

## AFERESI IN ETÀ PEDIATRICA: PROCEDURE E OUTCOME

**Albina Tummolo, Vincenzo Colella, Rosa Bellantuono, Mario Giordano, Giovanni Messina, Flora Puteo, Palma Sorino, Tommaso De Palo**

U.O. Nefrologia e Dialisi Pediatrica, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

### Apheresis in children: procedures and outcome

*Apheresis procedures are used in children to treat an increasing number of conditions by removing different types of substances from the bloodstream. In a previous study we evaluated the first results of our experience in children, emphasizing the solutions adopted to overcome technical difficulties and to adapt adult apheresis procedures to a pediatric population.*

*The aim of the present study is to present data on a larger number of patients in whom apheresis was the main treatment. Ninety-three children (50 m, 43 f) affected by renal and/or extrarenal diseases were included. They were treated with LDL apheresis, protein A immunoadsorption, or plasma exchange. Our therapeutic protocol was the same as described in the previous study.*

*Renal diseases and immunological disorders remained the most common conditions requiring this therapeutic approach. However, hemolytic uremic syndrome (HUS) was no longer the most frequent renal condition to be treated, as apheresis is currently the first treatment option only in cases of atypical HUS. In this series we also treated small children, showing that low weight should no longer be considered a contraindication to apheresis procedures.*

*The low rate of complications and the overall satisfactory clinical results with increasingly advanced technical procedures make a wider use of apheresis in children realistic in the years to come.*

Conflict of interest: None

Financial support: The authors have received no financial support for this study or for the preparation of this article.

### KEY WORDS:

Apheresis,  
Immunoabsorption,  
LDL-apheresis,  
Plasma exchange,  
Haemolytic-uremic syndrome

### PAROLE CHIAVE:

Aferesi,  
Immunossorbimento,  
LDL-aferesi,  
Plasma Exchange,  
Sindrome emolitico-uremica

### Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Albina Tummolo  
Unità Operativa di Nefrologia e  
Dialisi pediatrica  
Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII  
Via Amendola 207  
70127 Bari  
e-mail: albinatummolo@yahoo.it

## INTRODUZIONE

La Plasmaferesi (PF) è una metodica depurativa extracorporea, utilizzata ampiamente nell'adulto, ma con valide indicazioni anche in ambito pediatrico.

Tuttavia, le notevoli difficoltà tecniche e le controverse indicazioni cliniche limitano ancora notevolmente l'utilizzo di questa terapia in età pediatrica.

Il compito del nefrologo pediatra è quello di cercare di realizzare anche nel bambino le metodiche dialitiche e aferetiche che l'innovazione tecnologica mette a disposizione del paziente adulto (1, 2), tenendo, tuttavia, conto della necessità di adeguare una serie di parametri e di apparecchiature all'utilizzo in età pediatrica.

## PROBLEMATICHE TECNICHE E LIMITAZIONI CLINICHE

### Priming

È fondamentale sottolineare che una sottrazione in extracorporea di un volume ematico, superiore al 10% del volume ematico del bambino, può creare notevoli squilibri emodinamici, che possono sia limitare il prosieguo della seduta dialitica sia compromettere l'integrità fisica del piccolo paziente.

Pertanto, è indispensabile ridurre il priming nel bambino per non incorrere in complicanze emodinamiche. Nel nostro centro, abbiamo risolto questa problematica miniaturizzando il circuito extracorporeo, utilizzando: linee Nipiologiche con

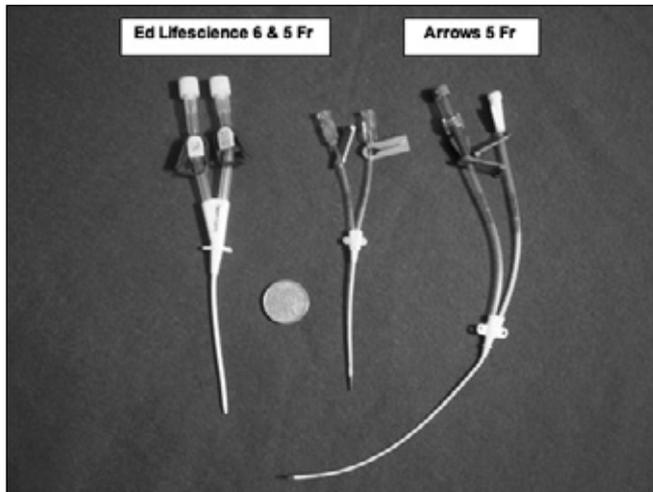


Fig. 1 - Cateteri venosi centrali.

un *priming* <30 mL (Hospal) e filtri pediatrici con una superficie di 0.2 mq e *priming* di 20 mL. Utile, inoltre, è il riempimento del circuito extracorporeo con soluzioni varie quali: soluzione fisiologica, soluzione di Ringer lattato + albumina al 5-6 %, plasma e/o sangue.

È, infine, fondamentale ricordare che, a differenza dell'adulto, è opportuno non iniziare mai la seduta con il salasso.

### Accesso vascolare

È il grande limite dell'uso routinario di tali metodiche nel bambino. Purtroppo, i vasi del braccio sono utilizzabili solo nel bambino più grande, mentre, negli altri casi, è indispensabile incannulare i grossi vasi venosi centrali. Nel nostro centro, a differenza di quanto riportato dalla letteratura, preferiamo incannulare la vena femorale con specifici tipi di catetere (Fig. 1):

- Catetere bilume da 6.5 Fr, lunghezza 7-12 cm (Gambro-Hospal)
- Catetere bilume da 5 Fr, lunghezza 7-13 cm (Ed. Lifescients e Arrows)

### Monitor e filtri dedicati

Per molti anni, poiché non erano disponibili *monitor* per il *Plasma Exchange* (PE) dedicati all'età pediatrica, si è dovuto ricorrere a soluzioni "artigianali". In particolare, è stato necessario adattare all'uso pediatrico il *monitor* per *Paired Filtration Dialysis* (PFD) (Sorin Italia).

Tale apparecchiatura disponeva di un preciso e costante sistema di ultrafiltrazione/infusione valido



Fig. 2 - Colonne per LDL-afèresi pediatrica.

anche per volumi bassissimi (UF <5 mL/m'). Attualmente sono disponibili in commercio *monitor* e filtri dedicati al bambino, non solo per il PE, ma anche per le terapie aferetiche selettive: LDL-afèresi e Immunoassorbimento su proteina A.

Il *Monitor Prisma* (Hospal) è attualmente il *monitor* principalmente utilizzato per il PE. Provvisto di un Filtro da 0.2 mq e di linee miniaturizzate, per un *priming* complessivo di 50/60 mL, rappresenta la soluzione tecnologicamente più valida per il trattamento plasmateretico e per la CRRT anche nel bambino molto piccolo.

Il *Monitor Life 18* (Miltenyi) è normalmente utilizzato per la LDL-afèresi nel bambino. Esso è provvisto di uno specifico *kit* pediatrico formato da 2 colonne in parallelo piene di una soluzione di 100 mL di sefariosio, contenente anticorpi anti-LDL.

Il *monitor* è provvisto anche di un kit per PE e di uno per Immunoassorbimento di IgG. I due *kit* sono validissimi anche per l'età pediatrica (Fig. 2).

Il *Monitor* per Immunoassorbimento su Proteina A, specifico per la rimozione di IgG, fornito dalla Ditta Fresenius (*Monitor Citem 10 + Exorim*) è provvisto di un *kit* pediatrico formato da 2 colonne (60 mL) in colonne di proteina A legante selettivamente immunoglobuline IgG (Fig. 3).

### Protocolli terapeutici

Poiché in letteratura non vi sono Linee Guida sui protocolli da utilizzare nel bambino, riportiamo quelli

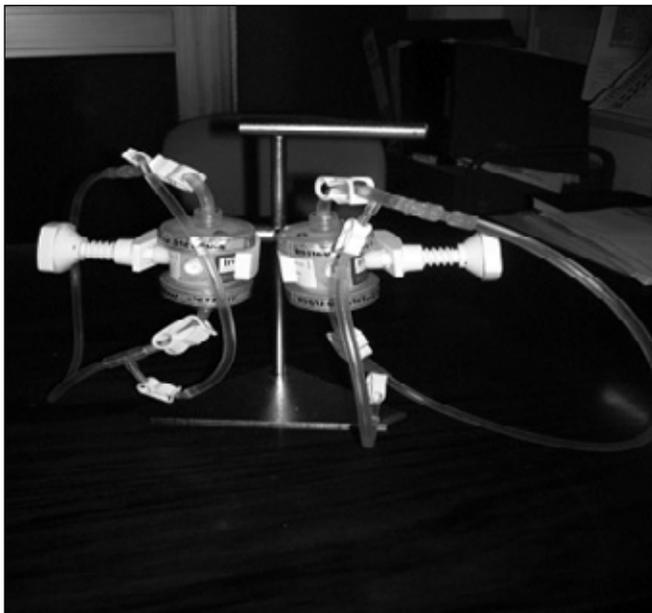


Fig. 3 - Colonne per Immunoassorbimento.

da noi normalmente utilizzati nel nostro centro (Tabb. I-III).

Attualmente, le indicazioni cliniche e la reale efficacia della terapia aferetica sono ancora controverse. L'American Society for Apheresis ha elaborato una classificazione delle malattie che trarrebbero beneficio dal trattamento plasmaterico, definendo quattro gruppi sulla base del grado di risposta allo stesso trattamento.

Tuttavia, permangono diverse problematiche ancora insolte, specialmente in ambito pediatrico.

## MATERIALI E METODI

Dal 1982 al 2010, 93 bambini (51 M, 42 F) sono stati trattati con tecniche aferetiche per malattie renali e/o extrarenali. L'età media al momento del trattamento era di  $4.9 \pm 8.4$  anni (range 3 mesi-18 anni) e il peso medio era di  $19.7 \pm 12.8$  kg (range 5-52 kg).

Ottantaquattro pazienti sono stati trattati con PE, 3 con LDL-afesi e 6 con Immunoassorbimento su proteina A.

La Tabella IV mostra i pazienti raggruppati secondo la patologia di origine.

Si evidenzia come la SEU (sindrome emolitico-uremica) rappresenti la patologia più frequentemente trattata. Attualmente, però, il PE viene riservato solo a casi di SEU atipica, normalmente dovuti a deficit di fattori della cascata complementare (Fattore H I MCP) e a deficit dell'ADAMS 13.

## RISULTATI

L'applicazione in età pediatrica delle tecniche aferetiche ha comportato un effetto depurativo soddisfacente e non ha determinato in nessun caso effetti avversi significativi.

La SEU è stata la patologia più frequentemente trattata con tecniche aferetiche (Tab. V). Abbiamo ottenuto buoni risultati anche nel trattamento delle vasculiti e nella glomerulosclerosi focale in reni trapiantati e un rapido miglioramento in bambini affetti da sindrome di Guillaine-Barré. Le complicanze sono state rare e in nessun caso sono state evidenziate infezioni virali.

La Tabella V riporta l'outcome dei pazienti trattati con tecniche aferetiche per SEU.

Ci preme evidenziare, inoltre, gli ottimi risultati ottenuti con l'Immunoassorbimento su proteina A nel trattamento cronico della "sclerosi focale sia su rene nativo che su rene trapiantato" (3-6).

### TABELLA I - PROTOCOLLO PLASMA-EXCHANGE

Monitor:	Prisma (Hospal)
Plasmafiltro:	Superficie 0.2 mq, Priming 20-30 mL
Flusso Sangue:	10-100 mL/m'
Ultrafiltrazione:	5-20 mL/m'
Eparina:	10-20 UI/Kg/ora
Tempo di Trattamento:	75-90 m'
Plasma Rimosso:	1-1.5 volume plasmatico/seduta
Liquidi di Sostituzione:	Plasma fresco congelato o Soluzione 6% di albumina e Ringer Lattato
Frequenza Trattamento:	3 sedute nella 1ª settimana, 2 nella 2ª, 1 nella 3ª

### TABELLA II - PROTOCOLLO LDL-AFERESI

#### LDL-AFERESI:

Life 18 ditta Miltenyi

- Colonne 100 mL in Sefarosis
- Frequenza: 7-10 giorni
- Plasma rimosso: 1-2 volumi/seduta
- Eparina: 10-20 UI/Kg/ora

### TABELLA III - PROTOCOLLO DI IMMUNOASSORBIMENTO

Immunoassorbimento su Proteina A:

- Exorim ditta Fresenius
- Colonne da 60 mL di Proteina A
- Frequenza: 21-28 giorni
- Plasma rimosso: 1-2 volumi/seduta
- Eparina: 10-20 UI/Kg/ora

**TABELLA IV - INDICAZIONI ALLA TERAPIA AFERETICA**

Patologie di base	N. casi
<b>1) Sindrome Emolitico Uremica (SEU):</b>	<b>31</b>
<b>2) Malattie Renali:</b>	<b>7</b>
Ø 1 Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva (GNRP)	
Ø 3 Glomerulosclerosi Focale (GSF)	
Ø 3 Glomerulosclerosi Focale su Rene Trapiantato	
<b>3) Vasculiti:</b>	<b>5</b>
Ø 2 Panarterite Nodosa (p anca +)	
Ø 2 Vasculite Cerebrale in GNA	
Ø 1 Schonlein-Henoch	
<b>4) Lupus Eritematoso Sistemico (LES):</b>	<b>3</b>
<b>5) Ematologiche:</b>	<b>2</b>
Ø 2 Anemia Emolitica Autoimmune	
<b>6) Malattie Neurologiche</b>	<b>25</b>
Ø 14 Sindrome di Guillain-Barré (SGB)	
Ø 5 Encefalopatia Disseminata Acuta (ADEM)	
Ø 2 Epilessia Parziale Continua (EPC)	
Ø 3 Mieliti (Mlt)	
Ø 1 Miastenia Grave (MG)	
<b>7) Insufficienza Epatica Acuta (IEA):</b>	<b>14</b>
Ø 8 Epatite HBV	
Ø 5 Epatite non-A, non-B	
Ø 1 Iperbilirubinemia HIV	
<b>8) Malattie Metaboliche e Miscellanea:</b>	<b>4</b>
Ø 1 Ipercolesterolemia Familiare Omozigote (ICFO)	
Ø 1 Ipertrigliceridemia Grave in glicogenosi Tipo 1A	
Ø 1 Tirosinemia Tipo I (Tir) 1 Intossicazione Metotrexate	
<b>9) Sepsi</b>	<b>2</b>

**TABELLA V - OUTCOME PAZIENTI CON SEU**

Outcome	N. casi
Guarigioni:	21
IRC:	4
Dialisi:	4
Exitus:	1
Terapia con eculizumab:	1

Attualmente, abbiamo tre giovani pazienti con funzionalità conservata in trattamento cronico (1 seduta/28 giorni) con Immunoassorbimento su Proteina A.

È stata, inoltre, ottenuta la remissione completa in un bambino di soli 18 mesi affetto da sclerosi focale su rene nativo, trattato con LDL-afèresi. Il possibile razionale sta nella drastica riduzione della grave dislipidemia (colesterolemia totale >800 mg%), che ha verosimilmente reso efficaci i farmaci

immunosoppressori.

Buoni risultati sono stati ottenuti nei due casi di sepsi, associando il PE alla CVVHD e al Toramixin.

## CONCLUSIONI

Il trattamento aferetico rappresenta attualmente, anche in ambito pediatrico, un'opportunità terapeutica importante.

Anche nel bambino, come nell'adulto, le indicazioni sono molteplici anche se non validate da studi comparati.

Questi dati dimostrano che è possibile utilizzare queste procedure anche in soggetti in età pediatrica, sebbene ulteriori studi siano necessari per approfondire le indicazioni cliniche e per migliorare l'adattabilità al bambino di tali metodiche.

## RIASSUNTO

*Le procedure aferetiche sono utilizzate in età pediatrica per il trattamento di un numero sempre crescente di patologie.*

*In un precedente studio del nostro gruppo, abbiamo valutato i primi risultati della nostra esperienza sull'afèresi pediatrica, sottolineando in particolare le soluzioni tecniche adottate per adattare alla popolazione pediatrica, le procedure aferetiche realizzate per l'adulto.*

*Lo scopo del presente studio è quello di presentare dati su un maggior numero di pazienti, in cui questa procedura ha rappresentato la principale opzione terapeutica. Novantatre bambini (50 m, 43 f), affetti da patologie renali e/o extra-renali, sono stati inclusi nello studio. Essi sono stati trattati con LDL-afèresi (LDL-A), Immunoassorbimento su proteina A (IAPA) o Plasmafèresi (PF). Il nostro protocollo terapeutico è stato simile a quello già descritto nello studio precedente.*

*I risultati attuali evidenziano come la SEU non sia più la patologia più frequentemente trattata nel bambino, in quanto l'afèresi rappresenta la soluzione terapeutica di scelta solo in casi di SEU atipiche (deficit fattore H, I e MCP della cascata complementare). Dai nostri dati si evince come le patologie renali e i disordini immunologici rimangano, anche in ambito pediatrico, le patologie che più frequentemente richiedono questo approccio terapeutico, e si conferma che il basso peso non rappresenta, nella nostra esperienza, un limite al trattamento con procedure aferetiche.*

*La bassa incidenza di complicanze e risultati clinici soddisfacenti, rendono realistico un uso sempre più ampio di queste procedure anche in età pediatrica.*

#### DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

#### CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori non hanno ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo e per lo svolgimento dello studio.

---

#### BIBLIOGRAFIA

1. De Palo T, Giordano M, Bellantuono R, et al. Therapeutic apheresis in children: experience in a pediatric dialysis center. *Int J Artif Organs* 2000; 23 (12): 834-9.
2. Stefanutti C, Lanti A, Di Giacomo S, et al. Therapeutic apheresis in low weight patients: technical feasibility, tolerance, compliance, and risks. *Transfus Apher Sci* 2004; 31 (1): 3-10.
3. Witt V, Stegmayr B, Ptak J, et al. World apheresis registry data from 2003 to 2007, the pediatric and adolescent side of the registry. *Transfus Apher Sci* 2008; 39 (3): 255-60.
4. Palcoux JB, Atassi-Dumont M, Lefevre P, et al. Low-density lipoprotein apheresis in children with familial hypercholesterolemia: follow-up to 21 years. *Ther Apher Dial* 2008; 12 (3): 195-201.
5. Sulowicz W, Stompór T. LDL-apheresis and immunoadsorption: novel methods in the treatment of renal diseases refractory to conventional therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 5): v59-62.
6. Moriconi L, Passalacqua S, Pretagostini R, et al. Apheresis in primary focal segmental glomerulosclerosis of native and transplanted kidneys: a therapeutic protocol. *J Nephrol* 2000; 13 (5): 347-51.