

L'aferesi nelle Unità di Terapia Intensiva: la parola al Nefrologo

Elena Mancini, Anna Laura Chiochini, Raffaella Rizzo, Laura Patregnani, Antonio Santoro

U.O.C. Nefrologia, Dialisi, Ipertensione, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

PLASMAPHERESIS IN THE INTENSIVE CARE: THE WORD GOES TO THE NEPHROLOGIST

Abstract. Nowadays, apheresis treatments include a wide variety of extracorporeal treatments that are advisable in different pathological conditions, ranging from immunological diseases to sepsis, from liver failure to toxic pathologies. Since treatments can be scheduled and repeated at specific intervals, they are usually entrusted to the Transfusion Services. However, in the event of emergency conditions with a *quoad vitam* prognosis, these special treatments should be performed also in the Intensive Care Units.

Nephrologists dispose of the complete know-how to directly perform apheresis in the critical area, where patients with intoxications, poisoning, acute hepatitis, and any other extremely severe clinical status need intensive support to their vital functions (pulmonary, cardiac, neurologic, etc.)

An urgent plasmapheresis can be defined as an apheretic treatment that should be started as early as possible, and never more than 24-36 hours after diagnosis, in case of a life-threatening situation and no other valid alternative available. Some neurologic diseases, intoxications, and hemolysis are recognized situations for which plasmapheresis is advisable in association with the pharmacological therapy. Today, the equipment used for the extracorporeal treatments for acute renal failure can also be used for the classical plasma-exchange treatments.

The substantial technological familiarity and expertise of nephrologists and nurses make apheresis treatments safe. Moreover, thanks to technological progress, new instruments are now available to treat plasma onto resins rather than replacing it. Such treatments are now applied, among others, especially in sepsis and liver failure, and should be part of the professional training of the nephrological staff working in the critical area.

Key words: Plasmapheresis, Plasma separation, Liver support, Sepsis, Hemolysis

Conflict of interest: None.

Financial support: None.

Ricevuto: 13 Maggio 2013; Accettato: 19 Giugno 2013

Introduzione

Negli ultimi decenni, i trattamenti depurativi extracorporei di purificazione del plasma hanno subito un profondo cambiamento, che è sì il risultato del progresso tecnologico ma anche la conseguenza diretta di una vera e propria mutazione culturale nell'approccio ai processi di depurazione.

Il trattamento definito di "plasmaferesi convenzionale" consiste tutt'oggi in una purificazione *per sostituzione* del plasma del paziente con plasma da donatore esterno. I più recenti trattamenti extracorporei di purificazione plasmatica si estrinsecano, invece, in un processo di trattamento-depurazione dello stesso plasma del paziente, in assenza, quindi, di sostituzione, grazie all'impiego di materiali in grado di trattenere dal plasma molecole diverse (Fig. 1). Il diverso tipo di approccio da un lato consente di non sprecare il patrimonio proteico, di

vitamine e di fattori della coagulazione del paziente e, dall'altro, evita ogni rischio di tipo infettivologico, sempre presente, soprattutto nei riguardi di fattori microbiologici ancora sconosciuti.

Questa evoluzione nel campo della terapia depurativa plasmatica è una conseguenza indiretta dei grandi passi che hanno caratterizzato l'evoluzione della tecnologia dialitica generale. Una volta integrata la diffusione con la convezione, infatti, l'introduzione dell'adsorbimento, in associazione con la filtrazione plasmatica e con i precedenti meccanismi depurativi, ha, di fatto, reso possibile il "trattamento" del plasma anziché la sua "sostituzione". L'utilizzo combinato di tutte queste modalità di depurazione consente un processo depurativo molto allargato, sia su un ampio *range* di pesi molecolari (fino a qualche migliaio di *dalton* per la convezione massimizzata e anche oltre, se si prende in considerazione l'adsorbimen-

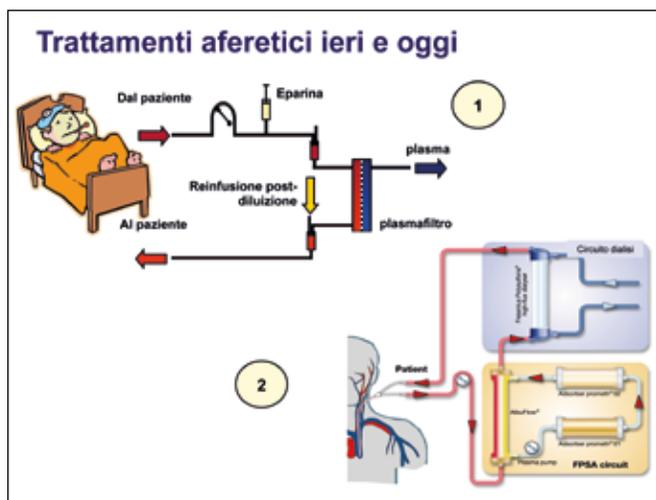


Fig. 1 - Rappresentazione schematica del classico sistema di plasma exchange (rimozione del plasma dal circuito e sua sostituzione in post-diluzione) (1) e di un nuovo sistema complesso di trattamento plasmatico accoppiato al trattamento dialitico, denominato sistema Prometheus (2).

to) che su diversi livelli di legame delle molecole *target* alle proteine plasmatiche vettrici. L'adsorbimento consente, infatti, di rimuovere anche sostanze strettamente legate all'albumina o aggregati molecolari in forma di dimero/polimero. In certi casi di intossicazione esogena o di *overdose* di farmaci, l'impiego di trattamenti dialitici con membrane ad alta permeabilità o con capacità adsorbenti può evitare il ricorso alla plasmafèresi.

Lo sviluppo delle membrane dialitiche a elevato *cutoff* è un altro esempio di evoluzione tecnologica che ha, in qualche modo, mutato il ruolo della plasmafèresi convenzionale. La possibilità di rimuovere direttamente dal sangue, senza la necessità di filtrazione plasmatica preliminare, sostanze di elevato peso molecolare, quali le catene leggere (22.000 *dalton* la catena *k*, 44.000 *dalton* circa la catena *L*) (1) o la mioglobina (16.700 *dalton*), ha limitato il ricorso alla plasmafèresi convenzionale anche in situazioni in cui, prima dell'introduzione di tali membrane, essa era il trattamento depurativo extracorporeo elettivo. Ma anche l'adsorbimento di per sé si sta mostrando in grado di svolgere un ruolo alternativo (anche se di minore efficienza) alla plasmafèresi convenzionale in alcune patologie come il mieloma, dove l'impiego di filtri quali il polimetilmetacrilato riesce ad abbattere la concentrazione delle catene leggere circolanti di circa il 30% (2).

Tutti questi motivi fanno sì che la plasmafèresi oggi si configuri come un trattamento "di nicchia", da utilizzare dove non ci siano possibilità alternative in grado di evitare la sostituzione del plasma del paziente. Alcune malattie neurologiche, neuro-muscolari ed ematologiche e patologie endoteliali o del microcircolo trovano ancora nella plasmafèresi il loro trattamento elettivo e, poiché si tratta, in ogni caso, di patologie che possono, nel loro decorso, complicarsi acutamente con un coinvolgimento pluri-organico (insufficienza respiratoria o cardiocircolatoria, convulsioni, coma, ecc.), è possibile che si

debba affrontare in un ambiente intensivologico la necessità di allestire, in relativa urgenza, un trattamento di plasmafèresi. Oggi i nefrologi gestiscono personalmente buona parte dei trattamenti dialitici extracorporei nelle terapie intensive/rianimazioni, mentre il trattamento di plasmafèresi tuttora viene solitamente eseguito dal personale dei Centri Trasfusionali. In realtà, la tecnologia dialitica si è arricchita anche di circuiti dedicati a trattamenti di plasmafèresi eseguibili direttamente sulle macchine che si utilizzano per i trattamenti dialitici intermittenti o per i trattamenti continui. Il plasmafiltro è parte integrante dei *kit* dedicati; il sistema di anticoagulazione è integrato in modo da ridurre gli interventi e le pompe possono gestire flussi diversi e diversi volumi del fluido di sostituzione, in modo da ottimizzare l'efficienza del trattamento senza aumentarne la complessità tecnica e di gestione.

In presenza, quindi, di una riacutizzazione di una patologia nota (p. es., crisi miastenica su *miastenia gravis*) o di una nuova diagnosi in presenza di una grave compromissione generale (come potrebbe essere in una prima diagnosi di poliradiculoneurite di Guillain-Barré), i nefrologi dovrebbero essere pronti a intervenire anche con trattamenti di plasmafèresi, associandoli nei modi e nei tempi più indicati con il trattamento farmacologico della patologia di base, oltre che con i supporti vitali tipicamente forniti dai colleghi rianimatori.

La plasmafèresi *urgente* è definibile come un trattamento aferetico che deve essere iniziato il prima possibile e comunque non oltre le 24-36 ore dopo la diagnosi, quando la vita del paziente è in pericolo e non esistono valide alternative terapeutiche.

Le Linee Guida dell'*American Society for Apheresis* (ASFA) rappresentano la principale fonte di riferimento per la valutazione dell'appropriatezza dell'uso di un trattamento aferetico in alcuni campi della patologia medica (3). Non si tratta di indicazioni in senso assoluto, bensì di raccomandazioni, identificate e redatte sulla base della cosiddetta *evidence-based medicine* (medicina basata sulle evidenze), dove disponibile, non essendo infatti sempre presenti in Letteratura quegli studi randomizzati e controllati che validerebbero scientificamente l'indicazione alla plasmafèresi.

L'ASFA identifica, quindi, patologie per cui vi è/non vi è indicazione al trattamento di plasmafèresi, suddividendole in categorie di indicazione. Inoltre, classifica il livello di evidenza scientifica e lo traduce in raccomandazioni di vario grado sulla base del sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Developing and Evaluation*) (4).

In particolare, le *categorie di indicazione*, secondo le Linee Guida dell'ASFA, sono quattro.

Le categorie I e II comprendono quei disordini per cui l'uso della plasmafèresi, da sola o in associazione con altri trattamenti, è consolidato e indicato sulla base delle evidenze scientifiche. Nella categoria III rientrano, invece, quelle patologie per cui l'uso della plasmafèresi è limitato a situazioni in cui altri trattamenti risultino inutili, poiché esistono limitate evidenze scientifiche sull'efficacia del trattamento.

Infine, la categoria IV raccoglie quei disordini per cui, almeno al momento, vi è una totale mancanza di evidenza scientifica sull'effettiva efficacia della plasmafèresi; per questo motivo tale trattamento viene escluso.

Le raccomandazioni invece si suddividono in grado 1 e 2, a seconda che ci sia rispettivamente un forte o un debole grado di raccomandazione. A loro volta, tali gradi sono suddivisi in sottocategorie, A (evidenze di alta qualità), B (evidenze di qualità moderata) e C (evidenze di qualità scarsa).

Secondo la Società Americana di Aferesi, il grado di raccomandazione maggiore, IA, è presente solo nella polineuropatia infiammatoria acuta demielinizzante (sindrome di Guillain-Barré), nella miastenia gravis e nella porpora trombotica trombocitopenica (3).

Per le restanti patologie, la pancreatite acuta secondaria all'ipertrigliceridemia, l'epatite acuta fulminante, la sindrome da iperviscosità, la sindrome da antifosfolipidi e l'intossicazione da avvelenamento da farmaci, non esistono chiare e univoche evidenze scientifiche. Tuttavia, ci si rivolge all'aferesi sulla base del razionale scientifico secondo cui le sostanze coinvolte in queste patologie possono essere rimosse con tecniche di purificazione plasmatica e non con tecniche dialitiche, anche se con filtri a elevata permeabilità. L'assenza di studi randomizzati al momento non supporta, comunque, l'indicazione al ricorso a tale metodica.

Patologie neurologiche

La *sindrome di Guillain-Barré* è una patologia neurologica infiammatoria che colpisce la guaina mielinica con la conseguente demielinizzazione a carico dei nervi periferici sia motori che sensitivi e con la comparsa di disturbi quali formicolii, debolezza muscolare e progressiva paralisi.

La *miastenia gravis* è una malattia neuromuscolare caratterizzata da ipostenia e facile affaticabilità dei muscoli scheletrici. Il difetto sottostante è una diminuzione del numero di recettori dell'acetilcolina (AChR) disponibili a livello della giunzione neuromuscolare, sulla superficie post sinaptica del motoneurone, dovuta a un'aggressione autoimmune mediata da anticorpi diretti contro tale recettore con la conseguente ridotta efficienza della trasmissione neuromuscolare.

TABELLA I - PATOLOGIE NEUROLOGICHE CON POSSIBILE INDICAZIONE ALLA PLASMAFERESI IN URGENZA (CATEGORIA I, RACCOMANDAZIONE DI GRADO 1), RELATIVO MOTIVO DELLA DEGENZA IN AREA CRITICA E TARGET MOLECOLARE DEL TRATTAMENTO DI PURIFICAZIONE PLASMATICA

Patologia	Motivo di ingresso in ICU	Target molecolare
Crisi miastenica in corso di <i>miastenia gravis</i>	Necessità di assistenza respiratoria, ventilazione meccanica	Anticorpi anti-recettori ACh ¹
Sindrome di Guillain-Barré		Anticorpi anti-GD1a, anti GD1b ² ; TNF α

¹ACh: acetilcolina

²GD: gangliosidi

Sia la sindrome di Guillain-Barré che le crisi miasteniche in corso di *miastenia gravis*, nelle loro forme più gravi, possono mettere a rischio la vita del paziente e richiedere l'ingresso in unità operative di terapia intensiva per la necessità di assistenza respiratoria e di ventilazione meccanica legata alla paralisi dei muscoli della respirazione. La plasmateresi, oggi, è un'alternativa terapeutica consolidata all'infusione di immunoglobuline per il trattamento di tali patologie neurologiche autoimmuni (Cat. I/Grado 1A) (Tab. I).

L'obiettivo della plasmateresi, nella sindrome di Guillain-Barré, è la rimozione dal plasma di autoanticorpi circolanti diretti contro i gangliosidi GD1a e GD1b e alcuni fattori proinfiammatori come la citochina TNF α , ritenuti fattori agenti nella patogenesi di tale malattia.

Esistono numerosi *trial* randomizzati e controllati che riconoscono l'efficacia della plasmateresi nel ridurre il numero di pazienti con necessità di ventilazione assistita e i tempi di dipendenza dal ventilatore. Inoltre, sono dimostrati un incremento del numero di soggetti con completo recupero muscolare e una riduzione della proporzione di pazienti con sequele motorie severe a distanza di un anno tra i soggetti trattati. Tuttavia, il rischio relativo di ricadute a distanza di un anno è leggermente maggiore (5).

Per quanto riguarda la miastenia, la plasmateresi si pone come *target* la rimozione dal circolo degli anticorpi diretti contro il recettore dell'acetilcolina. Esiste, in particolare, l'indicazione in corso di crisi miasteniche, in aggiunta ad altri trattamenti, per mantenere un buon controllo clinico della malattia e nelle fasi preoperatorie di una timectomia (è ormai riconosciuto il ruolo del timo nella produzione di tali autoanticorpi) (6).

Ovviamente, il trattamento extracorporeo deve intendersi come parte integrante di un approccio terapeutico più vasto che comprende, inoltre, la terapia specifica per la patologia in questione (farmaci steroidei, anticolinesterasici, immunosoppressori).

Patologie del "microcircolo" (Tab. II)

La *porpora trombotica trombocitopenica* è una patologia trombotica sistemica dei piccoli vasi, caratterizzata da trombocitopenia, anemia emolitica microangiopatica, disturbi neurologici, insufficienza renale e febbre. Tale condizione può essere rapidamente fatale per il paziente per le complicanze neurologiche. È dimostrato come, alla base di tale disordine, ci sia un *deficit* dell'attività dell'enzima ADAMTS13 (*A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*), responsabile del mantenimento di normali livelli di distribuzione dei multimeri del fattore di Von Willebrand. Nelle forme idiopatiche acquisite è stato identificato, nella maggior parte dei casi, un autoanticorpo diretto contro tale enzima, e proprio tale autoanticorpo rappresenta il *target* della metodica aferetica. Si raccomanda (Cat. I/Grado 1A) l'utilizzo della plasmateresi in urgenza, non appena è stata fatta diagnosi, in associazione con reinfusione di plasma fresco congelato contenente ADAMTS13 (7).

Il trattamento extracorporeo si va, ovviamente, ad aggiungere alla terapia specifica per la patologia con corticosteroidi, rituximab (nelle forme refrattarie e recidivanti), vincristina e

splenectomia.

La plasmateresi consente la riduzione delle forme fatali a meno del 10%. Tuttavia, è importante sottolineare come tale trattamento, proprio in funzione del suo meccanismo d'azione, possa essere efficace solo nelle forme a eziologia autoimmune.

La *sindrome da anticorpi antifosfolipidi* è una condizione di ipercoagulabilità acquisita, caratterizzata da uno o più episodi di trombosi venosa/arteriosa e/o complicazioni ostetriche in un paziente che presenta nel siero anticorpi antifosfolipidi (anticardiolipina, anti-β2-glicoproteina I e *lupus anticoagulant*). Una variante poco comune di tale sindrome è la *sindrome catastrofica* da anticorpi antifosfolipidi, definita come la comparsa improvvisa di multiple trombosi in almeno tre sistemi corporei (piccoli vasi del rene, dei polmoni, del cervello, del cuore e della cute) nell'arco di giorni/settimane, confermate istologicamente. Le principali manifestazioni *life-threatening* sono l'infarto miocardico, l'insufficienza renale, l'insufficienza respiratoria, l'embolia polmonare e l'*ictus*. In questa condizione, la plasmateresi è indicata (Cat. II/Grado 2C) per la rimozione degli autoanticorpi patogenetici e dei fattori procoagulanti (8).

La *pancreatite acuta indotta da ipertrigliceridemia* (trigliceridi plasmatici >1000 mg/dL) è una condizione che si verifica in pazienti con elevati livelli di lipoproteine che trasportano i trigliceridi. Tale condizione è secondaria a mutazioni genetiche del gene per la lipoproteinlipasi (LPL) e il suo attivatore apolipoproteina C-II, diabete mellito, ipotiroidismo e gravidanza. Tuttavia, le condizioni di ipertrigliceridemia rappresentano una minaccia per la vita del paziente, anche in considerazione dell'elevato rischio di incidenza di infarti miocardici e di eventi cerebrovascolari. Pertanto, sussiste un'indicazione razionale al trattamento plasmateretico in urgenza con rimozione di trigliceridi e chilomicroni (9), anche se, purtroppo, al momento, il grado di evidenza è solo di Categoria III, Grado di raccomandazione 1B.

La *sindrome da iperviscosità* è un complesso di sintomi che si

instaurano in condizioni di aumento della viscosità del sangue per espansione di un clone della serie ematica o per incremento della concentrazione di proteine plasmatiche, come in patologie quali la macroglobulinemia di Waldenström, il linfoma linfoplasmocitico e il mieloma multiplo.

È caratterizzata da sanguinamenti cutanei e mucosi, retinopatia e deficit neurologici (cefalea, vertigini, nistagmo, ipoacusia, stati di confusione e sonnolenza). Le manifestazioni cliniche si verificano quando la viscosità sierica è almeno 3 volte la viscosità dell'acqua (1.002 cp). Occasionalmente si possono verificare manifestazioni gravi come coma, convulsioni, insufficienza cardiaca congestizia e *distress* respiratorio, che richiedono un supporto rianimatorio intensivo. Pertanto, risulta indicato il trattamento plasmateretico urgente (Cat. I/Grado 1B), soprattutto in condizioni con segni neurologici severi.

La cosiddetta *sindrome HELLP*, il cui acronimo sta a indicare emolisi (*Hemolysis*), rialzo degli enzimi epatici (*Elevated Liver Enzymes*) e piastrinopenia (*Low Platelet*), è la complicanza maggiore della sindrome preeclampatica. Si tratta di una condizione caratterizzata da piastrinopenia, disturbi della coagulazione con emolisi, disfunzione epatica e, nei casi più gravi, sintomi neurologici (cefalea, convulsioni tonico-cloniche e perdita di coscienza, coma), che giustificano l'ingresso in una terapia intensiva. Tale patologia non è elencata tra le patologie con indicazione al trattamento plasmateretico nelle Linee Guida ufficiali ASFA, poiché, in Letteratura, sono riportati solo *case report* (10, 11). In considerazione delle ipotesi patogenetiche che vedono coinvolti fattori scatenanti pro-infiammatori, responsabili di danno endoteliale a carico di numerosi organi e distretti corporei, si può ipotizzare, tuttavia, che la plasmateresi possa svolgere un ruolo specifico (11).

In assoluto, il numero dei trattamenti di plasmateresi che vengono condotti in terapia intensiva non è, ovviamente, elevato. Nella nostra esperienza (Tab. III), con attività di consulenza e terapia extracorporea in 9 terapie intensive di questo Policlinico e in altri Ospedali cittadini, nell'arco di 5 anni, dal 2007 al 2011, abbiamo eseguito 8 trattamenti, 4 dei quali per prima

TABELLA II - PATOLOGIE GENERICAMENTE DEFINIBILI DEL "MICROCIRCOLO" CON POSSIBILE INDICAZIONE ALLA PLASMAFERESI IN URGENZA (CATEGORIA I, RACCOMANDAZIONE DI GRADO 1), RELATIVO MOTIVO DELLA DEGENZA IN AREA CRITICA E TARGET MOLECOLARI DEL TRATTAMENTO DI PURIFICAZIONE PLASMATICA

Patologia	Motivo di ingresso in ICU	Target molecolare
Sindrome antifosfolipidi catastrofica	Insufficienza multi organo (<i>trombosi, insufficienza renale, deficit neurologici</i>)	LAC; anticorpi anti-PLP; β2-GP1 ¹
Porpora trombotica trombocitopenica	Complicanze neurologiche	Anticorpi anti-ADAMTS13 ²
Sindrome HELLP in preeclampsia	Trombosi, emolisi, disfunzione ischemica d'organo	Fattori scatenanti sconosciuti (pro-infiammatori, citochine)
Pancreatite acuta da ipertrigliceridemia	Trombosi, ischemia miocardica	Trigliceridi, chilomicroni
Sindrome da iperviscosità (Waldenström, plasmocitoma)	Segni neurologici (<i>convulsioni e coma</i>)	Macroglobuline

¹LAC: *lupus anticoagulant*; PLP: fosfolipidi; β2-GP1: β2-glicoproteina

²ADAMTS13: *A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*

diagnosi di sindrome di Wegener con insufficienza renale acuta e alveolite emorragica, nelle quali l'intervento extracorporeo si è associato e integrato alla terapia farmacologica con steroidi e ciclofosfamide e con il supporto rianimatorio.

Overdose da farmaci e avvelenamenti

Condizioni di *overdose* e di avvelenamento sono il risultato di un'esposizione, sia essa casuale, volontaria o iatrogena, ad agenti capaci di determinare un danno tissutale e/o una disfunzione di un organo. Le sostanze in questione possono essere innumerevoli, così come può essere vario il loro meccanismo di azione tossica, dipendente, oltre che dalla natura stessa dell'agente, anche dalle modalità di ingresso nell'organismo.

Il trattamento plasmateretico è una scelta terapeutica ritenuta indicata in urgenza in condizioni di grave compromissione neurologica e di tossicità cardiaca (Cat. II/III, Grado 2C).

Il trattamento plasmateretico ha un suo razionale nei casi di *overdose* da tossici non efficacemente metabolizzati dall'organismo, in condizioni di insufficienza renale o epatica, e per sostanze non efficacemente rimosse con i comuni trattamenti di emodialisi e di emoperfusione.

Perché il trattamento di plasmateresi abbia efficacia, occorre che la sostanza da rimuovere presenti alcune caratteristiche, ovvero:

volume di distribuzione: vengono rimosse efficacemente quelle sostanze che hanno un basso volume di distribuzione (<0.2 L/Kg);

legame con le proteine: sono rimosse efficacemente quelle sostanze che hanno un'alta percentuale di legame con le proteine plasmatiche ($>80\%$);

distribuzione nell'organismo: sono rimosse più efficacemente sostanze non liposolubili che si distribuiscono prevalentemente nel plasma e non nei restanti fluidi corporei;

clearance: renale o epatica (non per idrolisi enzimatica plasmatica);

emivita della sostanza: sostanze a emivita brevissima possono essere metabolizzate prima che si possa instaurare il trattamento.

Pertanto, l'efficacia della tecnica plasmateretica è limitata dalle caratteristiche uniche della sostanza in questione,

ma anche dal *timing* dell'intervento. In caso di ritardo nella diagnosi è verosimile pensare che il tossico non sia più disponibile in circolo al 100% e che siano, viceversa, già in atto i danni organici generati dal tossico.

È stato descritto l'uso della plasmateresi in condizioni di sovradosaggio di digossina e antidepressivi triciclici, come l'amitriptilina, principalmente, ma anche levotiroxina, verapamil, diltiazem, carbamazepina, cisplatino, vincristina e fenibutazone (anche se non c'è una completa omogeneità dei risultati riportati in Letteratura).

Inoltre, la plasmateresi si è dimostrata efficace nel corso di avvelenamenti da *Amanita phalloides* e da altre sostanze quali i metalli pesanti e i prodotti erboristici, capaci di determinare condizioni di epatite acuta fulminante (12).

L'*epatite acuta fulminante* è un'epatopatia fatale che insorge improvvisamente in un fegato sano o nel corso di un'epatopatia cronica preesistente. Le cause più comuni sono di origine virale e tossica (da farmaci epatotossici come acetaminofene), ma anche di tipo autoimmune, come nella malattia di Wilson.

La mortalità legata a tale condizione è elevata, tra il 50% e il 90%, secondaria ad alterazioni metaboliche, encefalopatia epatica e *deficit* della coagulazione.

Il trattamento d'elezione prevede il trapianto di fegato, ma la plasmateresi trova indicazione (Cat. III/Grado 2B) per la rimozione di fattori tossici responsabili del coma epatico, come aminoacidi aromatici, ammonio, endotossine, mercaptani, fenoli, fattori della coagulazione attivati e prodotti di degradazione del plasminogeno.

Oggi, però, la plasmateresi convenzionale può essere validamente sostituita dai nuovi sistemi extracorporei di supporto epatico (13).

In corso di insufficienza epatica si accumulano nell'organismo sostanze diverse, di piccolo, medio e alto peso molecolare, alcune idro- e altre non-idrosolubili, molte fortemente legate all'albumina. In questa patologia, perciò, il progresso tecnologico delle terapie extracorporee trova una vera possibilità applicativa, alternativa alla plasmateresi convenzionale. I sistemi più innovativi, come il sistema *Prometheus*, oggi combinano diffusione, convezione e adsorbimento e risultano, pertanto, in grado di depurare l'organismo allo stesso tempo sia nei confronti dei soluti che si accumulano in caso di danno renale concomitante

TABELLA III - ATTIVITÀ DI PLASMAFERESI CONVENZIONALE IN AREA CRITICA NEL CORSO DEGLI ANNI 2007-2011 ESEGUITA SUL POSTO DALLA NOSTRA UNITÀ OPERATIVA

Patologia	Pazienti trattati (N)	Ragione di permanenza in TI	Danno renale
Alveolite emorragica in sindrome di Wegener	4	Insufficienza respiratoria	4/4
Sindrome da Ab anti-GBM	1	Insufficienza respiratoria	1/1
LES	2	Complicanze neurologiche	1/2
Sindrome HELLP <i>post-partum</i>	1	Trombosi multivasale	0

TI: terapia Intensiva; anti-GBM: *anti glomerular basement membrane*, anti-membrana basale; LES: *lupus eritematoso sistemico*; HELLP: *hepatic involvement, liver test abnormalities, low platelet count*

(molto frequente) che dei soluti più tipici dell'insufficienza epatica, quali bilirubina, ammonio e sali biliari (13). *Prometheus* applica il principio depurativo della FPSA (*Fractionated Plasma Separation Adsorption*). Il sistema, in pratica, è in grado di accoppiare un processo di plasma-filtrazione/adsorbimento (finalizzato alla rimozione della maggior parte dei prodotti tossici epatici), con la dialisi ed è, quindi, particolarmente indicato nel caso di insufficienza combinata epato-renale. La rimozione dei prodotti tossici epatici avviene per la maggior parte per adsorbimento su resine specifiche in grado di trattenere i soluti veicolati dall'albumina, che resta, così, libera e può essere restituita al paziente. In particolare, nel sistema, vi è un plasma-separatore che consente di separare il plasma del paziente dalla componente cellulare; il plasma entra in un circuito, definito secondario, per distinguerlo dal circuito ematico principale, in cui si trovano due adsorbenti, dove le tossine legate alle proteine vengono catturate per diretto contatto con i materiali a elevato grado di affinità che costituiscono le resine stesse. L'albumina così purificata rientra, poi, nel circuito ematico principale, dove è inserito anche un filtro ad alti flussi, che opera una depurazione dialitica classica in grado di rimuovere anche alcuni soluti epatici idrosolubili come l'ammonio. Il sistema garantisce, quindi, la preservazione del patrimonio albuminico del paziente stesso e non è necessario utilizzare albumina esogena (13).

Nella nostra esperienza, per tutti i soluti, gli abbattimenti a fine trattamento sono elevati e altamente significativi e, per quanto concerne l'ammonio, si arriva a una rimozione del 53%.

La rimozione della bilirubina, che è quasi sempre il parametro più alterato, è risultata del $40 \pm 16\%$. Tra gli acidi biliari l'abbattimento dell'acido colico è risultato del 45.6% e quello dell'acido chenodesossicolico, che ha un legame con l'albumina molto più forte, è risultato del 16.7%. Non abbiamo rilevato variazioni significative nel livello delle piastrine tra inizio e fine trattamento ($73.820/\text{mm}^3$ a inizio, $77.350/\text{mm}^3$ a fine) (14).

Abbiamo trattato con questo sistema 23 pazienti, di cui 15 con malattia epatica primitiva, 3 con patologia epatica insorta secondariamente a un'altra patologia (2 casi di *shock* cardiogeno), 2 con malattie metaboliche e 3 con complicanze post-trapianto di fegato. Dei 10 in lista d'attesa trapianto che hanno ricevuto il trattamento *bridge*, 7 sono stati trapiantati.

Un recente *trial* internazionale (*HELIOS trial*), al quale il nostro gruppo ha partecipato e che prevedeva il trattamento anche in ambiente intensivologico, si proponeva di confrontare la mortalità dei pazienti con insufficienza epatica acuta su cronica, trattati in modo randomizzato o solo con terapia medica o con terapia medica integrata da trattamenti *Prometheus*. Dallo studio, che è stato portato a termine su 145 pazienti, non è emersa una differenza significativa in termini di mortalità se si consideravano tutti i pazienti complessivamente, ma se si consideravano i soli pazienti con MELD *score* più elevato, quindi i pazienti più gravi, risultava un vantaggio significativo per i pazienti

trattati con *Prometheus* (15).

Anche nel campo della *sepsi*, che è una delle condizioni patologiche più tipicamente trattate in ambiente intensivologico, i nuovi trattamenti extracorporei di plasma-purificazione hanno trovato una reale applicazione. La CPFA (*coupled-plasma-filtration-adsorption*) tratta il plasma, separato per filtrazione, facendolo scorrere su una cartuccia che rimuove numerose interleukine con diversa attività, sia pro- che anti-infiammatoria (IL-1-beta, 6, 8 e TNF hanno attività pro-infiammatoria; IL-1ra e interleukina 10, 16, 18 hanno attività anti-infiammatoria, ma sono tutte adsorbite dalla resina). L'obiettivo è, in questo caso, quello di "troncare" i picchi citochinici, sia di tipo pro- che di tipo anti-infiammatorio, portando i livelli nel *range* normale.

I suoi effetti benefici in termini di miglioramento dell'emodinamica sono già stati descritti (16, 17). Recentemente, è stato condotto un *trial* randomizzato e controllato (*COMPACT study*), i cui risultati non sono ancora pubblicati, in cui si confrontava l'efficienza della CPFA associata alla terapia medica rispetto alla terapia medica isolata nei riguardi della sopravvivenza intra-terapia intensiva e intra-ospedaliera a 28 e a 90 giorni. Dallo studio, che è ancora in fase di analisi, è, però, già emerso che, nei casi di CPFA efficiente, cioè con trattamento depurativo plasmatico non inferiore ai 10 litri per seduta, si osservava una mortalità inferiore rispetto a quanto si osservava nei pazienti che non avevano ricevuto un trattamento di CPFA con sufficiente trattamento di plasma, a suggerire il ruolo positivo della depurazione plasmatica, se eseguita in volume sufficiente.

Conclusione

Il trattamento di plasmaferesi ha oggi mutato le sue possibilità applicative, passando, in alcuni casi, da un trattamento di sostituzione a un trattamento di purificazione senza sostituzione plasmatica. Nella sua versione originale di *plasma exchange*, ha, tuttavia, ancora un suo ruolo preciso in alcune patologie, prevalentemente di tipo immunologico, alcune delle quali possono comportare il ricovero del paziente in ambiente di terapia intensiva. La formazione mentale e professionale del nefrologo è tale da consentirgli di affrontare anche sul campo, in Terapia Intensiva, la possibilità di eseguire il trattamento sul luogo. I *monitor* dialitici solitamente impiegati per le dialisi continue si prestano oggi a eseguire anche la plasmaferesi.

La decisione di applicare trattamenti extracorporei è sempre gravata da molti dubbi, che si amplificano dove, come nel caso dei trattamenti plasmiferetici, non si tratti dei classici trattamenti per fronteggiare situazioni a rischio immediato di vita (iperkaliemia, sovraccarico idrico, scompenso cardiaco non responsivo alla terapia). La decisione in merito ai trattamenti di plasmaferesi è, forse, ancora più complessa in molteplici aspetti, primo fra tutti in merito al quesito su *chi trattare*. Va trattato il paziente più grave o, viceversa, bisogna intervenire sul paziente

meno grave e che ha, quindi, maggiori possibilità di sopravvivenza/recupero? Sotto questo punto di vista non si possono escludere dal ragionamento anche le ristrettezze economiche che impongono scelte oculate, anche in considerazione della necessità di ripetere più volte i trattamenti. Tali terapie dovrebbero essere indirizzate al paziente con ragionevoli possibilità di recupero, soprattutto se di fronte alla possibilità di un trapianto d'organo.

Il *timing* di inizio del trattamento aferetico, l'identificazione dei parametri guida nella verifica dell'efficacia clinica, il numero dei trattamenti, la loro frequenza e l'associazione alle terapie farmacologiche sono, anche in questo caso, così come per tutti i trattamenti di depurazione extracorporea in acuto, non preventivabili, ma da adattare al singolo caso. Presupposto fondamentale è, comunque, sempre la profonda conoscenza dei meccanismi depurativi dei trattamenti impiegati, che ci può guidare nella scelta della metodica migliore e nella sua gestione.

Riassunto

I trattamenti aferetici sono oggi rappresentati da un'ampia gamma di trattamenti extracorporei che possono avere indicazione in diverse patologie, che vanno dalle malattie immunologiche alla sepsi e dall'insufficienza epatica alla patologia tossicologica. In larga parte affidati ai Servizi Trasfusionali, perché programmabili e da ripetere a cadenze definite, questi trattamenti devono, però, essere eseguiti anche dai Centri Nefrologici, che devono garantirne la fattibilità in urgenza/emergenza, in condizioni che, in alcuni casi, sono con prognosi *quoad vitam* e, pertanto, in area intensivologica.

D'altra parte, i Nefrologi hanno tutto il know how che consente loro di poter eseguire trattamenti di aferesi anche direttamente in area critica, dove è più facile che possano essere ricoverati pazienti che, a seguito della patologia di base (intossicazione, avvelenamento, epatite acuta, ecc.), sono in condizioni estremamente critiche e richiedono assistenza intensivologica per il supporto alle funzioni vitali (polmonare, cardiaca,

ecc.). La plasmaferesi urgente è definibile come un trattamento aferetico che deve essere iniziato il prima possibile e comunque non oltre le 24-36 ore dopo la diagnosi, quando la vita del paziente è in pericolo e non esistono valide alternative terapeutiche. Oggi le apparecchiature per il trattamento extracorporeo dell'insufficienza renale acuta sono utilizzabili anche per eseguire trattamenti di plasma exchange classici. La grande dimestichezza tecnologica e la preparazione culturale di medici nefrologi e infermieri assicurano che i trattamenti aferetici siano eseguiti con grande competenza. Oggi, inoltre, il progresso tecnologico ha portato alla disponibilità di strumentazioni complesse che consentono di non sostituire più il plasma del paziente, bensì di trattarlo con apposite resine: tali modalità sono oggi applicate soprattutto nel campo della sepsi e dell'insufficienza epatica e dovrebbero, pertanto, essere nel bagaglio formativo del personale nefrologico di supporto all'area critica.

Parole chiave: Plasmaferesi, Plasmaseparazione, Supporto epatico extracorporeo, Sepsis, Emolisi

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

Contributi economici degli autori: Gli Autori dichiarando di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Antonio Santoro
U.O.C. Nefrologia, Dialisi, Ipertensione
Policlinico S. Orsola-Malpighi
Via P. Palagi 9
40138 Bologna
antonio.santoro@aosp.bo.it

Bibliografia

1. Pasquali S, De Sanctis LB, Mambelli E, Di Felice A, Wratten M, Santoro A. Coupled plasmafiltration adsorption: a new technology for free light chain removal. *ASN 2007*, San Francisco (USA). *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (252A).
2. Santoro A, Guadagni G. Dialysis membrane: from convection to adsorption. *Nephrol Dial Transpl Plus* 2010; (Suppl. 1): i36-9.
3. Szczeplorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010; 25: 83-177.
4. The GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490-4.
5. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RAC, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome (Review). *The Cochrane Collaboration*.
6. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD002275.
7. Brunskill SJ, Tusold A, Benjamin S, Stanworth SJ, Murphy MF. A systematic review of randomized controlled trials for plasma

- exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Med* 2007; 17: 17-35.
8. Uthman I, Shamseddine A, Taher A. The role of therapeutic plasma-exchange in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Transfus Apher Sci* 2005; 33: 11-7.
 9. Yeh JH, Chen JH, Chiu HC. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Apher* 2003; 18: 181-5.
 10. Heggmont WA, Verhelst C, De Wilde K, De Paepe M, Lacquet F, Vonck A. A case of HELLP syndrome: an immuno-"logical" approach. *Acta Clin Belg* 2012; 67 (5): 375-7.
 11. Nguyen TC, Stegmar B, Busund R, Bunchman TE, Carcillo JA. Plasma therapies in thrombotic syndromes. *Int J Artif Organs* 2005; 28 (5): 459-65.
 12. Nenov VD, Marinov P, Sabeva J, et al. Current applications of plasmapheresis in clinical toxicology. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 5): v56-8.
 13. Santoro A, Mancini E, Buttiglieri S, Krause A, Yakubovich M, Tetta C. Extra-corporeal support of liver function (II Part). *Int J Artif Organs* 2004; 27 (3): 176-85.
 14. Santoro A, Faenza S, Mancini E, et al. Prometheus system: a technological support in liver failure. *Transplant Proc* 2006; 38 (4): 1078-82.
 15. Formica M, Olivieri C, Livigni S, et al. Hemodynamic response to coupled plasmafiltration adsorption in human septic shock. *Intensive Care Med* 2003; 29: 703-8.
 16. Cesano G, Livigni S, Vallero A, et al. Treatment of septic shock with the use of CPFA (associated plasma filtration and adsorption): impact on hemodynamics monitored with PiCCO. *G Ital Nefrol* 2003; 20 (3): 258-63.
 17. Kribben A, Gerken G, Haag S, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012; 142 (4): 782-9.