

# Plasmafiltrazione a cascata

S. Passalacqua, S. Costanzi, P. Fulignati, G. Splendiani

*Cattedra di Nefrologia, Università di Tor Vergata, CI Columbus, Transplantation Foundation AH - Roma*

**D**a ormai molti anni la plasmaferesi, inizialmente utilizzata nei centri trasfusionali per la produzione di emoderivati, è divenuta un intervento terapeutico. La possibilità infatti di poter rimuovere dal letto ematico determinati quantitativi di plasma, senza interferire sulla componente cellulare, ha aperto nuove possibilità terapeutiche. Basti pensare alle intossicazioni da sostanze non dializzabili, alle patologie che comportano alterazioni dell'assetto proteico, immunologico, lipidico, ormonale... ecc. ed è facile comprendere come questa tecnica possa essere impiegata in una grande varietà di malattie e condizioni cliniche. La plasmaferesi terapeutica ha quindi riscosso, negli anni, consenso e diffusione; oggi è parzialmente ridimensionata nel suo impiego a causa dei diversi problemi pratici legati alla sottrazione plasmatica. Essi possono essere così riassunti:

- 1) rimozione indiscriminata di sostanze utili all'organismo;
- 2) difficoltà di reperimento e costo dei componenti da reinfondere;
- 3) rischio di trasmissione di infezioni virali con infusione di emoderivati;
- 4) possibilità di reazioni allergiche.

Il superamento di questi limiti si è ottenuto con l'affinamento di nuove tecniche che permettono di rimuovere dal letto ematico esclusivamente, e selettivamente, le sostanze patogene o ritenute

tali. Tra le metodiche oggi in uso per effettuare aferesi mirate, la "filtrazione a cascata" o "doppia filtrazione" rappresenta la metodica più utilizzata per la rimozione dal sangue di componenti macromolecolari. Il principio della doppia filtrazione, come lo stesso termine

indica, si basa su di una filtrazione differenziata che viene effettuata con due membrane diverse, dotate di differenti permeabilità. Un primo filtro, plasma-separatore, dotato di alta permeabilità permette di separare la componente cellulare dalla frazione plasmatica; un se-

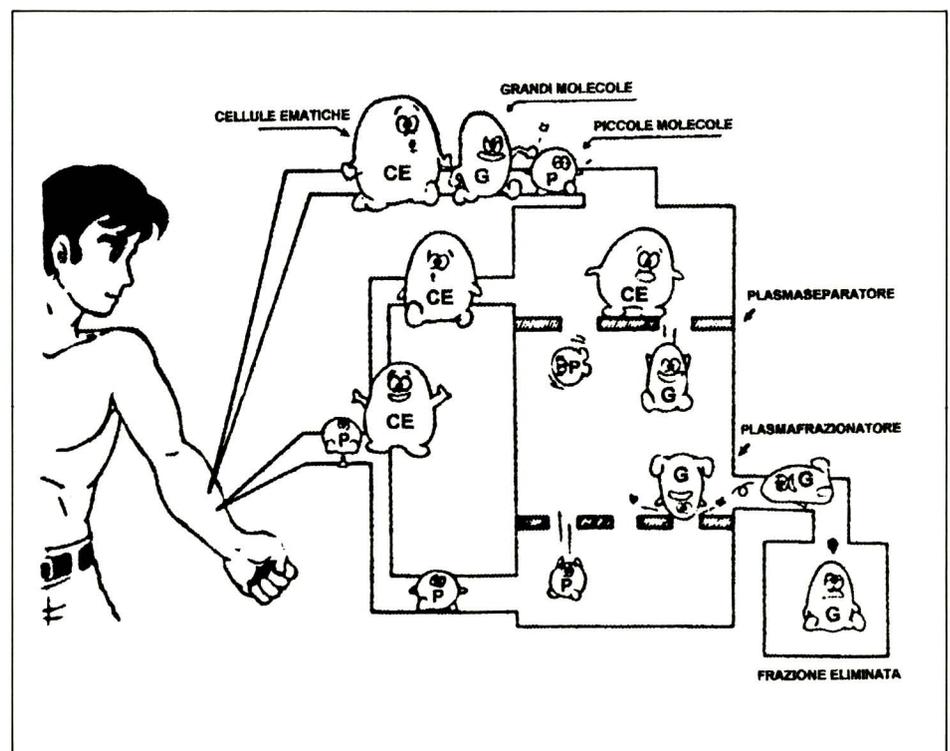


Fig. 1 - Principio della doppia filtrazione.

condo filtro, plasmafrazionatore, a più bassa permeabilità, permette di separare la componente macromolecolare dalle altre frazioni plasmatiche. La metodica prevede in un sistema di circolazione extracorporea, simile a quello utilizzato per la dialisi, due filtri “on line” che svolgono due diverse funzioni: la filtrazione del sangue per produrre il plasma e la filtrazione del plasma per rimuovere le componenti patologiche e restituire l’acqua plasmatica e tutte le altre componenti (Fig. 1). I filtri per plasmaseparazione hanno una struttura a fibre capillari e sono più frequentemente realizzati con membrane di diacetato di cellulosa, polipropilene e cloruro di polivinile. Le caratteristiche delle diverse membrane variano per la dimensione dei pori, la superficie e lo spessore, ma tutte se correttamente utilizzate hanno un’ottima

permeabilità alle proteine (Tab. I). Per il frazionamento plasmatico sono disponibili diversi filtri con membrane a permeabilità diversa per poter essere utilizzati nelle varie condizioni cliniche a seconda delle dimensioni delle molecole che vogliamo rimuovere (Tab. II). Questi filtri, detti secondari, permettono il passaggio delle componenti a basso e medio peso molecolare che vengono recuperate e rinviate al paziente. Le componenti macromolecolari invece vengono trattenute dai capillari e possono essere rimosse dal circuito mediante due diversi artifici tecnici: **a)** sistema in single pass con, o senza, ricircolo; **b)** sistema a “fondo cieco” (dead-end). Nella metodica “single pass” (Fig. 2) la quota di plasma che non attraversa la membrana viene fatta ricircolare attraverso il filtro in modo da aumentarne la concen-

trazione nel circuito. Ciò provocherà un aumento della pressione di transmembrana che, raggiunto un valore limite, predisposto, (normalmente 200-250 mmHg) determinerà l’apertura temporanea di una elettropinza che automaticamente regola lo svuotamento del circuito di ricircolo riavanzando così la pressione al suo interno. Questa operazione di scarico si ripeterà, durante il trattamento, ogni qual volta si raggiunga il livello “soglia” della pressione di transmembrana e sarà dunque condizionata dalla concentrazione dei soluti che dobbiamo rimuovere dal plasma. Nella metodica a “fondo cieco”, durante il trattamento, la via di uscita del filtro secondario viene mantenuta chiusa, per cui la quota di plasma che non supera la membrana rimane intrappolata all’interno dei capillari. Quando si raggiun-

**TAB. I - CARATTERISTICHE DEI PRINCIPALI FILTRI PER SEPARAZIONE PLASMATICA** (da Cambi, Trattato italiano di dialisi)

Ditta e Filtro	Membrana	Diametro pori (μ)	Superficie (m <sup>2</sup> )	Diametro capillari (μ)	Spessore membrana (μ)
Asahi Plasmaflo AP-05H	Diacetato di cellulosa	0.2	0.5	330	75
Fresenius Plasmaflux P1	Polipropilene	0.5	0.25	330	150
Fresenius Plasmaflux P2	Polipropilene	0.5	0.5	330	150
Gambro Plasmafilter	Polipropilene	0.5	0.4	330	90
Kaneka Sulflux FS-05	Polisulfone	0.2	0.5	340	50
Kuraray PVA-SA	Polivinilalcol	0.4	0.6	330	125
Organon Curesis	Polipropilene	0.6	0.12	330	150
Sorin Plasmex PF 20	Polipropilene	0.5	0.2	320	150
Toray Plasmex PS-05H	Polimetilmetacrilato	0.5	0.5	300	90

**TAB. II - CARATTERISTICHE DEI PRINCIPALI FILTRI PER SEPARAZIONE A CASCATA** (da Cambi, Trattato italiano di dialisi)

Ditta	Filtro	Membrana	Superficie (m <sup>2</sup> )	Diametro capillari (μ)	Spessore membrana (μ)
Asahi	Cascadeflo AC-1760	Diacetato di cellulosa	1.7	220	80
Dideco	Albusave	Diacetato di cellulosa	0.8	350	80
Kuraray	Eval 2A	Etilene VinilAlcol	1	215	50
	Eval 4A	Etilene VinilAlcol	1	215	50
Toray	Plasmex QS-12-50	Polimetilmetacrilato	1.2	310	85
	Plasmex QS-12-70	Polimetilmetacrilato	1.2	310	85

## PLASMAFILTRAZIONE A CASCATA

- 1 Pompa eparina
- 2 Salvafistola
- 3 Pompa sangue
- 4 Pressione prefiltra
- 5 Pressione di ultrafiltrazione
- 6 Plasmafiltro
- 7 Pressione venosa
- 8 Sensore di livello
- 9 Rivelatore d'aria
- 10 Elettropinza
- 11 Pompa plasma
- 12 Display volume scambiato
- 13 Riscaldatore
- 14 Filtro «Cascata»
- 15 Pressione di ricircolo
- 16 Pompa di ricircolo
- 17 Elettropinza di scarico
- 18 Sacca di raccolta

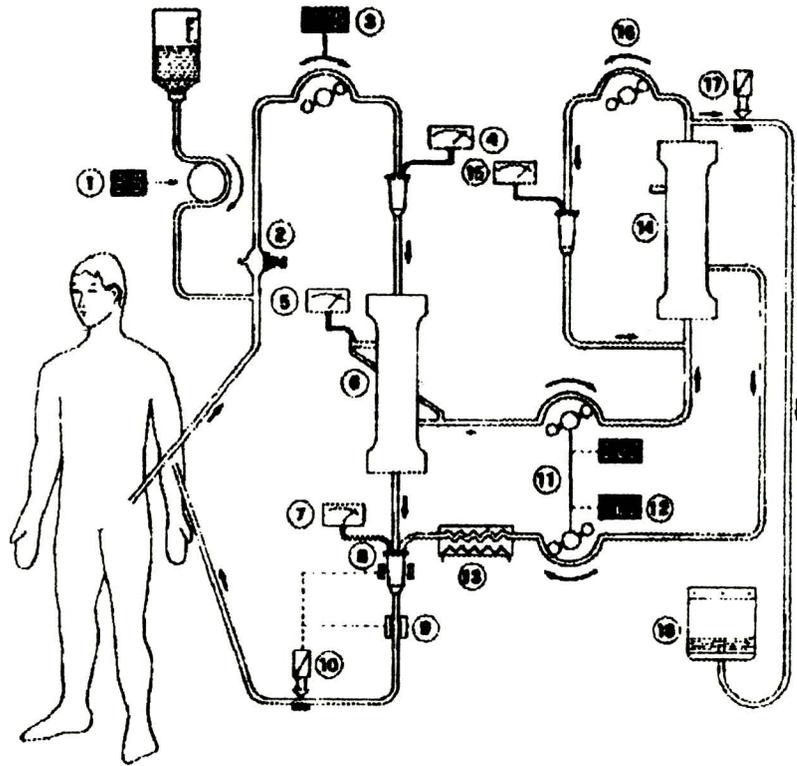


Fig. 2 - Schema di filtrazione a cascata in "single pass" con ricircolo.

gono elevati valori di transmembrana si interrompe l'ingresso del plasma, si apre lo scarico venoso del filtro e si procede ad un lavaggio controcorrente per allontanare le macromolecole stipate nei capillari. Anche in questo caso l'operazione di lavaggio si ripeterà più volte, durante il trattamento, per poter riequilibrare i valori pressori all'interno del sistema filtrante.

I limiti delle due diverse tecniche sono rappresentati, nella prima dalla maggiore perdita di albumina ed IgG come conseguenza dell'aumento della loro concentrazione nel plasma che ricircola; nella seconda dalla frequenza con cui devono essere effettuati i lavaggi in quanto, con questo sistema, i valori di transmembrana salgono rapidamente. Il limite della "filtrazione a cascata" è rappresentato dalla ancora scarsa selettività delle membrane disponibili che non permettono di rimuovere sostanze di peso molecolare non troppo diverso

dall'albumina. L'impiego di questa tecnica aferetica è dunque riservato alle patologie che comportano una abnorme concentrazione nel letto ematico di componenti ad elevato peso molecolare: sindromi da iperviscosità (macroglobulinemia di Waldenstrom, mieloma ecc.), crioglobulinemie, ipercolesterolemie, ecc.

Nella nostra esperienza, maturata su tutte le metodiche di aferesi oggi in uso (plasmaferesi, emoperfusione, plasma filtrazione e plasma perfusione con i vari tipi di materiali adsorbenti) abbiamo trattato con filtrazione a cascata pazienti affetti da varie patologie.

1) *Crioglobulinemia mista essenziale*: 5 casi (4 donne e 1 uomo di età compresa tra 53-66 anni). Tutti i pazienti presentavano caratteristiche sierologiche comuni: criocrito elevato, presenza di immunocomplessi circolanti, presenza di anticorpi anti HBAg o HCAg. Il profilo

clinico era, in ogni caso, caratterizzato da: vasculite, porpora, ulcere perimalleolari, neuropatia periferica, artralgie; 2 pazienti presentavano insufficienza renale di media gravità, 2 pazienti presentavano epatopatia in fase attiva. L'impostazione terapeutica è stata molto simile in tutti i casi; 4-6 sedute di filtrazione a cascata effettuate a giorni alterni con trattamento di almeno 1 volume plasmatico; terapia farmacologica con ciclofosfamide o cortisone, in 2 casi (epatopatici) interferone. I risultati sono sempre stati soddisfacenti: rapido controllo delle manifestazioni sistemiche, della neuropatia periferica e della funzione renale laddove era compromessa.

2) *Sindrome da iperviscosità*: 1 caso, donna, anni 74. Paziente affetta da plasmocitoma IgG in fase avanzata con compromissione cronica della funzione renale. Presenza di iperprotidemia, iperglobulinemia, crioglobulinemia e so-

stanza amiloide responsabili di un marcato incremento della viscosità ematica. Trattata con plasma-filtrazione a cascata, a cadenza settimanale per 1 mese, e ripristinata la normale viscosità del torrente ematico, veniva sottoposta, in fase di mantenimento, ad 1 seduta di aferesi ogni mese per i successivi due anni. Si otteneva in tal modo un miglioramento della sintomatologia clinica legata alla iperviscosità plasmatica ed una profilassi contro le complicanze vascolari ed ematologiche.

3) *Ipercolesterolemia*: 1 caso, uomo, anni 47. Paziente uremico in trattamento emodialitico ed affetto da ipercolesterolemia resistente a terapia dietetica e farmacologica. Trattato inizialmente con 2 sedute settimanali fino al ripristino dei valori ematochimici entro i limiti fisiologici, veniva successivamente sottoposto ad aferesi a cadenza quindicinale a titolo di mantenimento. Dopo circa un anno le sedute di aferesi venivano interrotte in seguito alla normalizzazione dell'assetto lipidico progressivamente instaurata si dopo trapianto di rene.

Nella nostra casistica la plasma filtrazione a cascata si è sempre dimostrata efficace, di facile conduzione e priva di effetti collaterali di rilievo.

### **Metodica di trattamento:**

Plasma da trattare - 1 volume plasmatico teorico

Velocità pompa sangue - 80/100 ml/min

Velocità pompa plasma - 20/30 ml/min

Eparina - 5000 UI.

Alla luce della nostra esperienza si ritiene che sia difficile standardizzare un protocollo terapeutico per numero di sedute e loro cadenza in quanto le varie patologie presentano caratteristiche clinico-laboratoristiche diverse. Anche nell'ambito della stessa patologia spesso le condizioni non sono sovrapponibili e la risposta alla terapia farmacologica associata non è uniformemente prevedibile. Certo è che, essendo questo un presidio terapeutico cui si ricorre in condizioni di seria compromissione clinica, a nostro avviso, almeno 4 sedute condotte in successione ravvicinata devono essere eseguite nella fase iniziale. La progressione terapeutica, a breve e lungo termine, sarà poi valutata di caso in caso in

funzione dei dati di laboratorio, della risposta clinica al trattamento aferetico e della risposta alla terapia farmacologica associata.

In conclusione riteniamo di poter affermare che la plasma-filtrazione a cascata rappresenta, tra le tecniche aferetiche selettive oggi in uso, una metodica dotata di buona efficacia, priva di rischi, di semplice gestione e gravata da costi contenuti.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1 Busnach G, Minetti L, et al. Different cascade filtration operating modalities in clinical use. *Int J Artif Organs* 1988; 11: 493-6.
- 2 Splendiani G, Passalacqua S. Plasmaferesi e plasmaperfusione. *Aula Medica*, 1989; 1: 11-8.
- 3 Splendiani G, Costanzi S, Sturmiolo A, De Meo F, Passalacqua S. Plasmaperfusione con sorbenti. *Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche* 1989; 3: 125-9.
- 4 Frascà GM, Vangelista A, Bonomini V. Plasmaferesi Terapeutica. *Trattato Italiano di Dialisi* 1990; 2: 1-16.
- 5 Koga N, Iwata Y. Pathological and angiographic regression of coronary atherosclerosis by LDL-apheresis in a patient with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1991; 90: 9-21.
- 6 Splendiani G, Passalacqua S, et al. Semiselective immunoadsorption treatment in myasthenia gravis. *Biomat Art Cells e Immob Biotech* 1992; 5: 1145-51.