

# Trattamento del danno renale da iperbilirubinemia mediante plasma adsorbimento/perfusione

Giuseppe Sileno, Teresa Rampino, Gianluca Marchi, Maria Luisa Scaramuzzi, Gianluca Fasoli, Francesca Montagna, Antonio Dal Canton, Pasquale Esposito

Unità Operativa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Fondazione IRCCS Policlinico "San Matteo" e Università di Pavia, Pavia

## SELECTIVE BILIRUBIN REMOVAL AS TREATMENT OF JAUNDICE-RELATED KIDNEY INJURY

**Abstract.** Severe hyperbilirubinemia is often associated with acute kidney injury (AKI). Considering the potential renal toxicity of bilirubin, it is possible that bilirubin removal per se could represent a way to improve renal function in patients experiencing jaundice-related AKI. Here we present the case of a 47-year-old male patient, who was admitted due to severe jaundice and ascites. The patient presented a history of idiopathic myelofibrosis, associated with liver disease with stable bilirubin values of about 4 mg/dL.

At admission, blood tests showed plasma bilirubin of 45 mg/dL, normal liver enzymes and AKI (creatinine 2.1 mg/dL vs a previous value of 0.7 mg/dL). Instrumental examinations and liver biopsy showed a picture of diffuse inflammatory cholangitis. During hospitalization, bilirubin levels further raised (up to 59.7 mg/dL) and, simultaneously, kidney function declined. We excluded functional causes of renal failure and hepatorenal syndrome and thus, suspecting a bilirubin-associated nephrotoxicity, we decided to treat the patient with plasma adsorption perfusion (PAP), a technique based on plasma adsorption by a bilirubin-specific adsorbent. After the treatment plasma bilirubin, as well as creatinine serum levels, progressively decreased. Unfortunately, about 10 days after the beginning of PAP the patient died of septic shock. This case represents an additional proof of the potential nephrotoxicity of bilirubin, suggesting that PAP could be a valuable therapeutic option in patients with jaundice-related AKI.

**Key words:** Bilirubin, Jaundice, Acute kidney injury, Plasma adsorption

**Conflict of interest:** None.

Ricevuto: 16 Agosto 2013; Accettato: 22 Settembre 2013



Giuseppe Sileno

## Introduzione

La malattia renale secondaria a iperbilirubinemia comprende un ampio spettro di quadri clinici, tra cui differenti forme di tubulopatie, disordini idro-elettrolitici e insufficienza renale acuta (acute kidney injury-AKI); esse si verificano prevalentemente in pazienti affetti da severa iperbilirubinemia (pari a 20-25 mg/dL) (1-3). Sebbene i primi studi attribuissero un ruolo patogenetico principale alle alterazioni funzionali indotte dalla bilirubina, successive analisi istopatologiche condotte su biopsie renali di pazienti con insufficienza renale acuta e iperbilirubinemia severa hanno mostrato la presenza di necrosi tubulare massiva con depositi intratubulari di pigmenti biliari. Pertanto, è attualmente accettato che, accanto

alle alterazioni funzionali, l'iperbilirubinemia può essere associata a un grave danno renale di tipo organico (4-8). I meccanismi patogenetici alla base di tali manifestazioni non sono ancora completamente noti. Le ipotesi più accreditate riguardano alterazioni emodinamiche sia glomerulari che sistemiche, come dimostrato dalla presenza di ipovolemia e vasoplegia periferica (9-11), e una diretta nefrotossicità della bilirubina, come è stato dimostrato anche in modelli sperimentali di ittero ostruttivo da ligatura del coledoco (12, 13). La gestione della nefropatia da iperbilirubinemia presuppone il trattamento della patologia di base determinante ittero (per esempio, colangite tossica, stenosi del coledoco, ecc.). Data la potenziale nefrotossicità della bilirubina, è possibile che la rimozione della bilirubina *in se* possa rappresentare un modo per migliorare la funzione renale in pazienti affetti da danno renale acuto da iperbilirubinemia. Qui descriveremo un caso clinico che ci ha dato la possibilità di esplorare questa interessante ipotesi.

## Caso clinico

Un uomo di 47 anni veniva ricoverato per ittero ingravescente e ascite. All'anamnesi si segnalava una mielofibrosi idiopatica diagnosticata 15 anni prima, in trattamento con oncocarbide e condizionante epatopatia cronica con epato-splenomegalia, trombosi della vena porta con cavernoma portale, varici esofagee e colecistopatia litiasica. Sei mesi prima del ricovero gli indici di funzione renale erano nella norma (creatininemia 0.7 mg/dL), con una modesta iperbilirubinemia (4 mg/dL). Al momento del ricovero, gli esami ematochimici mostravano un marcato incremento dei valori di bilirubinemia (totale 45 mg/dL, diretta 30 mg/dL), indici di citolisi epatica nella norma e insufficienza renale acuta non oligurica (creatininemia 2.1 mg/dL). Veniva eseguita una colangio-RMN, che mostrava una stenosi della via biliare principale extraepatica, subito trattata tramite colangio-pancreatografia retrograda endoscopica (ERCP); come completamento diagnostico veniva effettuata anche una biopsia epatica, che documentava un quadro di epatocolangite linfogranulocitaria con quota eosinofila e marcata colestasi. Le condizioni generali del paziente al momento del ricovero erano discrete e non si osservavano alterazioni dello stato di coscienza né altri segni di tossicità encefalica da iperbilirubinemia e la funzione respiratoria non era compromessa, con valori di saturazione dell'ossigeno pari a circa il 95% in aria ambiente al pulsossimetro. Alla radiografia del torace, si segnalava la presenza di un versamento pleurico destro di moderata entità, che veniva trattato con toracentesi evacuativa. Nel corso della degenza, i valori di bilirubina risultavano ulteriormente incrementati, fino a 59.7 mg/dL, e, contemporaneamente, la funzione renale peggiorava (creatininemia 4 mg/dL). Nonostante il peggioramento del quadro biochimico, non erano presenti contrazioni della diuresi né alterazioni della pressione arteriosa e il sensorio si manteneva integro; inoltre, gli indici di funzionalità epatica erano nella norma e il dosaggio degli elettroliti urinari non era suggestivo di una deplezione del volume extracellulare. Pertanto, una volta escluse sia l'insufficienza pre-renale che la sindrome epato-renale, nel sospetto di un danno renale acuto secondario all'iperbilirubinemia, si decideva di trattare il paziente con plasma adsorbimento/perfusione (PAP). Questa metodica si basa sulla rimozione selettiva di bilirubina (sia coniugata che non coniugata) e acidi biliari dal plasma mediante una specifica colonna adsorbente. Tale colonna contiene una resina di stirene-divinilbenzene (*Plasmasorb BR-350, Asahi Medical Co., Tokyo*®), che esercita la sua azione adsorbente grazie a un meccanismo di interazione a scambio ionico. In breve, il plasma viene separato dalla parte corpuscolata del sangue grazie a un sistema di micropori di membrana, che permettono la libera filtrazione di tutti i soluti ad alto peso molecolare, incluse le globuline. In dipendenza dal flusso sangue (100-130 mL/min), il plasma viene ottenuto dal plasma-filtro a un flusso di 25-30 mL/min e, quindi, viene fatto passare attraverso la colonna adsorbente. Una volta depurato dalla bilirubina e dagli acidi biliari, dopo la reintegrazione con la parte corpuscolata, il plasma viene, quindi, restituito al paziente (Fig. 1). Nel nostro caso, per ogni seduta di PAP erano trattati circa 5000 mL di plasma, corrispondenti a 1.5 volte il volume plasmatico del paziente; la durata media di ogni trattamento è stata di circa 210 minuti. L'eparinizzazione



Fig. 1 - Monitor Braun Diapact® in corso di plasma adsorbimento/perfusione. Il plasma, ottenuto dal plasma-filtro, viene fatto passare attraverso la colonna adsorbente (*Plasmasorb BR-350*®, visualizzabile a destra del plasma-filtro) e, quindi, viene restituito al paziente dopo la reintegrazione della parte corpuscolata (nella parte sinistra del monitor).

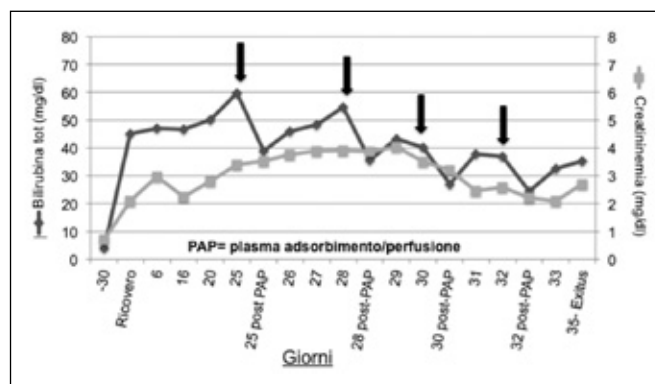


Fig. 2 - Andamento dei valori di bilirubinemia e di creatininemia nel corso del trattamento con plasma adsorbimento/perfusione (PAP). Le frecce nere indicano ciascun ciclo di PAP.

avveniva mediante eparina sodica 1000 UI/h. Sono state effettuate complessivamente 4 sedute di PAP, a giorni alterni; sono stati dosati quotidianamente e pre- e post-trattamento i valori della bilirubinemia totale e frazionata, la creatinina, l'urea e gli elettroliti sierici. Al termine di ogni trattamento, i valori di bilirubinemia totale si riducevano del 33-35% circa, in accordo con la letteratura (14). I livelli di bilirubinemia risalivano poi significativamente il giorno successivo per il *rebound* tissutale. Come mostrato nella Figura 2, dopo 4 cicli di PAP, i valori di bilirubina totale risultavano significativamente diminuiti a 24.3 mg/dL. La creatinina sierica mostrava un andamento simile, passando da 4 mg/dL a 2.5 mg/dL, senza alterazioni significative della diuresi e dei valori di sodiemia e di potassiemia (Fig. 3). Sfortunatamente, 10 giorni dopo l'inizio del trattamento con PAP le condizioni

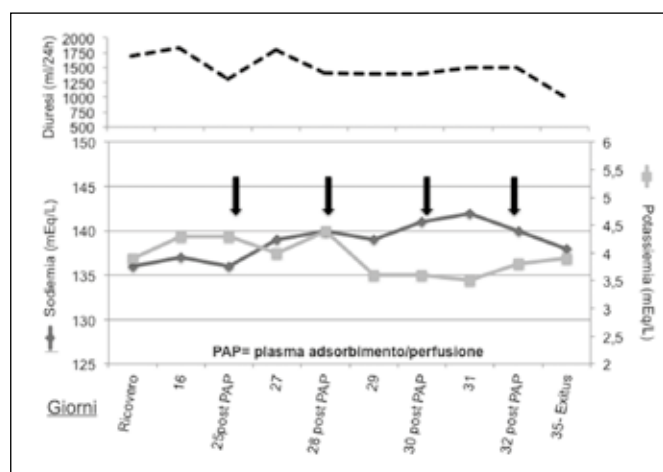


Fig. 3 - Andamento dei valori di sodiemia, potassemia e della diuresi giornaliera durante il trattamento con plasma adsorbimento/perfusione (PAP). Le frecce nere indicano i cicli di PAP.

cliniche generali del paziente si aggravavano per la comparsa di una severa infezione gastrointestinale da *Norovirus* e *Rotavirus* e *shock* settico, che ne determinavano l'*exitus* in pochi giorni.

## Discussione

Il trattamento dell'iperbilirubinemia severa mediante rimozione selettiva dal plasma è stato studiato in alcuni modelli sperimentali e, quindi, è stato applicato nella clinica già dalla prima metà degli anni '90 (15-17). In particolare, negli ultimi 10-15 anni, il trattamento con plasma adsorbimento/perfusione è divenuto il trattamento consolidato dell'iperbilirubinemia pre- e post-trapianto di fegato, nell'insufficienza epatica cronica, nella cirrosi biliare primitiva, nella cirrosi epatica scompensata, nella riattivazione della patologia di base sul fegato trapiantato e nell'insufficienza d'organo trapiantato in attesa di ritrapianto (18-20).

È stato dimostrato che livelli elevati di bilirubina sierica si associano a un peggioramento acuto della funzione renale, sia per alterazioni funzionali che per danno organico sulle cellule tubulari. La gestione clinica "classica" del danno renale nel corso dell'ittero prevede solitamente il trattamento della malattia di base, tramite la disostruzione meccanica o la terapia medica. Comunque, considerando la potenziale nefrotossicità diretta della bilirubina, si può ragionevolmente ipotizzare che la rimozione della bilirubina dal plasma possa ridurre l'effetto nefrolesivo della stessa, migliorando, così, la funzione renale. Precedenti studi hanno considerato l'utilizzo delle tecniche di supporto epatico, quali la PAP, o di sistemi di ricircolo con adsorbimento molecolare (MARS), per il trattamento delle complicanze d'organo in corso di insufficienza epatica, evidenziando come, con la riduzione dei valori della bilirubina sierica, si possa ottenere un miglioramento della funzione di diversi organi, tra cui polmone, encefalo e rene (21-24).

In questo senso, il caso clinico qui riportato, mostrando da un lato una relazione diretta tra i livelli sierici di bilirubina e di creatinina e, dall'altro, l'efficacia della PAP, rappresenta

un'ulteriore conferma della nefrotossicità della bilirubina e della possibilità di utilizzare la PAP come trattamento elettivo delle complicanze d'organo in corso di iperbilirubinemia.

## Riassunto

L'iperbilirubinemia severa si associa spesso al danno renale acuto (AKI), soprattutto in pazienti con livelli di bilirubinemia pari a 20-25 mg/dL. Considerando la potenziale tossicità renale della bilirubina, è possibile che la rimozione di tale sostanza dal plasma rappresenti un modo per migliorare la funzione renale nei pazienti con AKI associato a iperbilirubinemia. Qui presentiamo il caso di un uomo di 47 anni, ricoverato per ittero ingravescente e ascite. All'anamnesi il paziente presentava una mielofibrosi idiopatica, associata a epatopatia con valori di bilirubina stabili intorno ai 4 mg/dL. Al momento del ricovero, la bilirubinemia era pari a 45 mg/dL, con valori di creatininemia di 2.1 mg (valore precedente 0.7 mg/dL). La biopsia epatica mostrava un quadro di severa colangite linfogranulocitaria. Per il peggioramento del quadro ematochimico (bilirubinemia 59.7 mg/dL e creatininemia 4 mg/dL), una volta escluse cause funzionali di insufficienza renale e la sindrome epato-renale, sospettando un danno renale da iperbilirubinemia, abbiamo iniziato il trattamento con plasma adsorbimento/perfusione (PAP). Tale metodica si basa sulla rimozione selettiva della bilirubina dal plasma mediante una specifica resina adsorbente. Dopo il trattamento, si assisteva a una riduzione dei livelli di bilirubina sierica fino a 24 mg/dL, associata a un significativo miglioramento della funzione renale. Tuttavia, circa dieci giorni dopo l'inizio della PAP, il paziente decedeva per *shock* settico. Questo caso rappresenta un'ulteriore prova della potenziale nefrotossicità della bilirubina, suggerendo che la PAP potrebbe essere una valida opzione terapeutica nei pazienti con danno renale acuto secondario a iperbilirubinemia.

**Parole chiave:** Bilirubina, Ittero, Danno renale acuto, Plasma adsorbimento

**Dichiarazione di conflitto di interessi:** Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

**Contributi economici agli Autori:** Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

*Indirizzo degli Autori:*

Dr. Pasquale Esposito  
Unità Operativa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto  
Fondazione IRCCS Policlinico "San Matteo" di Pavia  
Piazzale Golgi 19  
27100 Pavia  
pasqualesposito@hotmail.com

## Bibliografia

- Betjes MG, Bajema I. The pathology of jaundice-related renal insufficiency: cholemic nephrosis revisited. *J Nephrol* 2006; 19 (2): 229-33.
- Sitprija V, Kashemsant U, Sriratanaban A, Arthachinta S, Poshyachinda V. Renal function in obstructive jaundice in man: cholangiocarcinoma model. *Kidney Int* 1990; 38 (5): 948-55.
- Hishida A, Honda N, Sudo M, Nagase M. Mechanisms of altered renal perfusion in the early stage of obstructive jaundice. *Kidney Int* 1980; 17 (2): 223-30.
- Rafat C, Burbach M, Brochériou I, et al. Bilirubin-associated acute tubular necrosis in a kidney transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 2013; 61 (5): 782-5.
- Gollan JL, Billing BH, Huang SN. Ultrastructural changes in the isolated rat kidney induced by conjugated bilirubin and bile acids. *Br J Exp Pathol* 1976; 57 (5): 571-81.
- Uslu A, Taşlı FA, Nart A, et al. Human kidney histopathology in acute obstructive jaundice: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22 (12): 1458-65.
- Uslu A, Cayci M, Nart A, et al. Renal failure in obstructive jaundice. *Hepato-gastroenterology* 2005; 52 (61): 52-4.
- Amodio P, Rigotti P, Bazzlerla G, et al. Are urinary enzymes useful markers of kidney damage in obstructive jaundice? An experimental study on Sprague-Dawley rats. *Nephron* 1985; 39 (4): 377-81.
- Coratelli P, Passavanti G. Pathophysiology of renal failure in obstructive jaundice. *Miner Electrolyte Metab* 1990; 16 (1): 61-5.
- Inan M, Sayek I, Tel BC, Sahin-Erdemli I. Role of endotoxin and nitric oxide in the pathogenesis of renal failure in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1997; 84 (7): 943-7.
- Moezi L, Dehpour AR. Cardiovascular abnormalities in obstructive cholestasis: the possible mechanisms. *Liver Int* 2013; 33 (1): 7-15.
- Kaler B, Karram T, Morgan WA, Bach PH, Yousef IM, Bomzon A. Are bile acids involved in the renal dysfunction of obstructive jaundice? An experimental study in bile duct ligated rats. *Ren Fail* 2004; 26: 507-16.
- Thompson JN, Edwards WH, Winearls CG, et al. Renal impairment following biliary tract surgery. *Br J Surg* 1987; 74 (9): 843-7.
- Adani GL, Lorenzin D, Currò G, et al. Selective bilirubin removal by plasma treatment with Plasorba BR-350 for early cholestatic graft dysfunction. *Transplant Proc* 2007; 39 (6): 1904-6.
- Lopukhin UM, Molodenkev MN, Leykin UA, et al. Removal of plasma bilirubin by hemoperfusion in dogs. *Am J Gastroenterol* 1977; 68 (4): 345-53.
- Lauterburg BH, Dickson ER, Pineda AA, Carlson GL, Taswell HF. Removal of bile acids and bilirubin by plasmapheresis of U.S.P. charcoal-coated glass beads. *J Lab Clin Med* 1979; 94 (4): 585-92.
- Morimoto T, Matsushima M, Sowa N, Ide K, Sawanishi K. Plasma adsorption using bilirubin-adsorbent materials as a treatment for patients with hepatic failure. *Artif Organs* 1989; 13 (5): 447-52.
- Ott R, Rupprecht H, Born G, et al. Plasma separation and bilirubin adsorption after complicated liver transplantation: a therapeutic approach to excessive hyperbilirubinemia. *Transplantation* 1998; 65 (3): 434-7.
- Alarabi AA, Wikström B, Lööf L, Danielson BG. Treatment of pruritus in cholestatic jaundice by bilirubin- and bile acid-adsorbing resin column plasma perfusion. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27 (3): 223-6.
- Senf R, Klingel R, Kurz S, et al. Bilirubin-adsorption in 23 critically ill patients with liver failure. *Int J Artif Organs* 2004; 27 (8): 717-22.
- Santoro A, Mancini E, Ferramosca E, Faenza S. Liver support systems. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 396-404.
- Chen CZ, Yu YT, Song JC, Yuan P, Li T, Du Z. Clinical trials for removal of bilirubin by high-capacity nonionic adsorbent. *Artif Organs* 1993; 17 (2): 76-8.
- Geiger H, Klepper J, Lux P, Heidland A. Biochemical assessment and clinical evaluation of a bilirubin adsorbent column (BR-350) in critically ill patients with intractable jaundice. *Int J Artif Organs* 1992; 15 (1): 35-9.
- Tabei K, Akai Y, Takeda S, Homma S, Kusano E, Asano Y. Application of plasma perfusion in hepatic failure. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1991; 19 (1): 193-201.

## TEST di VERIFICA

### 1) Quali sono le alterazioni renali indotte dall'iperbilirubinemia?

- Necrosi tubulare acuta
- Variazioni nell'emodinamica glomerulare
- Squilibri idro-elettrolitici
- Tutte le precedenti
- Solo la a)

### 2) Il trattamento con plasma adsorbimento/perfusione (PAP) è una tecnica di:

- Filtrazione a cascata
- Emofiltrazione
- Plasma Exchange
- Immunoassorbimento
- Plasmaferesi selettiva

### 3) La colonna di stirene-divinilbenzene adsorbe selettivamente:

- Urea
- Bilirubina
- Creatinina
- Acido chenodesossicolico
- La b) e la d)

### 4) Qual è il volume plasmatico trattato in ogni seduta di PAP?

- 1000 mL
- 3000-3500 mL
- 5000-6000 mL
- 8000 mL

### 5) Come variano i livelli plasmatici di bilirubina nel corso del trattamento con PAP?

- Si riducono del 50% dopo ogni seduta, pertanto bastano 4-5 trattamenti per ottenere una bilirubina sierica <5 mg/dL
- Si riducono del 70% nelle prime 3 sedute
- Si riducono del 30-35% dopo ogni seduta, pertanto, da una bilirubina di partenza pari a 50 mg/dL, dopo 4 trattamenti si arriverà a una bilirubina pari a 10 mg/dL
- Si riducono del 30-35% circa dopo ogni seduta, con un significativo *rebound* tissutale, soprattutto dopo le prime sedute

Le risposte corrette alle domande sono pubblicate su questo numero del *Giornale di Tecniche Nefrologiche & Dialitiche* Vol. 25, no. 3, pag. 232.