

## Pentaglobina în sindromul respirator acut sever rezistent la steroizi

J. C. Ho,\* A. Y. Wu,\* B. Lam,\* G. C. Ooi,† P-L. Khong,† P. L. Ho,‡ M. Chan-Yeung,\* N-S. Zhong,§ C. Ko,\* W. K. Lam,\* K. W. Tsang\*

\* Departamentul de Medicină, † Departamentul de radiologie diagnostică, ‡ Departamentul de microbiologie, Universitatea din Hong Kong, SAR din Hong Kong, § Institutul de boli respiratorii Guangzhou, Guangzhou, China

### SUMAR

**CADRU:** Tratamentul sindromului respirator acut sever (SARS) este în cel mai bun caz controversat, deși există o experiență anecdotică considerabilă pentru a arăta beneficiile terapiei cu corticosteroizi pentru pacienții selectați. Unii pacienți se deteriorează fără încetare, în ciuda tratamentului cu o ventilație tibiotică, corticosteroidă și mecanică.

**OBIECTIV:** Încercarea determinării eficacității clinice a pentaglobinei, un preparat imunoglobulin îmbogățit în IgM, la 12 pacienți cu SARS severă care au continuat să se deterioreze în ciuda terapiei cu corticosteroizi și ribavirină.

**PROIECȚIE:** Analiza retrospectivă a datelor cantitative și radiografice zilnice asupra cohortei într-un spital regional de predare.

**REZULTATE ȘI CONCLUZII:** În scorurile radiografice, în comparație cu ziua 1, în zilele 5, 6 și 7 (P 0,05) s-a înregistrat o îmbunătățire semnificativă a scorurilor radiografice după începerea tratamentului cu pentaglobină. În mod similar, a existat o îmbunătățire semnificativă a necesității de oxigen, în comparație cu ziua 1, în zilele 6 și 7 (P 0,05) după începerea tratamentului cu pentaglobină. Nu s-au raportat evenimente adverse atribuite administrării pentaglobinei. Zece pacienți au făcut o recuperare inegalabilă după tratament. Un bărbat în vârstă a murit în urma unui stop cardiorespirator, în ciuda îmbunătățirii clinice și radiologice, iar un alt pacient face progrese bune. Pentaglobina este sigură și probabil eficientă în tratamentul SARS rezistent la steroizi. Prin urmare, ar trebui luat în considerare un studiu dublu-orb controlat cu placebo.

**CUVINTE CHEIE:** sindrom respirator acut sever; imunoglobulina; pentaglobin; tratament; corticosteroid

**DUPĂ APARIȚIE** în noiembrie 2002, sindromul respirator acut sever (SARS) s-a răspândit pe toate continentele în câteva săptămâni. În ultimele luni, au fost făcute numeroase observații cheie, incluzând descoperirea agentului aetologic, un nou coronavirus (SARS-CoV).<sup>1</sup> În ciuda unei scăderi recente a incidenței sale, la 18 iunie 2003 au fost peste 8465 cazuri la nivel mondial și 801 de victime.<sup>2</sup> Focarele SARS au avut efect devastator asupra sistemului de îngrijire a sănătății și socio-economic în China continentală, Hong Kong, Taiwan și majoritatea Pacificului asiatic. Infecțiozitatea încrucișată rapidă și adesea înfricoșătoare, care vizează în special lucrătorii de asistență medicală și lipsa completă de înțelegere a patogenzei sale, au obligat clinicienii să se bazeze în primul rând pe regimuri de tratament anecdotice. Tratamentul pentru SARS, folosind ribavirin și corticosteroizi, a fost, prin urmare, în mare parte inițiat anecdotic, iar în prezent este controversat.<sup>3-8</sup> În timp ce experiența inițială sugerează că majoritatea pacienților răspund la această combinație și că mulți pacienți se recuperează practic complet în 21 de zile,<sup>6,7</sup> până la o treime din pacienții tratați cu această metodă fie continuă să se deterioreze sau nu reușesc să se îmbunătățească în infiltrarea pneumonică, febră și insuficiență respiratorie.<sup>7</sup> Acești pacienți prezintă probleme deosebite, deoarece nu există alte moduri de terapie eficientă cunoscută, în afară de administrarea repetată a terapiei cu metilprednisolon pe doze mari, în intervalul de 500-1000 g zilnic. Mulți dintre acești pacienți necesită o ventilație mecanică și, în cele din urmă, cedează din cauza eșecului cu mai multe organe și a sepsisului secundar. Studiile de autopsie au arătat, de asemenea, proliferarea celulelor epiteliale, infiltrarea macrofagelor și prezența hemofagocitozei, ceea ce sugerează posibilitatea unei dreggări citokine induse de SARS-CoV în plămânul infectat.<sup>9</sup> Imunoglobulina administrată intravenos (IVIg) s-a dovedit să fie benefică în tratamentul multor afecțiuni autoimune și inflamatorii.<sup>10,11</sup> Datele in vitro sugerează că modularea citochininei ar putea fi responsabilă pentru eficacitatea terapeutică a IVIg.<sup>12</sup> Pentaglobina este un IVIg disponibil comercial îmbogățit special pentru imunoglobulină ( Ig ) M.

Correspondență la: Dr. Kenneth W T Tsang, divizia de medicină respiratorie și îngrijire critică, Departamentul Universității din Medicină, Universitatea din Hong Kong, Spitalul Queen Mary, Pokfulam, SAR din Hong Kong, China. Tel: (852) 2855 4775. Fax: (852) 2904 9443. e-mail: kwtsang@hku.hk

Articol trimis la 26 august 2003. Versiunea finală acceptată 13 februarie 2004.

1174 Revista Internațională a Tuberculozei și a Bolilor Pulmonare

Concentrația mai mare de IgM ar putea teoretic să-și îmbunătățească efectul imunomodulator. <sup>13</sup> De aceea, am administrat pentaglobină unei coorte de pacienți SARS care nu au arătat răspuns favorabil la tratamentul cu metilprednisolone puls. Datele noastre ar trebui să ajute la proiectarea studiilor clinice viitoare randomizate controlate și să arunce lumină asupra patogenезei slab înțeleasă a SARS.

## METODE

### Recrutarea pacientului

De la izbucnirea SARS în Hong Kong în martie 2003, pacienții suspecți de SARS, pe baza definițiilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și a Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC), <sup>14,15</sup> au fost internați la Spitalul Queen Mary al Universității din Hong Kong, fie prin Departamentul Accidente și Urgențe, fie trimiși de la alte spitale. Prezentarea clinică tipică a pacienților suspecți de SARS a fost descrisă anterior. <sup>6,7,14,15</sup> Identificarea microbiologică a infecției cu SARS-CoV a fost realizată folosind reacția în lanț invers a transcriptazei-polimerazei (RT-PCR) pentru a detecta ribonu-cleic SARS-CoV acid (ARN) din eșantioane clinice (spută, exudat nasofaringian, scaun sau urină) și / sau prezența unei creșteri de patru ori a anti-SARS-CoV IgG după 21 de zile, așa cum s-a descris anterior. <sup>14-17</sup>

## PROTOCOLUL TRATAMENTULUI

Au fost început tratamentul cu antibiotice cu spectru larg (cefepime 2 g intravenos [IV] tid [de trei ori pe zi] plus claritromicină 500 mg ofertă orală [de două ori pe zi]) timp de 14 zile pentru toți pacienții admiși ca fiind suspecți și, ulterior, au fost diagnosticați ca fiind probabili, SARS. <sup>7</sup> Timpul de începere a tratamentului cu corticosteroizi și ribavirină a variat pentru fiecare pacient și a fost determinat în funcție de următoarele: deteriorare clinică continuă (oxigenare, febră, agravarea tusei și dezvoltarea dispneei); tomografie progresivă sau tomografie computerizată cu rezoluție înaltă (HRCT) sau lipsa de îmbunătățire a stării de sănătate; istoric de contact explicit cu un pacient SARS probabil; limfopenie persistentă și creșterea transaminazei de alanină (ALT); și excluderea încrezătoare a altor condiții de imitare. <sup>6,7</sup>

Odată ce diagnosticul de SARS a fost stabilit clinic, a fost început tratamentul anti-SARS specific, și anume ribavirina (8 mg / kg IV net timp de 7 zile și apoi oral cu 1,2 g pentru 10-14 zile în total) și începerea tratamentului cu corticosteroidul sistemic. <sup>6-7,18</sup> Două regimuri de steroizi au fost utilizate, metilprednisolonă (IV 2-3 mg / kg o dată pe zi timp de 5 zile, urmat de prednisolon oral la 2 mg / kg zilnic la reducerea dozei, pentru a ajunge la 20-30 mg zilnic pe zi și cu doză mare de metilprednisolonă (500 mg IV o dată pe zi timp de 5-7 zile sau 1 g IV o dată pe zi timp de 3 zile, urmată de menținerea prednisolonului oral 50 mg reducerea la 20-30 mg zilnic în ziua 21).

Ultima schema de tratament a fost administrată și pacienților cu boală radiografică mai severă sau mai rapidă progresivă. Pacienții care fie nu s-au îmbunătățit, fie s-au deteriorat efectiv clinic sau radiologic și au avut hipoxie persistentă sau agravată (definită ca necesitate de oxigen de 6 L / min administrată prin canule nazale) timp de peste 24 de ore, li s-a acordat o mai mare salvare. Terapie cu metil-prednisolon. Decizia de a administra tratamentul cu pentaglobină unui pacient a fost luată de doi medici specializați în probleme respiratorii, consultați pentru detectarea deteriorării clinice și radiologice, în ciuda a cel puțin 3 zile de terapie cu corticosteroizi inițiali sau de salvare.

### Evaluare clinică și radiologică

Din martie până în mai 2003, 12 pacienți SARS probabili li s-au administrat pentaglobină (Biotest, Frankfurt, Germania), în doză de 5 ml / kg / zi, cu perfuzie IV, timp de 6 ore, timp de 3 zile consecutive. Pe parcursul perioadei de spitalizare, s-au efectuat zilnic parametri clinici (ritmul cardiac, saturația de oxigen și temperatura), teste de sânge de rutină (leucograma completă și ALT) și radiografiile toracice. Un radiolog toracic orbit de originea filmelor a revizuit **lat-ter**. Radiografiile toracice au fost notate în funcție de procentul de suprafață implicat, manifestat sub formă de opacifiere a sticlei solide, consolidare sau umbră nodulară în fiecare plămân, cu un scor maxim de 10 (echivalent cu 100% suprafață implicată). Scorul radiografic total toracic a fost însumarea scorurilor de la ambii plămâni, cu un scor total de 20. <sup>19</sup> Necesarul de oxigen (L / min) a fost determinat ca nivelul maxim atunci când a fost evaluat de trei ori pe zi, oferind oxigen fiecărui pacient în repaus prin canule nazale pentru a menține o saturație de oxigen (SaO<sub>2</sub>) 97%.

### Statistici

Datele demografice și parametrii clinici, de laborator și radio-grafici au fost rezumați în intervalul median și raportul independent privind analiza calității (IQR), întrucât inspecția inițială a datelor a evidențiat înclinare. Testele exacte ale lui Mann-Whitney U sau Fisher au fost utilizate pentru a compara date sau rezultate, înainte și după tratamentul cu pentaglobină, ori de câte ori este cazul. Analiza a fost efectuată folosind SPSS® Versiunea 10.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, SUA). A P 0.05 a fost considerat ca având o semnificație statistică.

## REZULTATE

### Caracteristicile pacientului

În perioada de studiu, între 9 martie și 17 aprilie 2003, dintr-un total de 52 de cazuri probabile admise, 12 tratamente cu pentaglobină au fost resolicitate din cauza deteriorării clinice și radiologice, fără răspuns la tratamentele menționate anterior. Demograficul și istoria lui de contact sunt enumerate în tabelul de mai jos.

Tabel:

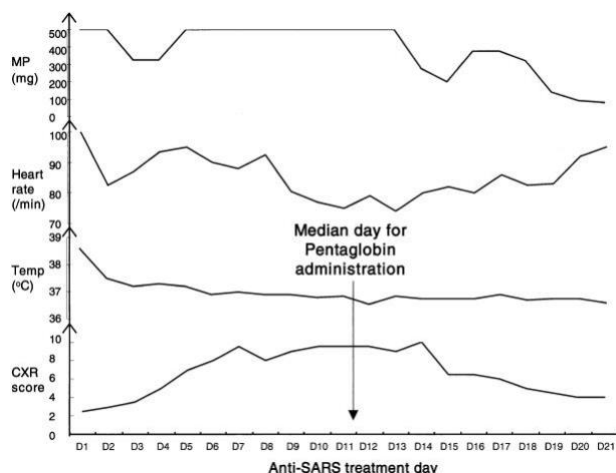
Caracteristicile a 12 pacienți cu SARS probabile care au primit tratament cu pentaglobină

Caracteristici	n
Sex, age (years)	5M, 36.5 (IQR 27–82)
Istoric contact	
Fara contact cunoscut	3
Contact cu membri de familie infectați	4
Contact cu pacienți infectați	1
Personal medical	1
Locatari ai Amoy Gardens *	3

\* Amoy Gardens este o proprietate rezidențială cu locuințe dens populate din Hong Kong, care a cunoscut un focar major de SARS. Sindromul respirator acut sever SARS; M masculin; Gama intercuartila IQR.

Niciunul dintre pacienți nu a avut antecedente medicale semnificative sau nu a fost tratat cu medicamente obișnuite înainte de a contracta SARS. Toți cei 12 pacienți au fost pozitivi serologic pentru anti-SARS CoV în ziua 21 de la debutul simptomelor și șapte au avut identificarea pozitivă a ARN SAR-CoV de către RT-PCR în cel puțin unul dintre exemplarele lor (vezi metodele), confirmând SARS.

Toți pacienții au prezentat frisoane și tuse uscată la internare. **Figura 1** arată răspunsul la febră și ritmul cardiac la tratament. Temperatura mediană a fost de 38,6 C (IQR 38–39,2) la admitere. Toți doi pacienți, cu excepția celor doi pacienți, au fost febrili (38 C) la internare și toți pacienții au devenit inabordabili până în ziua 4 după admitere; doar un pacient a devenit din nou febril în timpul tratamentului. Profilele de investigație au fost caracteristice SARS, iar pacienții au prezentat limfopaenie (median 0,95, IQR 0,8–1,18  $10^9$  / L, normal 1,5–4  $10^9$  / L) și au crescut aminotransferază alanină (median 58,5, IQR 35–81,5, 6–53 U / L normală și aminotransferază aspartat (median 44, IQR 34–54, normal 13–33 U / L), dar creatinina normală la internare la admitere.



**Figura 1** Diagrama schematică care arată scorul radiografic median, ritmul cardiac, temperatura și doza zilnică de metilprednison (MP) pe parcursul a 21 de zile pentru o cohortă de 12 pacienți cu sindrom respirator acut sever (SARS). Radiografie toracică CXR.

### Tratamentul înainte de începerea pentaglobinei

Dintre cele 12 (șapte cazuri de sex feminin), șapte au fost tratate inițial cu metilprednisolona pulsă, dintre care două au necesitat o a doua terapie cu metilprednisolonă cu puls (median 7,5, IQR 7–8 zile de la internare), înainte de începerea pentaglobinei. Celelalte cinci cazuri au fost tratate inițial cu metilprednisolon non-puls mai târziu au necesitat acest tratament (mediana 6, IQR 4,5–9 zile), iar patru dintre acestea au necesitat a doua terapie cu metilprednisolonă cu puls (mediana 14,5, IQR 11,5–16 zile).

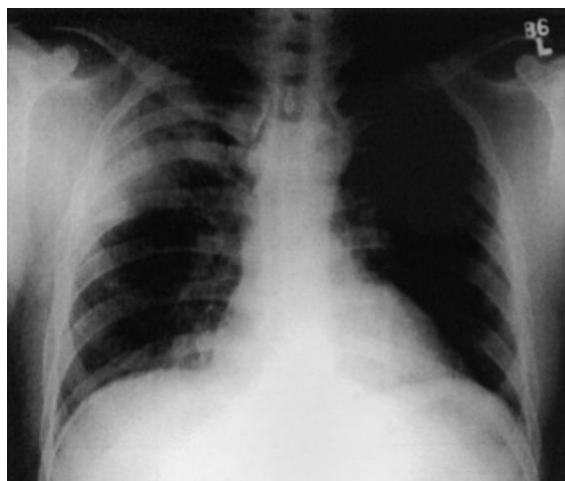
Tratamentul cu pentaglobină a fost început după o medie de 11,0 (IQR 8,3–14,8) și 18,0 (IQR 11,0–20,0) zile după inițierea tratamentului anti-SARS și respectiv debutul bolii. Pacienții au fost tratați cu corticosteroizi pentru o medie de 9 (IQR 6–13,3) zile înainte de începerea pentaglobinei. Doza cu-mulativă medică de corticosteroizi primită înainte de pentaglobină a fost de 4252 mg (IQR 3145 și 6125) metilprednisolona. Doza mediană cumulativă de rib-avirină primită înainte de tratamentul cu pentaglobină a fost mg 12 000 (IQR 7275–19800).

Pentaglobina a fost combinată după o mediană de 5 zile (IQR 5–7) a primului puls sau 5 zile (IQR 4–8,5) după a doua terapie cu metilprednisolonă cu puls, pentru șapte și respectiv cinci pacienți. Doza zilnică mediană și doza cumulată de median de metilprednisolonă (concomitent cu așa ceva dacă prednisolonul a fost luat prin factorul de conversie de 5 mg prednisolon, echivalent cu 4 mg de metilplondnisolon) sunt prezentate în **Figura 1**. Nicio reacție adversă nu a fost raportată de către pacienți sau notate de medicii participanți la utilizarea pentaglobinei.

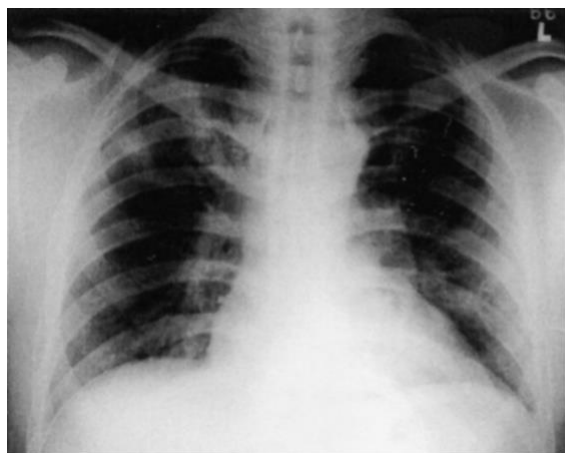
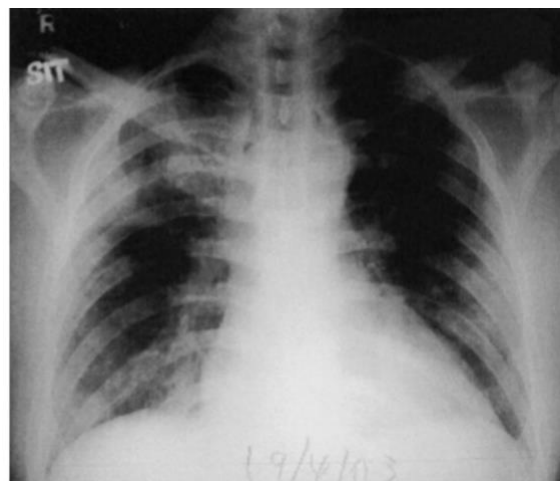
### Evaluare radiologică

Patru pacienți nu aveau abnormități radiografice detectabile, deși acestea au devenit în mod caracteristic ab normal în 48 de ore de la internare. Cealalți pacienți au arătat o consolidare caracteristică rapidă progresivă a sticlei de sol, care afectează predominant zonele inferioare și aspectele periferice ale câmpurilor pulmonare (Figura 2). Figura 1 arată scorurile radiografice medii pentru cohorta de 12 pacienți, cu deteriorarea continuă până la 4 zile de la administrarea terapiei cu pentaglobină, și apoi îmbunătățirea treptată în 21 de zile. A existat o tendință constantă pentru ca scorul radiografic să se deterioreze până în ziua mediană de administrare a terapiei cu pentaglobină, adică ziua 11 după începerea tratamentului anti-SARS. S-a înregistrat o îmbunătățire semnificativă a scorurilor radiografice mediane, comparativ cu cea din ziua 1 (scorul mediu 9,5, IQR 8–12), în zilele 5 (mediana 7,5, IQR 5-9,5, P 0,03), 6 (mediana 6,0, IQR 4,3–9,5, P 0,01), 7 (mediana 6,0, IQR 2,5–8, P 0,01), 8 (mediana 5, IQR 1,8–8, P 0,02), 9 (mediana 4,5, IQR 1–7,3, P 0,02) și 10 (mediana 4,0, IQR 0,5–6,5, P 0,01) după combinarea tratamentului cu pentaglobină.

A



B



C

D

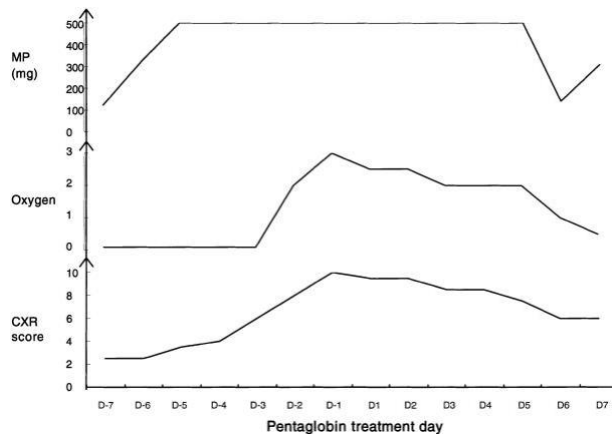
**Figura 2**

*Radiografiile toracice ale unui pacient SARS de sex masculin (38 ani). A. Consolidarea sticlei solului din partea superioară dreaptă la admiterea inițială. B. Progresia continuă a consolidării pentru a implica zonele inferioare drepte superioare și bilaterale, în ciuda a 7 zile de puls metilprednisolon (500 mg pe zi), ribavirină și antibioterapie. C. Rezoluția parțială a consolidării la 24 ore după administrarea pentaglobinei. D. Rezoluția completă virtuală a anomaliilor radiografice la 21 de zile de la internare. SARS sindrom respirator acut sever.*

### Progresul clinic după începerea pentaglobinei

Deoarece pacienții au fost administrați cu pentaglobină în momente foarte diferite de timp după începerea tratamentului anti-SARS, răspunsul cel mai obiectiv, adică scorurile radiografice și necesarul de oxigen, au fost reanalizate în funcție de ziua administrării pentaglobinei (Figura. 3). Doar date pentru 7 zile înainte și 7 zile după terapia cu pentaglobină au fost disponibile, deoarece doar opt pacienți au fost spitalizați doar cu 8 zile înainte, iar 10 cazuri au fost încă în spital la 8 zile de la începerea tratamentului cu pentaglobină. În ziua a 8-a, o pacientă (femeie, 45 de ani) a fost externată în timp ce un alt domn în vârstă, în ciuda recuperării radiografice și clinice complete și a fost complet ambulant, a dezvoltat un rest respirator cardiorespirator care nu a răspuns la resuscitare.

**Figura 3** prezintă deteriorarea treptată înainte și îmbunătățirea scorurilor radiografice și necesarul de oxigen după tratamentul cu pentaglobină. A existat un decalaj în reducerea dozei zilnice de metilprednisolon, probabil, deoarece medicii au avut tendința de a reduce acest lucru lent în această cohortă de pacienți foarte bolnavi, la recuperarea lor lentă. S-a înregistrat o îmbunătățire semnificativă a scorurilor radiografice, comparativ cu ziua 1 (mediana 9,5, IQR 8–12), în zilele 5 (mediana 7,5, IQR 5–9,5 L, P 0,0,3), 6 (mediana 6, IQR 4,3–9,5, P 0,01) și 7 (mediana 6, IQR 2,5–8, P 0,01) după începerea tratamentului cu pentaglobină. În mod similar, a existat o îmbunătățire semnificativă a necesității de oxigen, în comparație cu ziua 1 (mediana 2,5, IQR 2–4 L / min), în zilele 6 (mediana 1, IQR 0–2,8 L / min, P 0,04) și 7 (mediana 0,5, IQR 0–2,8 L / min, P 0,04) după combinarea tratamentului cu pentaglobină. Pentru doza zilnică mediană de metilprednisolonă, a existat o reducere semnificativă, comparativ cu ziua 1 (mediana 500, IQR 500–875 mg / zi), în zilele 5 (mediana 500, IQR 150–500 mg / zi, P 0,02) și 6 (mediana 160, IQR 80–500 L / min, P 0,01), dar nu în ziua 7 (mediana 306, IQR 80–625 mg / zi, P 0,12) după administrarea tratamentului cu pentaglobină.



**Figura 3**

*Diagrama schematică care arată scorul radio-grafic mediu, necesarul de oxigen și doza zilnică de metilprednisolonă (MP) cu 7 zile înainte și 7 zile după începerea terapiei cu pentaglobină pentru o cohortă de 12 pacienți cu SARS. Radiografie toracică CXR; Sindromul respirator acut sever SARS.*

Dintre cei 12 pacienți din această cohortă, un bărbat în vârstă a murit de stop cardiorespiratoriu în ziua 27 după adunare, deși la momentul respectiv nu a necesitat oxigenoterapie. În afară de un tânăr (în vârstă de 35 de ani) care în prezent se recuperează bine în spital (necesarul de oxigen de 3 L / min) și planificat să fie externat, toți ceilalți pacienți din această cohortă au fost eliberați la 24 de zile (IQR 19–29) zile după administrare de penta-globină. Toți pacienții descărcați aveau radiografiile toracice aproape nor-mal, erau complet ambulanți și nu necesitau oxigenoterapie.

## DISCUȚII

Deși epidemia SARS a început abia în martie 2003, există deja peste 1000 de articole pe acest subiect, citate pe PubMed la momentul scrierii. Cu toate acestea, nu se cunoaște un tratament eficient dovedit, iar rata mortalității se ridică în prezent la 17,4% în Hong Kong. <sup>20</sup> Mulți pacienți par să se deterioreze aproximativ 10-14 zile după debutul simptomelor, deși există o variație extraordinară între pacienți. <sup>7,16</sup> Cu toate acestea, majoritatea pacienților sunt capabili să fie încărcăți de recuperare completă clinică și radiologică virtuală în ziua 21, <sup>7</sup> în contrast cu perioada lungă a cohortei actuale (mediana 36, IQR 30,3-44,8 zile), care în mod clar avea o boală mai lungă și mai lungă. Seria noastră de 12 cazuri reprezintă acei pacienți care se deteriorează în ciuda tratamentului inițial cu corticosteroizi și ribavirină. <sup>5,6,8</sup> Abordarea obișnuită în localitatea noastră este să administrăm metilprednisolon pulmonar în astfel de circumstanțe, deoarece altfel pacienții ar fi aproape progresați întotdeauna către sindromul de detresă respiratorie la adulți și necesită ventilație mecanică. <sup>6,8</sup>

Odată ce pacientul este intubat și ventilat mecanic, se produce un sepsis secundar, care trece adesea la eșecul și moartea cu mai multe organe. De aceea, în localitatea noastră, este considerat imperativ ca tratamentul cu agresivitate să fie instituit pentru acești pacienți. În ciuda mărimii mici a eșantionului, a lipsei unui grup de control, a utilizării etichetelor deschise de pentaglobină și a posibilității improbabile de recuperare spontană sau indusă de steroizi, datele noastre sugerează unele îmbunătățiri clinice și radiologice pentru acest mod de terapie la pacienții cu SARS severă care nu răspundeți la terapia cu metilprednisolon puls. Prin urmare, ar putea fi rezonabil să administrez pentaglobină mai devreme la pacienții cu SARS și înainte de utilizarea salvării cu metilprednisolon-singur, în special în ceea ce privește siguranța sa, așa cum este demonstrată în mica noastră cohortă. Un studiu randomizat controlat cu placebo este justificat pentru a confirma eficacitatea pentaglobinei în tratamentul pacienților cu SARS severă.

Cursul clinic al SARS și rezultatele patologice sugerează un mecanism imunologic de afectare pulmonară. Deteriorarea clinică într-un moment în care replicarea virală se scade pare a argumenta împotriva efectelor citopatice virale ca o cauză a deteriorării. 16 În studiul nostru recent asupra producției in vitro de citokine la 13 pacienți cu SARS, numărul de celule mononucleare din sângele periferic induse să producă interleukină (IL) și factorul alfa necroză tumorală (TNF-) de către activatorii cu celule T sau monocite au fost mai mari decât în mod normal la mulți pacienți cu SARS precoce și au fost încă crescuți la unii în timpul și după tratament. 21 La pacienții care au avut SARS pentru mai puțin de 10 zile, histologia pulmonară a arătat formarea membranei hialine, proliferarea pneumatocitelor și edem. Aceasta este urmată de deteriorarea și fibroza alveolară difuză.<sup>9</sup> Această constatare este similară cu cea raportată în subtipul de gripă fatală H5N1. S-a arătat anterior că virusurile gripale H5N1 sunt inductorii puternici ai producției de citokine pro-inflamatorii de macrofage, în special TNF și interferon -beta (IFN-).<sup>23</sup>

Utilizarea IVIg pare a fi eficientă în unele cazuri de purpură trombocitopenică,<sup>24</sup> sindrom Guillain-Barre,<sup>25</sup> dermatomiozită severă,<sup>26</sup> boala grefa-gazdă<sup>27</sup> și șoc septicemic,<sup>28</sup> care demonstrează disfuncția reglării imunitare. Deși nu se cunoaște mecanismul exact de acțiune, IVIg ar putea bloca receptorii Fc de pe celulele inflamatorii,<sup>29</sup> neutraliza auto-anticorpii,<sup>30</sup> modulează producția de citokine de leucocite și activează blocarea complementului.<sup>31</sup> Pentaglobina este un IVIg îmbogățit cu IgM. IVIgM și penta-globină s-au dovedit a fi mai eficiente decât IVIgG în prevenirea depunerii complementului in vitro, iar IVIgM s-a dovedit a fi mai eficient decât IVIgG în inhibarea depunerii complementului la modelul de nefrită anti-Thy 1 de șobolan.<sup>32</sup> Pentaglobina semnificativ a inhibat reacțiile mixte ale limfocitelor (MLR) și același grad de inhibiție a fost obținut numai cu o concentrație de 10 ori mai mare a unei preparării 7S IVIg. Pentaglobina a fost, de asemenea, mai eficientă în inhibarea activității IL-2 în culturile MLR decât 7S IVIg. Mai mult decât atât, pentaglobina la concentrație de 0,1 mg / ml a stimulat producția de IFN-, TNF- și IL-6 în MLR, în timp ce la concentrații mai mari, nivelul acestor citokine a fost redus semnificativ.<sup>13</sup> Acest efect in-hibitor asupra eliberării de citokine poate fi un factor impor- mecanism de acțiune în tratamentul SARS.

#### 1174 Revista Internațională a Tuberculozei și a Bolilor Pulmonare

---

#### *Recunoașteri*

Autorii ar dori să le mulțumească lucrătorilor din domeniul sănătății de la Spitalul Queen Mary pentru dedicația lor, Colin Ko pentru sfaturi statistice, June Sun pentru gestionarea datelor și Christine So pentru asistență la secretariat.

#### *Referințe*

- 1 Rota P A, Oberste M S, Monroe S S și colab. Caracterizarea unui nou coronavirus asociat cu sindromul respirator acut sever. Știință 2003; 300: 1394–1399.
- 2 Organizația Mondială a Sănătății. Număr cumulat de cazuri probabile raportate. Geneva, Elveția, OMS, 2003. [www.who.int/csr/sars/country/2003\\_06\\_18/ro/](http://www.who.int/csr/sars/country/2003_06_18/ro/) Accesat la 18 iunie 2003.
- 3 Wenzel R P, Edmond M B. Gestionarea SARS în mijlocul incertitudinii. N Engl J Med 2003; 348: 1947–1948.
- 4 Cyranoski D. Critici tratamentul slam pentru SARS ca fiind inefficient și poate periculos. Natura 2003; 423: 4.
- 5 Booth C M, Matukas L M, Tomlinson G A și colab. Teme clinice și rezultate pe termen scurt ale 144 de pacienți cu SARS în zona Toronto Mare. JAMA 2003; 289: 2801–2809.
- 6 Tsang K W, Ho P L, Ooi G C, și colab. Un grup de cazuri de sindrom respirator acut sever în Hong Kong. N Engl J Med 2003; 348: 1977–1985.
- 7 Tsang K W, Lam W K. Managementul sindromului respirator acut sever - experiența Universității din Hong Kong. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 417–424.
- 8 Lee N, Hui D, Wu A și colab. Un focar major al sindromului respirator acut sever în Hong Kong. N Engl J Med 2003; 348: 1986–1994.
- 9 Nicholls J M, Poon L L, Lee K C și colab. Patologia pulmonară a sindromului respirator acut fatal se-vere. Lancet 2003; 361: 1773–1778.
- 10 Kaveri S V, Dietrich G, Hurez V, Kazatchkine M D. Imunoglobuline intrave-nous (IVIg) în tratamentul bolilor autoimune. Clin Exp Immunol 1991; 86: 192–198.
- 11 Dwyer J M. Manipularea sistemului imunitar cu globulină imună. N Engl J Med 1992; 326: 107–116.
- 12 Andersson U, Björk L, Skansen-Saphir U, Andersson J. Poolul IgG uman modulează producția de citokine în limfocite și monocite. Immunol Rev 1994; 139: 21–42.
- 13 Nachbaur D, Herold M, Gächter A, Niederwieser D. Modularea reacției aloimune in vitro de către un preparat im-munoglobulină îmbogățit în IgM (Pentaglobină). Imunologie 1998; 94: 279–283.
- 14 Organizația Mondială a Sănătății. Sindrom respirator acut sever: definiții de caz pentru supravegherea SARS. Geneva, Swit-zerland, OMS, 2003. [www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/](http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/) Accesat la 28 mai 2003.
- 15 centre pentru controlul și prevenirea bolilor. Sindromul respirativ acut sever (SARS). Diagnostic / evaluare. 20 mai 2003. Atlanta, GA: CDC, 2003. [www.cdc.gov/ncidod/sars/diagnostic.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/sars/diagnostic.htm)
- 16 Peiris J S, Lai S T, Poon L L și colab. Coronavirusul ca posibilă cauză a sindromului respirator acut sever. Lancet 2003; 361: 1319–1325.
- 17 Peiris J S, Chu C M, Cheng V C și colab. Progresia clinică și încărcarea virală într-un focar comunitar de pneumonie SARS asociată coronavirusului: un studiu prospectiv. Lancet 2003; 361: 1767–1772.

- 18 Deci L K, Lau A C, Yam L Y și colab. Dezvoltarea unui protocol standard de tratament pentru sindromul respirator acut sever. *Lancet* 2003; 361: 1615–1617.
- 19 Ooi G C, Khong P L, Lam B și colab. Sindrom respirator acut sever: relația dintre radiologic și parame-teri clinici. *Radiologie* 2003; 229: 492–499.
- 20 Comitetul de experți SARS SARS în Hong Kong: din experiență  
ence la acțiune. Hong Kong SAR, China: [www.sars-expertcom.gov.hk/english/reports/summary/files/e\\_sumprt\\_fulltext.pdf](http://www.sars-expertcom.gov.hk/english/reports/summary/files/e_sumprt_fulltext.pdf) Accesat la 2 august 2004.
- 21 Jones B M, Ma E S, Peiris J S și colab. Tulburări prelungite ale producției in vitro de citokine la pacienții cu sindrom respirativ acut sever (SARS) tratate cu ribavirină și steroizi. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 467–473.
- 22 până la K F, Chan P K, Chan K F, și colab. Patologie de infecție umană fatală asociată cu virusul H5N1 al gripei aviare. *J Med Virol* 2001; 63: 242–246.
- 23 Cheung C Y, Poon L L, Lau A S și colab. Inducerea citokinelor proinflam-matrice în macrofagele umane de virusurile gripale A (H5N1): un mecanism pentru severitatea neobișnuită a bolii umane? *Lancet* 2002; 360: 1831–1837.
- 24 Cines D B, Blanchette V S. Pur-pura trombocitopenică imunitară. *N Engl J Med* 2002; 346: 995–1008.
- 25 Dalakas M C. Mecanismele de acțiune ale IVIg și considerente terapeutice în tratamentul neuropatiilor acute și cronice demielatoare. *Neurologie* 2002; 59: S13–21.
- 26 Danieli M G, Malcangi G, Palmieri C și colab. Ciclosporină A și tratamentul imunoglobulinei intravenoase în polimiozită / dermatomiozită. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 37–41.
- 27 Winston D J, Antin J H, Wolff S N, și colab. O comparație multicentrică, dominată de rang, dublu-orb, între diferite doze de imunoglobulină intravenoasă pentru prevenirea bolii grefa-versus-gază și a infecției după transplantarea alogenă a măduvei osoase. *Transplant de maduva osoasa* 2001; 28: 187–196.
- 28 Alexandria M M, Lansang M A, Dans L F, Mantaring J B. Imunoglobulină intravenoasă pentru tratarea sepsisului și șocului septic. Baza de date Cochrane Syst Rev 2002; CD001090.
- 29 Ott V L, Fong D C, Cambier J C. Fc gamma RIIB ca țintă moleculară potențială pentru terapia cu gamma globulină intravenoasă. *J Alergie Clin Immunol.* 2001; 108: S95 – S98.
- 30 Kazatchkine M D, Rossi F, Sultan Y, Nydegger U. Anti-idiotipuri împotriva autoanticorpilor la factorul procoagulant VIII (VIII: C) în imunoglobuline intrave-nous. *Int Rev Immunol* 1989; 5: 157–163.
- 31 Basta M, Kirshbom P, Frank M M, Fries L F. Mecanismul efectului terapeutic al imunoglobulinei intravenoase în doză mare. Atenuarea daunelor imune acute, dependente de complement, la un model de cobai. *J Clin Invest* 1989; 84: 1974–1981.
- 32 Rieben R, Roos A, Muizert Y, Tinguely C, Gerritsen A F, Daha M R. Imunoglobulina îmbogățită în imun-noglobulină umană îmbogățită în M împiedică activarea complementului in vitro și in vivo la un model de șobolan de inflamație acută. *Sânge* 1999; 93: 942–951.