

# 신경계질환에서 면역글로불린정맥주사

강 사 윤

제주대학교 의학전문대학원 신경과학교실

(Received November 30, 2015; Revised December 7, 2015; Accepted December 14, 2015)

## Abstract

### Intravenous immunoglobulins in neurological diseases

Sa-Yoon Kang

Department of Neurology, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Republic of Korea

Intravenous immunoglobulin (IVIg) has been used for nearly three decades, and is proving to be an efficient anti-inflammatory and immunomodulatory treatment for a number of neurological diseases. Evidence from randomized controlled clinical trials has established IVIg as a first-line therapy for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, Guillain-Barré syndrome, and multifocal motor neuropathy and the efficacy and safety of IVIg treatment have been summarized in Cochrane systemic reviews. Reports about successful IVIg treatment in other neurological condition exist, but its use remains investigational. IVIg is an effective rescue therapy in exacerbations of myasthenia gravis and is beneficial as a second-line therapy for dermatomyositis and stiff-person syndrome. IVIg has been tested in some neurodegenerative diseases, but a controlled study in Alzheimer disease yielded disappointing results. Despite its widespread use and therapeutic success, the mechanisms of action of IVIg are poorly understood. In addition, questions remain regarding the dose, timing and duration of IVIg treatment in neurological diseases. This review highlights emerging data on the mechanisms of action of IVIg and practical guidelines on administration of IVIg in diverse neurological diseases. (*J Med Life Sci* 2015;12(2):39-43)

**Key Words** : Evidence, Inflammatory, Intravenous immunoglobulin, Neurological disease, Treatment

## 서 론

면역글로불린정맥주사는 다양한 신경계질환에서 주요한 치료법으로 알려져 있으며, 점차 적용되는 질환이 증가하고 있다. 혈소판감소증에서 면역글로불린정맥주사의 치료 효과가 처음 보고되었고<sup>1)</sup>, 신경계 질환 중 만성염증탈수초다발신경병의 치료 효과에 관한 관찰연구가 진행되었다<sup>2)</sup>. 관찰연구에서 확인된 효과는 이후 무작위대조시험을 통해 입증되었다<sup>3,4)</sup>. 몇 자가면역질환의 치료에서 고용량의 면역글로불린정맥주사가 항염증 및 면역조절 효과를 갖는 것으로 알려졌다. 현재 면역글로불린정맥주사가 일차치료 약제로 이용되는 질환은 만성염증탈수초다발신경병 이외에 길랑-바레증후군, 다초점 운동신경병이다. 하지만 다른 말초신경병에서도 치료 효과가 보고되었으며, 신경병 이외 피부근염, 중증근무력증 등의 근

육병에서도 선택할 수 있는 치료법으로 알려져 있다.5특히 근무력증위기에서 고식적인 혈장교환술과 비슷한 치료 효과를 나타내므로, 많은 신경과 의사들은 비교적 안전한 면역글로불린정맥주사 치료를 선호한다. 또한 신경근긴장증, 신생물탈림증후군, 자가면역뇌염, 기면병 등에서 경험적 치료 효과를 보고하고 있다.

최근에는 자가면역질환 뿐만 아니라 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성질환에서도 면역글로불린정맥주사의 치료 효과에 대한 관심이 높아지고 있다. 본 연구에서는 우선 항염증 및 면역조절 효과를 중심으로 면역글로불린의 작용기전에 대해 논의하고자 한다. 또한 신경계질환에서 면역글로불린정맥주사의 치료 효과에 대해 알아보고, 치료 과정에서 고려해야 할 문제들에 대해 기술하고자 한다.

### 면역글로불린정맥주사의 작용 기전

면역글로불린정맥주사는 만명 이상에서 기부된 혈액이나 혈장에서 추출하여 얻어지며, 광범위한 병원체에 대한 항체를 함유하고 있다. 이질적인 다양한 신경계질환에서 관찰되는 면역글로불린의 치료 효과를 고려하면 모든 신경계질환에

Correspondence to : Sa-Yoon Kang  
Department of Neurology, Jeju National University School of Medicine, 15, Aran 13gil, Jeju-si, Jeju Special self-governing province, 63241, Republic of Korea  
E-mail : neurokang@jeju.ac.kr

공통적인 작용기전을 이해하는 것이 어려울 수 있다. 따라서 개별 질환마다 서로 다른 자가면역 경로에 작용하여 치료 효과를 갖는다고 볼 수 있다.

면역글로불린G는 두 개의 기능영역으로 구성되며, 이는 항체의 특이성을 결정하는 항원결합 조각 F(ab')<sub>2</sub>와 보체활성화 같은 작용반응 개시를 매개하는 조각 Fc 영역이다. 따라서 이 두 영역이 면역글로불린정맥주사 작용에 중요한 역할을 한다. 6F(ab')<sub>2</sub> 작용기전과 관련된 대표적인 질환이 독성 표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis)로 Fas-FasL 수용체 경로가 피부 병변을 유발하는 주요 매개 경로이다. 이 질환에서 면역글로불린에 포함된 CD95-특이 항체가 이 반응을 차단함으로써 자가면역 반응을 억제한다<sup>7)</sup>. 면역글로불린정맥주사내에는 시토키인, 항이디오타입, 부착분자 특이성 항체들이 다수 발견된다. 다양한 항체 이외에도 활성화된 보체를 중화시키고, 보체 활성화를 유발하는 C3b, C4b 등의 흡수를 억제하여 조직 손상을 감소시킨다<sup>8-11)</sup>. 이와 같은 강력한 염증 매개 물질을 제거함으로써 면역조절 효과를 갖는다. 따라서 F(ab')<sub>2</sub>영역의 중재 효과는 항염증 경로의 주요한 요소임을 알 수 있다.

면역글로불린 Fc 영역의 항염증 또는 면역조절 효과에 대한 증거는 혈소판감소증 환자의 임상 연구에서 확인되었다<sup>12)</sup>. 면역글로불린정맥주사에서 순수한 Fc만 주입하더라도 혈소판의 빠른 증가를 보였다. 면역글로불린의 항염증 작용을 얻기 위해서는 매우 많은 양의 면역글로불린을 반복적으로 주입해야 한다. 면역글로불린의 혈청내 반감기는 2-3주이지만, 반감기는 신생아 Fc수용체(FcRn)에 영향을 받는다. 따라서 FcRn의 소실이 면역글로불린의 반감기를 감소시켜 항체에 의한 조직 염증 반응의 개시를 억제한다. 면역글로불린정맥주사는 병원성 자가항체와 경쟁적으로 FcRn에 결합하여 혈청내 자가항체의 반감기를 감소시켜 염증반응을 감소시킨다.<sup>13</sup> 하지만 자가면역 신경계질환에서 면역글로불린정맥주사의 치료 효과는 아직 충분히 알려져 있지 않다. 중증근무력증과 같은 자가항체 질환에서는 F(ab')<sub>2</sub> 의존경로가, 만성염증탈수초다발신경병과 길랑-바레증후군에서는 Fc 의존경로가 치료 효과에 관여하는 것으로 추정하고 있다.

**신경계질환에서 면역글로불린정맥주사**

**길랑-바레증후군(Guillain-Barre syndrome)**

두 개의 무작위 임상시험을 통해 길랑-바레증후군에서 면역글로불린정맥주사의 치료 효능을 확인하였다. 한 연구에서는 면역글로불린(0.4 g/kg, 5일간)과 혈장교환술의 비교 연구를 통해 두 치료의 효능에 차이가 없음을 증명하였다<sup>14,15)</sup>. 그러므로 길랑-바레증후군의 일차치료는 환자에 따라 면역글로불린과 혈장교환술 중 선택하게 된다. 하지만 두 가지 치료를 병용하는 것은 부가적인 치료 효과가 없는 것으로 확인되었다<sup>15)</sup>. 길랑-바레증후군의 아형인 축삭형이나 밀러-피셔증후군에서도 면역글로불린정맥주사가 도움이 되는 것으로 알려져 있지만, 아직 대조군 연구 결과는 없다. 면역글로불

린정맥주사 치료 효과가 부족한 경우 3주 후에 반복해서 주사하는 요법은 아직 증거가 부족하다. 다만 초기 치료 후 2주내 환자 혈청에서 면역글로불린의 증가가 없을 경우 재치료를 고려해볼 수 있다.<sup>5</sup> 재치료 효과에 대한 임상연구가 진행중에 있다.

**만성염증탈수초다발신경병(Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)**

몇 대조군 연구에서 면역글로불린정맥주사는 스테로이드, 혈장교환술과 비슷한 치료 효과를 보였다<sup>16-18)</sup>. 가장 대규모로 진행된 ICE연구에서 면역글로불린정맥주사의 장기 치료 효과와 안정성이 입증되었다<sup>4)</sup>. 대부분의 환자에서 면역글로불린정맥주사의 치료 효과는 6주 이후에 뚜렷하므로, 치료 효과 판정을 위해 적어도 두 번의 주입이 필요하다. 4-6주 간격으로 유지 요법이 필요하지만 정확한 횟수와 용량은 환자마다 다를 수 있다. 환자의 20% 가량에서 완전 관해가 발생하므로 치료 간격을 조정해 유지 치료의 지속 여부를 주기적으로 평가하는 것이 필요하다<sup>6)</sup>.

면역글로불린정맥주사와 스테로이드, 혈장교환술의 치료 효능이 비슷하므로 치료 방법의 선택은 비용, 부작용, 환자의 연령, 중증도, 동반질환 등을 고려해서 결정한다. 임상적으로 면역글로불린정맥주사가 효과적인 경우는 유병 기간이 1년 이내이고 신경전도검사서 전도차단이 관찰되며, 재발성 경과를 보이는 환자이다. 또한 contactin-2로 불리는 축삭 당단백질에 해당하는 단일뉴클레오티드다형태가 치료 효과와 관련된 유전적 요인이다.<sup>19</sup> 일부 환자에서는 장기적인 유지 치료 시 효과가 감소되므로 다른 면역치료제 도입이 필요하다.

**다초점운동신경병(Multifocal motor neuropathy)**

스테로이드 또는 혈장교환술도 치료 효과가 있는 만성염증탈수초다발신경병이나 길랑-바레증후군과 달리 다초점운동신경병은 면역글로불린정맥주사가 유일한 치료법이다<sup>6)</sup>. 다초점운동신경병에서 면역글로불린정맥주사의 치료 효능은 다수의 대조군 시험을 통해 입증되었다<sup>20,21)</sup>. 하지만 치료 효과가 3-6주만 유지되므로 주기적인 유지 치료가 필요하다. 치료 용량은 2g/kg으로 시작하여 한달 간격으로 1g/kg을 유지 용량으로 투여한다<sup>6)</sup>.

**다른 신경병(Other neuropathies)**

비록 적절한 임상 시험의 증거는 없지만 당뇨병성근위축, 혈관염신경병, 신생물말림신경병, 파라다임혈신경병 등에서 면역글로불린정맥주사의 치료 효과가 보고되었다<sup>5)</sup>.

**중증근무력증(Myasthenia gravis)**

중증근무력증은 비교적 치료에 대한 반응이 좋은 질환이다. 하지만 근무력증위기나 호흡곤란을 동반한 악화 상태에서는 빠른 치료 효과를 보이는 혈장교환술이 도움이 된다.

악화된 중증근무력증 환자를 대상으로 혈장교환술과의 비교 연구에서 면역글로불린정맥주사가 비슷한 치료 효능을 보였다<sup>22,23</sup>. 단기 치료에는 효과적이지만 중증근무력증 환자의 장기 관리나 스테로이드 경감 효과는 아직 확립되어 있지 않다. 또한 항체음성 또는 MuSK항체 양성 환자에서 치료 효과에 대한 연구도 부족하다. 따라서 면역글로불린정맥주사는 악화 경과를 보이는 중증근무력증 환자의 급성기 치료에만 이용되고 있다. 일부 연구에서 램버트-이튼근무력증후군 환자에서도 치료 효능을 보고하였다<sup>6</sup>.

#### 염증근육병(Inflammatory myopathies)

염증근육병에는 피부근염, 다발근염, 포함체근염, 괴사근염이 포함된다. 피부근염 환자를 대상으로 진행된 위약-대조 연구에서 위약군에 비해 현저한 근력 회복과 피부 발진의 호전을 보였다<sup>24</sup>. 피부근염에서 면역글로불린정맥주사의 치료 효과는 반복적인 근생검에서도 확인되었다. 일부 다발근염 환자에서도 치료 효과가 보고되고 있지만 대조군 연구는 진행되지 않았다. 하지만 포함체근염 환자에서는 치료 효과가 없는 것으로 알려져 있다<sup>25</sup>.

#### 강직증후군(Stiff-person syndrome)

강직증후군 환자를 대상으로 한 위약-대조 연구에서 면역글로불린정맥주사는 강직을 감소시키고 운동기능을 개선시키는 결과를 보였다<sup>26</sup>.

#### 다발경화증(Multiple sclerosis)

다발경화증 환자에서 급성기 치료와 재발 예방 효과에 대한 연구가 진행되었으나 위약군에 비해 유의한 치료 효과는 확인되지 않았다. 이차진행성 다발경화증 환자에서도 치료 효과를 보이지 않았다<sup>27</sup>. 따라서 면역글로불린정맥주사는 다발경화증 환자에서 일차치료 약제로 권유되지 않는다.

#### 알츠하이머병(Alzheimer disease)

알츠하이머병의 병인은 불안정 아밀로이드펩티드의 형성으로 뇌내에 아밀로이드판이 형성되는 것이다. 정상인에서는 아밀로이드에 대한 항체가 형성되어 아밀로이드 분해에 관여한다. 면역글로불린정맥주사 내에도 자가항체가 존재하므로 아밀로이드 분해에 의한 치료 효과를 기대하였다. 하지만 위약-대조 연구에서 의미있는 치료 효과를 보이지 못했다<sup>28</sup>. 다만 apoE4 유전자형을 갖는 환자에서는 위약군에 비해 좋은 치료 효과를 보여 선별적인 환자를 대상으로 후속 연구가 진행될 예정이다.

#### 시신경척수염(Neuromyelitis optica)

스테로이드 또는 혈장교환술 치료에 반응이 없는 일부 환자에서 면역글로불린정맥주사로 호전된 경험들이 보고되면서 관심을 받고 있다. 향후 무작위 대조군 시험이 진행될 계획이다<sup>6</sup>.

#### 면역글로불린정맥주사 치료에서 문제점

면역글로불린정맥주사의 일반적인 치료 용량은 몸무게 kg 당 2g 용량을 2일에서 5일간 나누어 정주한다. 하지만 개별 질환마다 적절한 치료 용량에 대한 연구 결과가 없어 모든 질환에서 같은 용량을 적용하고 있다. 또한 유지 치료가 필요한 환자에서도 경험적으로 kg당 1g을 1개월마다 투여하고 있지만 적절한 용량과 치료 횟수에 대한 근거는 부족하다. 치료와 관련된 부작용은 10% 이내 환자에서 발생하고 대부분 경한 부작용으로 두통, 오한, 열, 근육통이 가장 흔하다<sup>29</sup>. 드물지만 뇌졸중, 폐색전증, 심근경색과 같은 혈전색전증이 발생할 수 있으므로 혈전증에 대한 위험인자가 있는 환자에서는 주의가 필요하다<sup>30</sup>. 치료 후 심한 두통을 동반하는 무균수막염이 발생할 수 있으며 예방을 위해 스테로이드가 유용하다<sup>31</sup>. 면역글로불린A가 부족하거나 없는 환자에서 심한 과민 반응이 나타날 수 있다. 하지만 면역글로불린정맥주사 전에 면역글로불린A 항체 유무를 검사하는 것은 불필요하다<sup>32</sup>. 최근에 투여 경로를 정맥주사 이외 피하주사를 이용하는 요법에 대한 관심이 높아지고 있다. 피하주사의 경우 치료가 용이하므로 입원하지 않고 자가치료가 가능하며 전신적인 부작용 발생 위험도 낮출 수 있는 장점이 있다. 2014년에 완료된 만성염증탈수초다발신경병 연구에서 피하주사 면역글로불린이 위약군에 비해 좋은 치료 결과를 보였다<sup>33</sup>. 다른 질환에서도 정맥주사를 대체할 수 있는 피하주사 요법의 효능에 대한 연구가 진행될 계획이다.

## 결론

면역글로불린정맥주사는 길랑-바레증후군, 만성염증탈수초다발신경병, 다초점운동신경병에서 일차치료 약제로 확립되어 있다. 일부 환자에서는 치료에 대한 반응이 없지만 이를 예측할 수 있는 생물학적 인자는 없다. 다양한 신경계질환에서 면역글로불린정맥주사의 치료 효과가 알려지면서 그 이용이 계속 증가하고 있다. 하지만 각 질환에 대한 정확한 치료 용량과 치료 기간에 대한 근거가 부족하여 경험적 치료에 의존하고 있다. 또한 아직까지 면역글로불린의 작용 기전에 대한 이해도 부족하다. 개별 질환마다 다르게 작용할 것으로 예상되는 면역글로불린의 치료 과정을 이해하고, 정확한 용량과 용법에 대한 근거가 확보된다면 더 많은 신경계질환에서 최적의 치료를 제공할 수 있을 것이다.

## 참고문헌

- 1) Imbach P, Barandun S, d' Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;1:1228-1231.
- 2) Vermeulen M, van der Meche FGA, Speelman JD, Weber A, Busch HF. Plasma and gammablobulin infusion in chronic inflammatory polyneuropathy. *J Neurol Sci*

- 1985;70:317–326.
- 3) Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Sys Rev* 2009;1:CD001797.
  - 4) Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136–144.
  - 5) Hughes RA, Dalakas MC, Cornblath DR, Latov N, Weksler ME, Relkin N. Clinical applications of intravenous immunoglobulins in neurology. *Clin Exp Immunol* 2009;158:34–42.
  - 6) Lunemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology—mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol* 2015;11:80–89.
  - 7) Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490–493.
  - 8) Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol* 2013;13:176–189.
  - 9) Le Pottier L, Sapir T, Bendaoud B, Youinou P, Shoenfeld Y, Pers JO. Intravenous immunoglobulin and cytokines: focus on tumor necrosis factor family members BAFF and APRIL. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1110:426–432.
  - 10) Von Gunten S, Simon HU. Natural anti-Siglec autoantibodies mediate potential immunoregulatory mechanisms: implications for the clinical use of intravenous immunoglobulins (IVIg). *Autoimmun Rev* 2008;7:453–456.
  - 11) Vassilev TL, Kazatchkine MD, Duong Van Huyen JP, Mekrache M, Bonnin E, Mani JC, et al. Inhibition of cell adhesion by antibodies to Arg-Gly-Asp (RGD) in normal immunoglobulin for therapeutic use (intravenous immunoglobulin, IVIg). *Blood* 1999;93:3624–3631.
  - 12) Debre M, Bonnet MC, Fridman WH, Carosella E, Philippe N, Reinert P, et al. Infusion of Fc gamma fragments for treatment of children with acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1993;342:945–949.
  - 13) Li N, Zhao M, Hilario-Vargas J, Prisayanh P, Warren S, Diaz LA, et al. Complete FcRn dependence for intravenous Ig therapy in autoimmune skin blistering diseases. *J Clin Invest* 2005;115:3440–3450.
  - 14) van der Meche FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. Dutch Guillain-Barre study group. *N Engl J Med* 1992;326:1123–1129.
  - 15) Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre Syndrome. *Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. Lancet* 1997;349:225–230.
  - 16) Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994;36:838–845.
  - 17) Hughes R, Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001;50:195–201.
  - 18) Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, Kissel JT, King W, Nagaraja HN, et al. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001;56:445–449.
  - 19) Iijima M, Tomita M, Morozumi S, Kawagashira Y, Nakamura T, Koike H, et al. Single nucleotide polymorphism of TAG-1 influences IVIg responsiveness of Japanese patients with CIDP. *Neurology* 2009;73:1348–1352.
  - 20) Hahn AF, Beydoun SR, Lawson V, Oh M, Empson VG, Leibl H, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2013;18:321–330.
  - 21) Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000;55:1256–1262.
  - 22) Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Ann Neurol* 1997;41:789–796.
  - 23) Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol* 2005;62:1689–1693.
  - 24) Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329:1993–2000.
  - 25) Dalakas MC. Controlled studies with high-dose

- intravenous immunoglobulin in the treatment of dermatomyositis, inclusion body myositis, and polymyositis. *Neurology* 1998;51:S37-S45.
- 26) Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 2001;345:1870-1876.
- 27) Fazekas F, Lublin FD, Li D, Freedman MS, Hartung HP, Rieckmann P, et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 2008;71:265-271.
- 28) Dodel RC, Du Y, Depboylu C, Hampel H, Frolich L, Haag A, et al. Intravenous immunoglobulins containing antibodies against beta-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1472-1474.
- 29) Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH 3<sup>rd</sup>, Bromberg MB, Howard JF, Latov N, et al. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions report of the AANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve* 2009;40:890-900.
- 30) Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 1994;44:223-226.
- 31) Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994;121:259-262.
- 32) Horn J, Thon V, Bartonkova D, Salzer U, Warnatz K, Schlesier M, et al. Anti-IgA antibodies in common variable immunodeficiency (CVID): diagnostic workup and therapeutic strategy. *Clin Immunol* 2007;122:156-162.
- 33) Markvardsen LH, Harbo T, Sindrup SH, Christiansen I, Andersen H, Jakobsen J. Subcutaneous immunoglobulin preserves muscle strength in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol* 2014;21:1465-1470.