complemento.

Por la unión de componentes C3b y C4b activados, así que se previene la deposición de estos fragmentos en la superficie de células blanco.²⁸⁻⁴⁰

INMUNOMODULACIÓN DE LAS PROTEÍNAS QUE REGULAN LA FASE DE MEMBRANA (DAF, CD59 y C8BP)

El mecanismo de la IGIV en hemoglobinuria paroxística nocturna parece ser la inmunomodulación de las proteínas que regulan la fase de membrana (DAF, CD59 y C8BP) previniendo la deposición de estos fragmentos y el daño tisular agregado. Ésta parece ser la primera observación clínica en el uso de IGIV a largo plazo en pacientes con HPN sin que sea necesario hacer el trasplante de médula ósea⁴¹ (*Cuadro II*).

CONCLUSIONES

Recientes avances en el estudio y conocimiento del complemento, hacen necesario su entendimiento para poder hacer las correlaciones con los padecimientos clínicos y las alteraciones del complemento.

Con la recién descubierta tercera vía de las lectinas unidas a manosa, se explican algunas infecciones recurrentes, sobre todo en la etapa de transición de la inmunidad pasiva materna a la inmunidad activa en el infante y asociada también en ciertos grupos étnicos.

El uso de la gammaglobulina intravenosa, es cada día más frecuente y con aumento de sus aplicaciones clínicas, y por lo mismo se sigue investigando para mejorar su calidad. Así también se siguen describiendo más estudios, unos controlados y otros sólo siendo observaciones clínicas en los cuales el uso de gammaglobulina, sigue siendo un excelente recurso terapéutico.

Los posibles mecanismos de acción de la IGIV son: unión a los factores del complemento, moduladora del factor H y del I, de la expresión y función de los receptores Fc, así como inmunomodula a las proteínas que regulan la fase de membrana y tiene efectos anti-inflamatorios.

Cuadro II. IGIV y sus probables mecanismos reguladores de complemento.

Mecanismo efector	Complemento Enfermedades tratadas
Unión a los factores del complemento	Dermatomiositis
Modulador del factor H y del I	Inflamaciones mediadas por complemento
Modulación de la expresión y función de los receptores Fc	Reacciones inflamatorias en padecimientos demielinizantes neurológicos
Inmunomodula a las proteínas que regulan la fase de membrana (DAF, CD59 y C8BP)	Hemoglobinuria paroxística nocturna
Efectos anti-inflamatorios	

En este artículo se trata de explicar y correlacionar al complejo sistema del complemento con los padecimientos clínicos y los posibles mecanismos de acción de la IGIV en éstos. El propósito es que los médicos en general puedan tener una opción terapéutica en padecimientos mediados por complemento que son poco entendidos y en muchos de los casos graves y fatales.

BIBLIOGRAFÍA

- Bonilla FA, Geha RS. Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 25-35.
- Walport MJ. Complement-first of two parts. *New Engl J Med* 2001; 344: 1058-1066.
- Walport MJ. Complement-second of two parts Mark J. Walport. *New Engl J Med* 2001; 344: 1140-1144.
- Dempsey PW, Allison ME, Akkaraju S, Goodnow CC, Fearon DT. C3d of complement as a molecular adjuvant: bridging innate and acquired immunity. *Science* 1996; 271: 348-350.
- Soothill JF, Harvey BA. Defective opsonization: a common immunity deficiency. *Arch Dis Child* 1976; 51: 91-99.
- Soothill JF, Harvey BA. A defect of the alternative pathway of complement. *Clin Exp Immunol* 1977; 27: 30-33.
- Gerard C. Complement C5a in the sepsis syndrome-too much of a good thing? *New Eng J Med* 2003; 348: 167-169.
- Super M, Thiel S, Lu J, Levinsky RJ, Turner MW. Association of low levels of mannan-binding protein with a common defect of opsonization. *Lancet* 1989; 2: 1236-1239.
- Sumiya M, Super M, Tabona P et al. Molecular basis of opsonic defect in immunodeficient children. *Lancet* 1991; 337: 1569-1570.
- Turner MW. Mannose-binding lectin: the pluripotent molecule of the innate immune system. *Immunol Today* 1996; 17: 532-40.
- Stahi PD, Ezekowitz RA. The mannose receptor is a pattern recognition receptor involved in host defense. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 50-55.
- Madsen HO, Garred P, Thiel S et al. Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannan-binding protein. *J Immunol* 1995; 155: 3013-3020.
- Madsen HO, Satz ML, Høgh B, Sveigaard A, Garred P. Different molecular events result in low protein levels of mannan-binding lectin in populations from Southeast Africa and South America. *J Immunol* 1998; 161: 3169-3175.
- Matsushita M, Thiel S, Jensenius JC, Terai I, Fujita T. Proteolytic activities of two types of mannanose-binding lectin-associated serine protease. *J Immunol* 2000; 165: 2637-2642.
- Sumnerfield JA, Sumiya M, Levin M, Turner MW. Association of mutations in mannanose binding protein gene with childhood infection in consecutive hospital sedes. *BMJ* 1997; 314: 1229-1232.
- Lindahl G, Sjöbring U, Johnsson E. Human complement regulators: a major target for pathogenic microorganisms. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 44-51.
- Noris M, Ruggerenti P, Pema A et al. Hypocomplementemia discloses genetic predisposition to hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: role of factor H abnormalities: Italian Registry of familial and recurrent hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 281-293.
- Wyatt RJ, Julian BA, Weinstein A, Rothfield NF, McLean RH. Partial H (beta 1H) deficiency and glomerulonephritis in two families. *J Clin Immunol* 1982; 2: 110-117.
- Thompson RA, Winterbom MH. Hypocomplementaemia due to a genetic deficiency of beta 1H globulin. *Clin Exp Immunol* 1981; 46: 110-119.
- Warwicker P, Donne RL, Goodship JA et al. Familial relapsing haemolytic uraemic syndrome and complement factor H deficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1229-1233.
- Luzzatto L, Bessler M. The dual pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Curr Opin Hematol* 1996; 3: 101-110.
- Boccuni P, Del Vecchio L, Di Noto R, Rotoli B. Glycosyl phosphatidylinositol (GPI)-anchored molecules and the pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 33: 25-43.
- Yamashina M, Ueda E, Kinoshita T et al. Inherited complete deficiency of 20-kilodalton homologous restriction factor (CD59) as a cause of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1990; 323: 1184-1189.
- Merry AH, Rawlinson VI, Uchikawa M, Daha MR, Sim RB. Studies on the sensitivity to complement-mediated lysis of erythrocytes (Inab phenotype) with a deficiency of DAF (decay accelerating factor). *Br J Haematol* 1989; 73: 248-253.
- Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996; 334: 1630-1634.
- Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angioedema. *Lancet* 1998; 351: 1693-1697.
- Aulak KS, Pemberton PA, Rosen FS, Carrell RW, Lachmann PJ, Harrison RA. Dysfunctional C-1-Inhibitor (At), isolated from a type II hereditary-angioedema plasma, contains a P1 'reactive centre' (Arg" border = 0 rc ="/math/rarr. Gif"His) mutation. *Biochem J* 1988; 253: 615-618.
- Hillmen P, Richards SJ. Implications of recent insights into the pathophysiology of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2000; 108: 470-479.
- Blasczyk R, Westhoff U, Grosse-Wilde H. Soluble CD4, CD8, and HLA molecules in commercial immunoglobulin preparations. *Lancet* 1993; 341: 789-790.
- Makrides SC. Therapeutic inhibition of the complement system. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 59-87.
- Lories RJ, Blockmans D. Functional mechanisms of intravenous immunoglobulins. *Acta Clin Belg* 1998; 53(6): 360-6.
- Sacher RA. Intravenous immunoglobulin consensus statement. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001; 108: 52-66.
- Lam L, Whitsett CF, McNicholl JM, Hodge TW, Hooper J. Immunologically active proteins in intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1993; 342: 678-678.
- Basta M, Van Goor F, Luccioli S, Billings EM, Vortmeyer AO, Baranyi L, Szebeni J, Alving CR, Carroll MC, Berkower I, Stojilkovic SS, Metcalfe DD. (ab)'2-mediated neutralization of C3a and C5a anaphylatoxins: a novel effector function of immunoglobulins. *Nat Med* 2003; 9(4): 431-8.
- Lutz HU, Stämmler P, Jelezarova E, Nater M, Spath PJ. High doses of immunoglobulin G attenuate immune aggregate-mediated complement activation by enhancing physiologic cleavage of C3b in C3bn-IgG complexes. *Blood* 1996; 88: 184-93.
- Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1993-2000.
- Saadah C, Bridges W, Burwick F. Dermatomyositis: remission induced with combined oral cyclosporine and high-dose intravenous immune globulin. *South Med J* 1995; 88: 866-870.
- Basta M, Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by

blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest* 1994; 94: 729-35.

39. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin. *Arthritis Rheum* 1995; 38(9): 1333-7.
40. Miletic VD, Hester CG, Frank MM. Regulation of complement activity by immunoglobulin. I. Effect of immunoglobulin isotype on C4 uptake on antibody-sensitized sheep erythrocytes and solid phase immune complexes. *J Immunol* 1996; 15: 749-57.
41. Ovilla-Martínez R, Méndez-Inocencio J, Bellanti JA. The use of IVIG in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). 2002

(presentado en el Primer Congreso de Inmunología y Alergia en Brasil en diciembre 2002).

Dirección para correspondencia:

Dra. Julia Méndez de Inocencio
Kober-Cogan Bldgn Suite 317
3800 Reservoir Road NW
Washington DC 20057
Tel: 443 614 7818
E-mail: jmendezi@aol.com