

## LDL AFERESI NELLA IPERCOLESTEROLEMIA AUTOSOMICA RECESSIVA (ARH)

**Piergiorgio Pala<sup>1</sup>, Giacomina Loriga<sup>1</sup>, Antonio Carassino<sup>1</sup>, Milco Ciccicarese<sup>1</sup>, Lucia Ulgheri<sup>2</sup>, Antonella Farina<sup>1</sup>, Franco Re<sup>1</sup>, Maria Cossu<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Struttura Complessa di Nefrologia Dialisi e Trapianto, Ospedale "SS. Annunziata", Sassari

<sup>2</sup>Istituto di Genetica, Università degli Studi di Sassari, Sassari

### INTRODUZIONE

È nota la stretta correlazione tra ipercolesterolemia ed elevato rischio cardiovascolare con ridotta aspettativa di vita dei pazienti che ne sono affetti. Tale fenomeno si rende ancora più evidente nei pazienti con ipercolesterolemia a carattere ereditario, nei quali i livelli di colesterolo totale e LDL raggiungono 5-6 volte la norma. Se non adeguatamente trattati, in questi pazienti è prematura la comparsa di eventi cardiovascolari che insorgono già nelle prime decadi di vita (1).

Tra le forme familiari di ipercolesterolemia monogenica, la più nota e frequente è la Familial Hypercolesterolemia (FH), malattia a trasmissione autosomica dominante che assume la più grave manifestazione fenotipica nella forma omozigote, con colesterolemia anche superiore a 1000 mg/dL, manifestandosi anche nella forma eterozigote con una frequenza di 1:500 individui e valori di colesterolo LDL circa 3-4 volte la norma. La FH comporta un incremento del rischio cardiovascolare da 4 a 10 volte rispetto alla popolazione generale e rappresenta un'indicazione primaria alla terapia con aferesi selettivamente rivolta alla rimozione delle LDL dal circolo sanguigno.

La Autosomal Recessive Hypercolesterolemia (ARH) è, invece, una patologia rara nel mondo. Ha un'incidenza di 1:1000000 nella forma omozigote o doppia eterozigote, le uniche a essere clinicamente evidenti, essendo la malattia trasmessa con modalità autosomica recessiva. Fenotipicamente, è molto simile alla FH, pur essendo genotipicamente differente e presentandosi con una modalità di trasmissione propria. Osservata per la prima volta negli anni '90, è causata dalla mutazione di un adaptor protein del recettore delle LDL (ARH), la cui alterazione impedisce l'internalizzazione dei recettori nel fegato e, quindi, la clearance delle LDL dal circolo. È rarissima nei Paesi occidentali ma non nel bacino del mediterraneo, dove la frequenza di omozigoti o eterozigoti composti è molto più elevata (2). Dei 50 casi descritti nel mondo, la maggioranza è nativa della

Sardegna, dove l'incidenza della malattia è di 1:140 individui eterozigoti e 1:38000 omozigoti, ovvero affetti dalla malattia. Questo probabilmente a causa di un effetto fondatore e della più probabile consanguineità (3).

La colesterolemia è intermedia tra la FH omozigote ed eterozigote ed è variabile in un ampio range di 400-1000 mg/dL con colesterolo LDL tra 330 e 850 mg/dL. I trigliceridi sono nella norma e, in un terzo dei casi, sono presenti bassi valori di colesterolo HDL. La xantomatosi tendinea e cutanea è invadente e più precoce rispetto alla FH, con xantomi ingombranti già dalla prima infanzia, xantelasma e arco corneale. La malattia ateromasica è, invece, più tardiva, le lesioni valvolari sono meno comuni e la patologia coronarica è spesso presente (4). Il disordine è pienamente recessivo; la maggioranza dei parenti dei pazienti affetti non presenta ipercolesterolemia.

### MATERIALI E METODI

I dati sull'utilizzo della LDL-aferesi (LDLa) nella ARH si limitano all'osservazione di casi singoli, vista la rarità della malattia nel mondo. La popolazione sarda è la maggiore fonte di informazioni riguardo ai benefici ottenibili e ai potenziali rischi della metodica. Per tale motivo, abbiamo deciso di analizzare l'andamento nel tempo della piccola casistica di pazienti trattati presso la nostra Struttura. Si tratta di 6 soggetti sottoposti a LDLa con metodica destrano solfato a cadenza bimensile, effettuata tramite vasi nativi. I pazienti presentavano alla diagnosi un'età media di 8 anni e valori di colesterolemia tra 500 e 800 mg/dL. Tutti sono stati sottoposti alla valutazione genetica e all'analisi del DNA per la ricerca della mutazione.

Nel campione esaminato, abbiamo osservato, per un periodo di follow-up medio di 10 anni, le variazioni del colesterolo totale, LDL e HDL pre e post-trattamento aferetico, nonché le stesse variazioni dopo l'introduzione in terapia di una statina, mediamente dopo 4

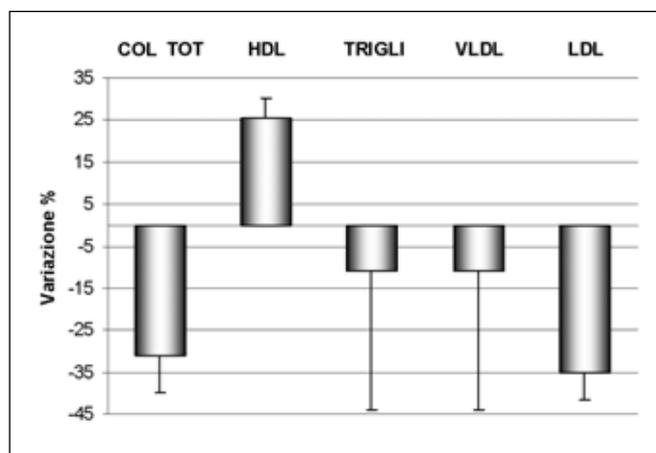


Fig. 1 - Variazione percentuale dei valori pre-trattamento dei parametri lipidici dopo l'introduzione della Statina rispetto alla sola terapia con LDLa.

anni di trattamento con sola LDLa e in concomitanza con il raggiungimento di 11 anni di età o del menarca nelle giovani pazienti. I dati sono riportati come media $\pm$ DS delle misurazioni dei singoli trattamenti nel periodo. Abbiamo, inoltre, stimato la variazione percentuale (dati riportati come media $\pm$ DS) dei diversi parametri lipidici dopo l'associazione della terapia con statina, rispetto alla sola terapia aferetica.

## RISULTATI

Come mostra la Tabella I, l'utilizzo della LDLa otteneva da sola una riduzione media della colesterolemia totale del 65% e una riduzione ancora superiore della colesterolemia LDL, pari a circa il 70%. I livelli di colesterolemia LDL ottenuti post-trattamento non erano ottimali ( $130.9\pm 19$  mg/dL), con valori basali medi superiori ai 400 mg/dL. Anche i livelli di colesterolo HDL e trigliceridi erano influenzati dalla metodica, con una modesta riduzione dell'HDL e con trigliceridi inferiori

di circa il 75%.

L'introduzione della statina in terapia modificava sostanzialmente sia i livelli basali dei parametri lipidici che quelli ottenuti dopo. I valori basali erano di media inferiori del 30% per quanto riguarda la colesterolemia totale, del 35% per la colesterolemia LDL e incrementati del 25% per la colesterolemia HDL (Fig. 1). Allo stesso modo, anche i risultati post-seduta erano notevolmente migliori, con valori medi di colesterolemia LDL di  $89.3\pm 4$  mg/dL. La colesterolemia HDL e i trigliceridi mostravano variazioni sovrapponibili a quelle osservate prima dell'introduzione della statina.

Per quanto riguarda le reazioni avverse, in nessun caso è stato necessario interrompere il piano terapeutico impostato e solo 3 pazienti hanno presentato lievi reazioni cutanee facilmente controllabili. Nei 10 anni di follow-up, in un unico paziente sono stati riscontrati segni di moderata gravità di malattia vascolare (ateromatosi carotidea bilaterale). In 3 casi si è evidenziata esclusivamente la presenza di un ispessimento carotideo medio-intimale e in un paziente si è osservata una moderata insufficienza mitralica. Nessun paziente ha presentato eventi cardiovascolari maggiori nel corso del periodo di osservazione.

## DISCUSSIONE

I dati esposti rispecchiano la non ottimale capacità della sola metodica aferetica di ottenere un adeguato pattern lipidico nei pazienti affetti da ARH. Tale considerazione fa particolare riferimento alla colesterolemia LDL, che subisce una notevole ma non sufficiente riduzione rispetto ai valori basali, così come la colesterolemia HDL, che mostra già bassi livelli pre-trattamento e viene, seppure in minima parte, negativamente influenzata dalla metodica aferetica. L'introduzione della statina fornisce un valido aiuto, modificando positivamente il profilo lipidico pre-trattamento, sia in termini di riduzione della colesterolemia totale e LDL,

TABELLA I - VARIAZIONE DEL PROFILO LIPIDICO DURANTE LDLA E DOPO L'AGGIUNTA DELLA STATINA

		LDLa		LDLa + Statina	
		PRE	POST	PRE	POST
Colesterolo tot.	mg/dL	495.4 $\pm$ 99	177.1 $\pm$ 24	336.1 $\pm$ 40	139.4 $\pm$ 10
LDL	mg/dL	415.1 $\pm$ 79	130.9 $\pm$ 19	265.3 $\pm$ 29	89.3 $\pm$ 4
HDL	mg/dL	39.1 $\pm$ 7	36.3 $\pm$ 7	48.8 $\pm$ 7	41.7 $\pm$ 7
VLDL	mg/dL	29.3 $\pm$ 19	7.1 $\pm$ 2	21.9 $\pm$ 7	8.4 $\pm$ 3
Trigliceridi	mg/dL	146.5 $\pm$ 97	35.6 $\pm$ 10	109.5 $\pm$ 36	42.1 $\pm$ 15

Media  $\pm$  DS di tutti i trattamenti effettuati (follow-up medio 10.8 anni).

sia in termini di incremento delle lipoproteine antiaterogene. A questo consegue un'ottimizzazione dei parametri lipidici post-trattamento superiore a quella ottenibile tramite la sola LDLa. Tale dato contrasta con i dati riportati in letteratura sulla terapia con statina nella FH, nella quale la risposta alla terapia è pressoché assente, e rispecchia la diversità di tale patologia in termini di alterazione fisiopatologica. È stato supposto che tale fenomeno sia correlabile a una preservata attività del recettore per le LDL nei fibroblasti di pazienti con ARH e, verosimilmente, in ulteriori cellule, tessuti e organi, tramite i quali permetterebbe una maggiore risposta al trattamento farmacologico (5). Nei nostri pazienti, l'incremento dei valori basali di colesterolo HDL sembra essere un dato aggiuntivo di notevole interesse.

Il dato clinico da noi riportato necessiterebbe indubbiamente di una conferma su un campione numericamente più rappresentativo, ma, a nostro avviso, deve essere tenuto in considerazione nella scelta di una terapia volta a offrire ai pazienti affetti da ARH la migliore prognosi cardiovascolare oggi ottenibile.

#### 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.

#### Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Giacomina Loriga  
Via Enrico De Nicola 4  
07100 Sassari  
e-mail: giacominal@tiscali.it

#### BIBLIOGRAFIA

1. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256 (20): 2823-8.
2. Zuliani G, Arca M, Signore A, et al. Characterization of a New Form of Inherited Hypercholesterolemia: Familial Recessive Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 802-9.
3. Arca M, Zuliani G, Wilund K, et al. Autosomal recessive hypercholesterolaemia in Sardinia, Italy, and mutations in ARH: a clinical and molecular genetic analysis. *Lancet* 2002; 359 (9309): 841-7.
4. Soutar AK, Naoumova RP, Traub LM. Genetics, Clinical Phenotype, and Molecular Cell Biology of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1963-70.
5. Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK. Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15 (4): 413-22.

#### LDL-apheresis in patients with familial autosomal recessive hypercholesterolemia

*LDL-apheresis reduces the cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia. The addition of statin therapy in patients with autosomal recessive hypercholesterolemia may change the lipid profile to a less atherogenic pattern.*

Conflict of interest: None

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

#### KEY WORDS:

Autosomal Recessive Hypercholesterolemia, LDL-apheresis, Statin

#### PAROLE CHIAVE:

Ipercolesterolemia Autosomica Recessiva, LDL-afesi, Statina

# TRATTAMENTO DELL'IPOACUSIA ACUTA NEUROSENSORIALE (SSHL) CON HELP-AFERESI: NOSTRA ESPERIENZA

**Gianpaolo Russi<sup>1</sup>, Giovanni Bianchin<sup>2</sup>, Nicola Romano<sup>1</sup>, Laura Canovi<sup>1</sup>, Valeria Polizzi<sup>2</sup>, Luca Scarano<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>S.C. di Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia, Reggio Emilia

<sup>2</sup>S.C. di Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia, Reggio Emilia

## INTRODUZIONE

L'ipoacusia Improvvisa Sensoriale (SSHL) rappresenta un disturbo acuto dell'orecchio interno di eziologia sconosciuta con una perdita funzionale dell'udito di almeno 30 dB in 3 frequenze contigue, spesso accompagnata da acufeni e/o vertigini. L'incidenza globale della patologia è tra i 5 e i 20 casi ogni 100.000 persone per anno, tra i 30 e i 60 anni di età, con uguale distribuzione tra i generi. Si tratta di una patologia ad alto tasso di risoluzione spontanea (45-65%) nell'arco di 2 settimane che, tuttavia, penalizza fortemente la qualità della vita dei pazienti ed è considerata un'emergenza otologica, in cui, tuttavia, il trattamento è prevalentemente sintomatico (Steroidi, Glicerolo e Antiaggreganti) (1). I disturbi del microcircolo cocleare dell'orecchio interno, che sembra siano correlati a un'aumentata viscosità ematica con un'alterazione distrettuale del flusso di sangue, sono considerati da molti Autori un fattore importante nello scatenare l'insorgenza dell'Ipoacusia Improvvisa Sensoriale (2, 3). Dato che vi sono evidenze in letteratura che valori plasmatici elevati di fibrinogeno e LDL-colesterolo causano l'aggregazione dei globuli rossi con una diminuzione del flusso dovuta all'iperviscosità ematica ed essendo ormai la plasmateresi terapeutica un punto fermo nella terapia delle sindromi da iperviscosità, alcuni Autori hanno pensato di utilizzare la rimozione selettiva del fibrinogeno e di LDL-colesterolo (HELP-afesi) nella terapia dell'Ipoacusia Improvvisa Sensoriale per migliorare, attraverso la normalizzazione della viscosità ematica, l'emoreologia del microcircolo cocleare (4-6).

## MATERIALI E METODI

Abbiamo valutato, dal Febbraio 2007 all'Aprile 2010, in 208 pazienti affetti da SSHL insorta da non più di 20 giorni con diagnosi confermata dall'audio-

metria, che presentavano valori di LDL-C  $\geq 120$  mg/dL e/o Fibrinogeno  $\geq 320$  mg/dL, l'efficacia di una singola HELP-afesi associata alla terapia standard (Infusione di 500 cc di Glicerolo e.v. e di 8 mg di Desametasone i.m. una volta al giorno per 10 giorni), confrontata con la terapia standard da sola. Il Comitato Etico Ospedaliero non ha consentito per ragioni etiche di fare un gruppo di controllo con sham-afesi o senza alcun trattamento e, quindi, si è deciso di condurre uno studio randomizzato di superiorità (con differenza limite  $\geq 30\%$ ), mantenendo il trattamento standard per entrambi i gruppi con la somministrazione di un consenso informato che spiegava in dettaglio il disegno di studio e le terapie proposte. Sono stati esclusi i pazienti precedentemente trattati per perdita uditiva e con perdita uditiva conduttiva, malattia di Ménière, patologie dell'orecchio medio e ipoacusie psicogene e i pazienti con tumori, patologie cardiache (scompenso, cardiopatia ischemica, aritmie) e dializzati, con alterazioni della coagulazione, allergia all'eparina e gravi patologie epatiche o affetti da demenza.

Centodieci pazienti sono stati trattati con HELP-afesi associata al trattamento standard (Gruppo HELP+ST) e 98 con il trattamento standard da solo (Gruppo ST). I due gruppi di pazienti non presentavano significative differenze statistiche nei valori iniziali di fibrinogeno e di LDL-afesi. La valutazione audiometrica è stata eseguita al ricovero del paziente (valutazione pre), 24 ore dopo la fine del trattamento (valutazione post) e 10 giorni dopo la fine del trattamento in entrambi i gruppi (valutazione last). La metodica aferetica utilizzata è stata quella dell'HELP-afesi che rimuove selettivamente dal plasma del paziente ottenuto per filtrazione l'LDL-colesterolo e il fibrinogeno dopo il legame con l'eparina a pH 4.12 mediante precipitazione in un filtro di policarbonato a un pH 5.12. Abbiamo trattato 3 litri di plasma in 2 ore con una riduzione del fibrinogeno e dell'LDL-colesterolo pari al 56%. Le

evidenze della letteratura riportano, inoltre, dopo una seduta di HELP-afèresi, una riduzione della viscosità plasmatica del 14% e dell'aggregabilità eritrocitaria e piastrinica del 60% (7).

## RISULTATI

Nel Gruppo HELP+ST, si è osservato un recupero uditivo nel 74% dei pazienti 24 ore dopo la fine del trattamento (post) e nel 76% dei pazienti al controllo dopo 10 giorni dalla fine del trattamento (last). Nel Gruppo ST, la percentuale dei pazienti con recupero uditivo è stata del 42% dopo 24 ore (post) e del 46% dopo 10 giorni (last) dalla fine del trattamento. Il recupero uditivo è stato valutato sia percentualmente che in decibel rispetto alla soglia tonale per le frequenze da 250 a 4000 Hz, dimostrando una superiore efficacia della terapia HELP+ST rispetto alla sola terapia standard di oltre il 30% sia dopo 24 ore dalla fine del trattamento (post) che al controllo dopo 10 giorni (last). Va, inoltre, sottolineato come non si siano verificate significative complicanze correlate alla procedura aferetica nel gruppo HELP+ST.

## DISCUSSIONE

La comparazione del recupero uditivo tra i due gruppi di pazienti trattati (HELP+ST e ST) ha mostrato un'efficacia con differenza limite >30% per il gruppo trattato con HELP+ST, raggiungendo l'obiettivo primario dello studio.

Non sono stati riportati reazioni avverse o effetti collaterali in corso di HELP-afèresi. L'associazione di HELP-afèresi e trattamento standard non ha causato né effetti collaterali né un peggioramento della capacità uditiva.

La nostra esperienza evidenzia come l'HELP-afèresi in un gruppo selezionato di pazienti con alterazioni dell'LDL-colesterolo e del Fibrinogeno possa facilitare il recupero uditivo e sia una procedura sicura ed efficace. L'afèresi selettiva non deve, tuttavia, essere considerata come un'alternativa alla terapia standard, ma, piuttosto, come un'ulteriore opzione terapeutica che va a integrare la terapia standard dell'Ipoacusia Improvvisa Sensoriale, con lo scopo di migliorarne l'efficacia terapeutica complessiva.

## 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.

## STUDI SPERIMENTALI SU ESSERI UMANI

Lo studio ha ottenuto l'approvazione del Comitato Etico Provinciale di Reggio Emilia (Az. Ospedaliera e Az. USL di Reggio Emilia).

## Indirizzo degli Autori:

Dr. Gianpaolo Russi  
Via Luchino Visconti 14  
42123 Reggio Emilia  
e-mail: russi.gianpaolo@asmn.re.it

## BIBLIOGRAFIA

1. Lazarini PR, Camargo ACK. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: etiopathogenic aspects. *Rev Bras Otorinolaringol* 2006; 72: 554-61.
2. Capaccio P, Ottaviani F, Cuccarini V, et al. Genetic and acquired prothrombotic risk factors and sudden hearing loss. *Laryngoscope* 2007; 117: 547-51.
3. Marcucci R, Alessandrello Liotta A, Cellai AP, et al. Cardiovascular and thrombophilic risk factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 929-34.
4. Schuff-Werner P. Increased red blood cell adhesiveness/aggregation owing to fibrinogen elevation in hypercholesterolaemic patients and the rationale of fibrinogen-lowering by LDL apheresis. *Eur J Clin Inv* 2004; 34: 378-9.
5. Ramunni A, Quaranta N, Saliati MT, Fallacara RA, Ria R, Ranieri G. Does a reduction of adhesion molecules by LDL-apheresis have a role in the treatment of sudden hearing loss? *Ther Apher Dial* 2006; 10: 282-6.
6. Suckfull M. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 1811-7.
7. Jaeger BR. Evidence for maximal treatment of atherosclerosis: drastic reduction of cholesterol and fibrinogen restores vascular homeostasis. *Ther Apher* 2001; 5: 207-11.

**Treatment of sudden sensorineural hearing loss (SSHL) with HELP-apheresis: our experience**

*In a specific group of patients affected by sudden sensorineural hearing loss (SSHL) with high plasma levels of LDL-cholesterol and/or fibrinogen, HELP-apheresis treatment makes a difference in hearing recovery and is a further option available in SSHL therapy.*

Conflict of interest: None.

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

Experimental studies on humans: The authors obtained the approval of the Provincial Ethics Committee of Reggio Emilia.

**KEY WORDS:**  
HELP-apheresis,  
Sudden sensorineural hearing loss (SSHL)

**PAROLE CHIAVE:**  
HELP-Aferesi,  
Ipoacusia  
Improvvisa Neurosensoriale

# LA LEUCOCITOAFERESI NELLA PATOLOGIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE: UN "IMPEGNO" AGGIUNTIVO PER IL NEFROLOGO

**Danilo D'Ettore<sup>1</sup>, Lorenzo Di Liberato<sup>1</sup>, Vittorio Sirolli<sup>1</sup>, Paolo Cappelli<sup>2</sup>, Mario Bonomini<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Istituto di Clinica Nefrologica, Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, Chieti-Pescara

<sup>2</sup>SSD Terapia Emodepurativa, Ospedale "SS. Annunziata", Chieti

## INTRODUZIONE

Le malattie infiammatorie croniche dell'intestino prevedono il ricorso a farmaci immunosoppressori il cui utilizzo è spesso gravato da vari effetti collaterali; pertanto, negli ultimi anni, si è cercato di identificare nuovi possibili trattamenti "alternativi". Per i pazienti corticodipendenti, corticoresistenti o intolleranti agli immunosoppressori, la leucocitoferesi è il trattamento "alternativo" attualmente più studiato e trova il suo razionale nella capacità di rimuovere selettivamente dal circolo i fattori potenzialmente implicati nella genesi e nel mantenimento dello stato flogistico nelle malattie infiammatorie croniche dell'intestino (1-3). Si tratta dell'afesi selettiva dei granulociti e monocito/macrofagi, ritenuti i principali responsabili del processo infiammatorio, i quali vengono selettivamente adsorbiti su sfere di acetato di cellulosa (Adacolumn®).

## SCOPO DELLO STUDIO

L'efficacia di questo trattamento è stata valutata soprattutto in pazienti affetti da Colite Ulcerosa (CU) e Malattia di Crohn (MC) con malattia in attività moderata-severa e non responsivi alla terapia convenzionale (4, 5).

### *Pazienti e metodi*

In questo studio preliminare sono stati valutati 6 pazienti affetti da Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (4 pazienti con CU e 2 con MC), come da diagnosi istologica in seguito all'esame endoscopico. Tutti i pazienti erano sintomatici con dolori addominali e diarrea, nonostante il trattamento farmacologico con steroidi e salazopirina. I pazienti sono stati seguiti presso la U.O. di Gastroentero-

logia dell'Ospedale Clinicizzato "S.S. Annunziata" di Chieti. L'età media dei pazienti era di 29.8±7.3 anni con durata media della malattia di 2 anni. Cinque pazienti sono stati trattati con glucocorticoidi, in associazione con 5-ASA in quattro di essi. Due pazienti sono stati, invece, trattati con 5-ASA e azatioprina. Cinque pazienti in studio erano steroido-dipendenti e un paziente era steroido-refrattario. Due pazienti sono stati trattati con ciclosporina. I pazienti venivano, in seguito, sottoposti a un ciclo di cinque trattamenti di afesi a cadenza settimanale della durata di sessanta minuti ciascuno. Il sangue veniva prelevato da una vena del braccio e filtrato dal dispositivo Adacolumn, come precedentemente descritto. Le sedute sono state effettuate utilizzando filtri in acetato di cellulosa (Adacolumn) con una velocità del flusso di sangue di circa 30 mL/min per un volume filtrato totale di 1800 mL, utilizzando come anticoagulante eparina a basso peso molecolare, con un bolo iniziale di 2000 UI. In tutti i pazienti prima del trattamento alla fine e dopo sei mesi di follow-up, sono stati effettuati visita specialistica con anamnesi ed esame obiettivo, prelievo del sangue per il dosaggio dell'emocromo, formula leucocitaria, indici di flogosi (VES, PCR, fibrinogeno,  $\alpha$ 1-glicoproteina acida), frammenti del complemento (C3, C4), dosaggio della calprotectina fecale ed esame endoscopico con campionamento biptico multiplo.

## RISULTATI

Nessun paziente ha presentato eventi avversi sia durante il periodo di trattamento, sia nel follow-up successivo. I pazienti sono stati seguiti con un follow-up di sei mesi dopo il trattamento di afesi e nessuno di essi è stato sottoposto a un intervento chirurgico. A livello clinico ed endoscopico con va-

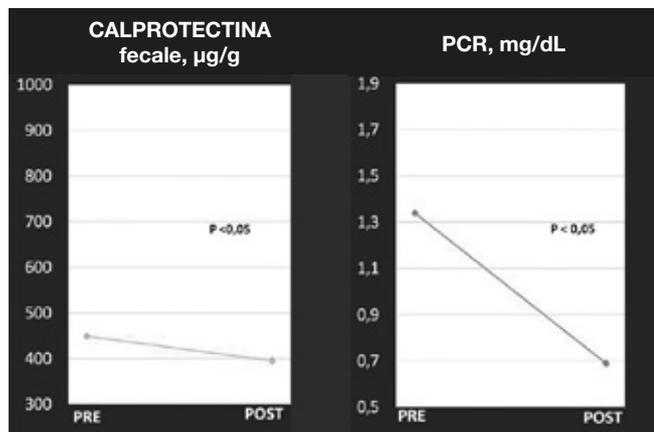


Fig. 1 - Variazioni della calprotectina e della PCR prima e dopo il ciclo di trattamento di leucocitoaferesi.

lutazione prima del trattamento aferetico e dopo, è stato rilevato un notevole miglioramento con una risoluzione delle lesioni ulcerative. Per quanto riguarda i parametri biomorali valutati, non sono state evidenziate modificazioni significative fra i valori prima del trattamento e dopo (Hb:  $13.28 \pm 1.05$  g/dL vs  $12.45 \pm 1.05$  g/dL  $p=NS$ ; VES:  $17.6 \pm 4$  mm/h vs  $24.3 \pm 4$  mm/h  $p=NS$ ). Sono risultate notevolmente significative la riduzione della calprotectina fecale  $449.3 \pm 8.2$  mcg/g vs  $395.8 \pm 9.1$  mcg/g  $p < 0.05$  a quella della PCR  $1.34 \pm 3.04$  mg/dL vs  $0.69 \pm 3.04$  mg/dL  $p < 0.05$  (Fig. 1).

## CONCLUSIONI

Questo studio ha mostrato buoni risultati della leucocitoaferesi nel ritardare l'intervento chirurgico in pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali in forma moderata-severa, non responsivi al trattamento medico standard. Nessuno dei pazienti trattati, infatti, è stato sottoposto a un intervento di colectomia nel periodo di osservazione. Tutti i pazienti sottoposti al trattamento hanno evidenziato un miglioramento delle condizioni cliniche, come testimoniato dalla scomparsa della sintomatologia dolorosa addominale e delle scariche diarroiche, e la risoluzione delle lesioni ulcerative all'esame endoscopico (6, 7). Per quanto riguarda i markers biomorali, statisticamente significativo è risultato il decremento dopo il trattamento di leucocitoaferesi, della PCR e della calprotectina fecale.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## Indirizzo dell'Autore:

Dr. Lorenzo Di Liberato  
 UOC Clinica Nefrologica  
 P.O. SS. Annunziata  
 Via dei Vestini  
 66100 Chieti  
 e-mail: Lorenzo.diliberato@aslchieti.it

## BIBLIOGRAFIA

- Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15 (1): 79-94.
- Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 2007; 514-21.
- Scaldeferri F, Fiocchi C. Inflammatory Bowel Disease: progress and current concepts of etiopathogenesis. *J Dig Dis* 2007; 8 (4): 171-8.
- Abreu M, Plevy S, Sands B, et al. Selective Leukocyte Apheresis for the Treatment of Inflammatory Bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41 (10): 875.
- Saniabadi AR, Hanai H, Fukunaga K, et al. Therapeutic leukocytapheresis for inflammatory bowel disease. *Transfus Apher Sci* 2007; 37: 191-200.
- Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut* 1991; 32: 174-8.
- Modigliani R. Endoscopic management of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89 (Suppl. 8): 53-65.

## Leukapheresis and chronic inflammatory bowel disease: further effort of nephrology

*The current treatment of chronic inflammatory bowel diseases involves the administration of different immunosuppressive drugs, whose use is associated with several side effects.*

*Among the treatment alternatives, clinicians are attracted by leukapheresis, a method able to selectively remove from the circulation molecules involved in the onset and maintenance of inflammation.*

*From 2007 to 2008, six patients were recruited from our clinics; four patients were affected by ulcerative colitis and two by Crohn's disease. They presented symptoms including abdominal pain and diarrhea despite treatment with steroids and sulfasalazine. Leukapheresis sessions were performed weekly (1 hour/week) for five consecutive weeks.*

*The leukapheresis sessions resulted in a significant improvement in the patients' clinical as well as general conditions. The abdominal pain disappeared and significant reduction of diarrhea and fecal calprotectin levels was observed. No side effects occurred. The clinical benefits were supported by resolution of ulcerative lesions. After six months of follow-up no disease relapse was observed. The leukapheresis treatment has also prevented surgical interventions in all patients enrolled in the study.*

*Our results suggest that leukapheresis may be helpful in patients affected by inflammatory bowel diseases, allowing early reduction of immunosuppressive drug administration.*

Conflict of interest: None

### KEY WORDS:

Ulcerative colitis,  
Immunosuppression,  
Leukocapheresis,  
Inflammatory  
bowel disease

### PAROLE CHIAVE:

Colite ulcerosa,  
Immunosoppressione,  
Leucocitoaferesi,  
Malattie infiammatorie croniche intestinali



# PREDITTORI DI RISPOSTA CLINICA IN PAZIENTI AFFETTI DA COLITE ULCEROSA TRATTATI CON GRANULOCITO-MONOCITO AFERESI: ANALISI DEI DATI DEL REGISTRO AFERESI

**Pietro Manuel Ferraro<sup>1</sup>, Valeria D'Ovidio<sup>2</sup>, Giampaolo Bresci<sup>3</sup>, Marco Astegiano<sup>4</sup>, Beatrice Principi<sup>5</sup>, Renata D'Incà<sup>6</sup>, Roberto Testa<sup>7</sup>, Daniela Valpiani<sup>8</sup>, Luisa Guidi<sup>9</sup>, Alessandro Armuzzi<sup>9</sup>, Francesco Costa<sup>10</sup>, Annalisa Aratari<sup>11</sup>, Maurizio Vecchi<sup>12</sup>, Roberto De Franchis<sup>13</sup>, Vincenza Di Leo<sup>14</sup>, Chiara Ricci<sup>15</sup>, Gabriele Riegler<sup>16</sup>, Elisabetta Colombo<sup>17</sup>, Giuseppe Repaci<sup>18</sup>, Pierenrico Lecis<sup>19</sup>, Michele Silla<sup>20</sup>, Stefano Passalacqua<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>U.O. Nefrologia e Dialisi, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>2</sup>U.O. Gastroenterologia, Policlinico Umberto I, Roma

<sup>3</sup>U.O. Gastroenterologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

<sup>4</sup>U.O. Gastroenterologia, A.S.O. San G. Battista "Molinette", Torino

<sup>5</sup>U.O. Gastroenterologia, Azienda Policlinico, Bari

<sup>6</sup>U.O. Gastroenterologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

<sup>7</sup>U.O. Gastroenterologia, Santa Corona, Pietra Ligure (SV)

<sup>8</sup>U.O. Gastroenterologia, Ospedale Morgagni Pierantoni, Forlì

<sup>9</sup>U.O. Gastroenterologia, C.I. Columbus, Roma

<sup>10</sup>U.O. Gastroenterologia, Azienda Ospedaliera-Università, Pisa

<sup>11</sup>U.O. Gastroenterologia, A.O. San Filippo Neri, Roma

<sup>12</sup>U.O. Gastroenterologia, IRCCS Policlinico, San Donato Milanese (MI)

<sup>13</sup>U.O. Gastroenterologia, IRCCS Policlinico, Milano

<sup>14</sup>U.O. Medicina Interna, ULSS 13, Presidio Ospedaliero di Dolo, Dolo (VE)

<sup>15</sup>U.O. Gastroenterologia, Spedali Civili, Brescia

<sup>16</sup>U.O. Gastroenterologia, A.O.U. Policlinico – SUN, Napoli

<sup>17</sup>U.O. Gastroenterologia, Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

<sup>18</sup>U.O. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Az. Osp. Legnano, Magenta (MI)

<sup>19</sup>U.O. Gastroenterologia, Ospedale San Martino, Belluno

<sup>20</sup>U.O. Gastroenterologia, Osp. Vasto, Vasto (CH)

## INTRODUZIONE

La Granulocito-Monocito Aferesi (GMA) è una metodica di emoperfusione efficace e sicura che permette l'adsorbimento e la rimozione dal circolo di granulociti e monociti attivati dei pazienti affetti da Colite Ulcerosa (CU).

Abbiamo analizzato i dati provenienti dalla sezione Adacolumn del Registro Nazionale Aferesi Terapeutica (1) per individuare eventuali predittori di risposta clinica in pazienti con CU moderata-severa e severa trattati con un ciclo di GMA.

## MATERIALI E METODI

Sono stati inclusi 173 soggetti affetti da CU sottoposti a un ciclo di 5 sedute di GMA con sistema

Adacolumn (Otsuka) nel periodo 2002-2009 in 21 Unità Operative.

Per la classificazione della severità e la localizzazione della malattia sono stati impiegati i criteri di Montreal (2), mentre, per l'attività della malattia, è stato impiegato il Clinical Activity Index (CAI) con i seguenti cut-off: attività moderata per CAI <7, moderata-severa per  $7 \leq \text{CAI} < 12$  e severa per CAI  $\geq 12$ .

La risposta al trattamento è stata definita come CAI  $\leq 4$  (remissione) o come una riduzione del CAI di  $\geq 3$  punti (risposta clinica) entro 12 mesi dal ciclo di GMA.

L'associazione di ciascuna variabile basale con l'outcome cumulativo a 12 mesi è stata analizzata in regressione logistica univariata; le variabili significativamente associate sono state inserite in un modello di regressione logistica multivariata.

**TABELLA I** - CARATTERISTICHE BASALI DELLA POPOLAZIONE STUDIATA

	Attività moderata	Attività moderata-severa e severa
Età (anni)	43.3 (15.4)	45.4 (12.9)
Maschi	47 (70.1%)	67 (63.2%)
Fumatori	8 (11.9%)	14 (13.2%)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	23.8 (3.5)	23.9 (5.1)
Durata della malattia (anni)	7.4 (5.6)	7.1 (5.1)
Localizzazione della malattia		
Proctite	1 (1.5%)	1 (0.9%)
Colite sx	33 (49.3%)	37 (34.9%)
Pancolite	33 (49.3%)	68 (64.2%)
Severità della malattia		
Lieve	14 (20.9%)	2 (1.9%)*
Moderata	49 (73.1%)	96 (90.6%)*
Severa	4 (6.0%)	8 (7.5%)*
Steroido-dipendenti	45 (67.2%)	77 (72.6%)
CAI	4.4 (1.5)	9.6 (2.2)
Leucociti (103/ $\mu$ L)	8660 (3129)	8744 (3288)
Emoglobina (g/dL)	13.1 (1.7)	12.0 (1.7)*
Fibrinogeno (mg/dL)	417 (120)	478 (165)
Albumina (g/dL)	3.6 (0.5)	3.5 (0.6)
VES (mm/h)	32.5 (24.7)	37.5 (21.9)
Anamnesi farmacologica		
Mesalazina	62 (92.5%)	99 (93.4%)
Steroide	59 (88.1%)	104 (98.1%)*
Azatioprina	24 (35.8%)	31 (29.2%)
Metronidazolo	8 (11.9%)	6 (5.7%)
Ciclosporina	2 (3.0%)	1 (0.9%)
Anti-TNF	2 (3.0%)	10 (9.4%)
Risposta cumulativa	50 (74.6%)	86 (81.1%)

Dati riportati come numerosità (proporzione) per variabili categoriche e come media (deviazione standard) per variabili continue. BMI: body mass index; CAI: clinical activity index; VES: velocità di eritrosedimentazione; TNF: tumor necrosis factor. \*P<0.050 vs pazienti con attività moderata.

## RISULTATI

Dei 173 soggetti inclusi nell'analisi, 67 (38.7%) presentavano un'attività moderata di malattia, 82 (47.4%) un'attività moderata-severa e 24 (13.9%) un'attività severa. Le loro caratteristiche sono riportate nella Tabella I.

I pazienti con attività moderata-severa e severa presentavano valori significativamente più bassi di emoglobina (P<0.001), maggiore severità della ma-

lattia secondo Montreal (P<0.001) e maggiore uso di steroidi (P=0.014).

In analisi univariata, sia il pregresso uso di mesalazina (OR 6.92, IC 95% 1.41, 33.91, P=0.017) che i livelli di emoglobina (OR 1.69, IC 95% 1.11, 2.57, P=0.015) risultavano correlati alla risposta cumulativa; nel modello multivariato, la significatività si manteneva solo per l'emoglobinemia (OR 1.69, 95% CI 1.10, 2.58, P=0.016).

## CONCLUSIONI

Nei pazienti con CAI  $\geq 7$ , i livelli di emoglobinemia sembrerebbero predire la risposta al trattamento a 12 mesi.

## 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.

## Indirizzo degli Autori:

Dr. Pietro Manuel Ferraro  
Unità Operativa Nefrologia e Dialisi  
Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Mediche Specialistiche  
Università Cattolica del Sacro Cuore,  
Via G. Moscati 31  
00168 Roma  
e-mail: pietromanuel.ferraro@fastwebnet.it

## BIBLIOGRAFIA

1. [www. aferesi.it](http://www. aferesi.it) (accesso 11 Settembre 2011)
2. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Mon-

tral classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55 (6): 749-53.

### **Predictors of clinical response in patients with ulcerative colitis treated with granulocyte-monocyte apheresis: analysis of the apheresis registry data**

*We analyzed predictors of clinical response after a cycle of granulocyte-monocyte apheresis in 173 patients with ulcerative colitis. Hemoglobin levels independently predicted good clinical outcome.*

Conflict of interest: None

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

### **KEY WORDS:**

Ulcerative colitis,  
Granulocyte-monocyte apheresis,  
Clinical response

### **PAROLE CHIAVE:**

Colite Ulcerosa,  
Granulocito-Monocito Aferesi,  
Risposta clinica

## SINDROME DI LYELL: PROPOSTA DI UN PROTOCOLLO TERAPEUTICO

**Maria Alma Posadinu<sup>1</sup>, Emanuela Sanna<sup>1</sup>, Vanessa Canu<sup>1</sup>, Milco Ciccicarese<sup>2</sup>, Pier Giorgio Pala<sup>2</sup>, Maria Cossu<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Unità Ustioni Ospedale, S.S. Annunziata, Sassari

<sup>2</sup>U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale S.S. Annunziata, Sassari

### INTRODUZIONE

La sindrome di Lyell o Toxic epidermal necrolysis (TEN) è una rara e grave patologia sistemica, farmaco indotta nel 94% dei casi, caratterizzata dallo scollamento della cute e delle mucose (Fig. 1), esteso a oltre il 30% della superficie corporea e con una mortalità compresa tra il 25 e l'80% (1). L'eziopatogenesi è ancora sconosciuta; tuttavia, quella autoimmunitaria tipo anticorpo mediata con un'attivazione anticorpale (IgG, IgM) contro la sostanza intercellulare dello strato basale dell'epidermide, scatenata dall'assunzione del farmaco, sembra essere quella che trova maggiori conferme in letteratura (2). Il riscontro clinico di una regressione della patologia nei pazienti trattati con IVIG e cicli di plasmateresi avvalorava l'ipotesi che la sindrome di Lyell sia una malattia verosimilmente di tipo immunitario (3, 4).

### MATERIALI E METODI

Dal 2000 al 2010, presso l'Unità Ustioni, sono stati ricoverati dodici pazienti adulti con sindrome di Lyell secondaria all'assunzione di farmaci (Allopurinolo, Nimesulide). Il protocollo di trattamento utilizzato prevedeva: 1 g/Kg/die IVIG in infusione venosa continua per i primi 3 giorni e 0.5 g/Kg/die IVIG per i successivi 3 giorni e tre cicli di plasmateresi eseguiti in 2<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup> e 5<sup>a</sup> giornata con separatore cellulare a flusso discontinuo.

Dei primi nove pazienti, cinque sono stati trattati secondo il protocollo, due sono deceduti per complicanze cardiopolmonari precoci che hanno impedito l'applicazione del protocollo e i restanti due sono deceduti tardivamente, dopo il trattamento con solo IVIG. In questi ultimi, non è stato possibile effettuare il trattamento plasmateretico per la grave insufficienza cardiaca, che ha impedito l'utilizzo del separatore cellulare a flusso discontinuo.

Gli ultimi tre pazienti, pur presentando una grave insufficienza cardiaca, grazie alla collaborazione dei

Collegi di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, sono stati trattati in maniera più aggressiva, con aferesi terapeutica PEX standard (Filtro plasmaFlux P2), effettuando tre trattamenti in tre giorni consecutivi in 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> giornata (IVIG come schema precedente).

### RISULTATI

I primi cinque pazienti trattati con il protocollo standard utilizzato dall'Unità Ustioni di Sassari dal 2000 hanno avuto un'iniziale regressione clinica dopo 2-4 giorni e una guarigione completa della malattia dopo 2 settimane. I tre pazienti inseriti nel protocollo modificato, nei quali è stata effettuata la PEX, hanno ottenuto lo stesso miglioramento clinico, nonostante le gravi condizioni generali e la marcata compromissione cardiaca. Unica complicanza, in uno dei 2 pazienti, è una trombosi venosa profonda dell'arto inferiore nella sede dell'accesso venoso femorale, risoltasi dopo un'adeguata terapia.

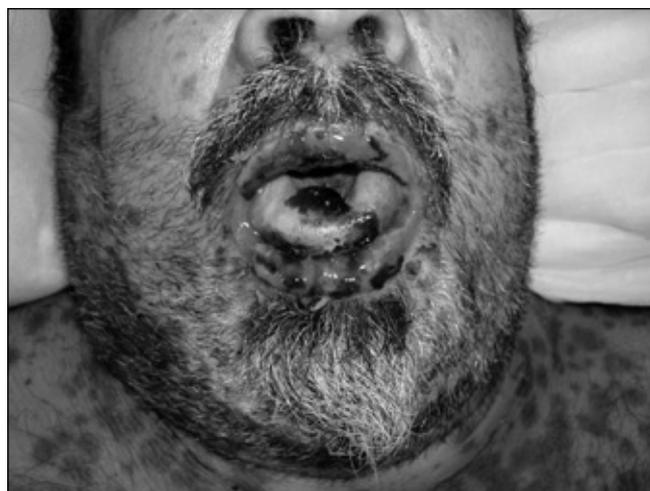


Fig. 1 -

## CONCLUSIONI

La sindrome di Lyell è una rara malattia sistemica a evoluzione spesso fatale. Il trattamento utilizzato presso l'Unità Ustioni e la sua recente ridefinizione con un approccio maggiormente intensivo dell'afèresi e l'utilizzo di una metodica differente ha evidenziato un miglioramento sia delle condizioni locali che di quelle generali, anche in presenza di una grave compromissione cardiaca. Alla luce dei dati, che dovranno essere confermati da una casistica più estesa, possiamo affermare che il trattamento plasmateretico aumenta la sopravvivenza dei pazienti affetti da sindrome di Lyell (5, 6).

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

### Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Maria Cossu  
U.O.C. Nefrologia Dialisi e Trapianto  
Ospedale "SS. Annunziata"  
Via De Nicola 4  
07100 Sassari  
e-mail: maricossu@yahoo.it

## BIBLIOGRAFIA

1. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic Epidermal Necrolysis. J Am Acad Dermatol 2007; 56 (2): 181-200.
2. Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). Burns 2010; 36 (2): 152-63.
3. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, et al. Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis With High-Dose Intravenous Immunoglobulins Multicenter Retrospective Analysis of 48 Consecutive Cases. Arch Dermatol 2003; 139: 26-32.
4. Rajaratnam R, Mann C, Balasubramaniam P, et al. Toxic epidermal necrolysis: retrospective analysis of 21 consecutive cases managed at a tertiary centre. Clin Exp Dermatol 2010; 35 (8): 853-62.
5. Yamada H, Takamori K. Status of plasmapheresis for the treatment of toxic epidermal necrolysis in Japan. Ther Apher Dial 2008; 12 (5): 355-9.
6. Narita YM, Hirahara K, Mizukawa Y, Kano Y, Shiohara T. Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis: Is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? J Dermatol 2011; 38 (3): 236-45.

### Lyell's syndrome: proposal for a therapeutic protocol

*Toxic epidermal necrolysis or Lyell's syndrome is a life-threatening, drug-induced disorder characterized by severe epidermal injury. Although plasmapheresis is expensive and requires easy venous access, it could be included in the first-line treatment of toxic epidermal necrolysis. The method is safe and effective, providing prompt relief from pain and rapid cessation of necrolysis. Moreover, in our experience plasmapheresis could be used in patients who were unresponsive to corticosteroids, and in patients with severe clinical symptoms.*

Conflict of interest: None

### KEY WORDS:

Immunoglobulins,  
Toxic epidermal necrolysis,  
Plasmapheresis

### PAROLE CHIAVE:

Immunoglobuline,  
Necrosi epidermica tossica,  
Plasmaferesi

# TRATTAMENTO CON CPFA (COUPLED PLASMA FILTRATION ABSORPTION) DELLO SHOCK SETTICO. UNO STUDIO RETROSPETTIVO DI 9 CASI

Gianfranco Maruccio<sup>1</sup>, Alessio Montanaro<sup>1</sup>, Palmira Schiavone<sup>1</sup>, Martino Fumarola<sup>1</sup>, Antonio Flores<sup>1</sup>, Paolo Strippoli<sup>1</sup>, Vincenzo Caretto<sup>2</sup>, Daniele Paladini<sup>3</sup>, Alfonso Ramunni<sup>4</sup>

<sup>1</sup>S.C. Nefrologia e Dialisi, Brindisi

<sup>2</sup>S.C. Anestesia e Rianimazione, Ospedale "Perrino", Brindisi

<sup>3</sup>Istituto Scientifico Biomedico Euro Mediterraneo, Brindisi

<sup>4</sup>Istituto Nefrologia, I Università di Bari, Bari

## INTRODUZIONE

Dati sperimentali supportano l'idea che lo shock settico si manifesti come la conseguenza di una risposta immunologica esagerata-sregolata in seguito a un'infezione o a un grave trauma, consistente nel rilascio in circolo di una quantità di mediatori pro e antinfiammatori (1, 2). Da qui, il razionale del tentativo di eliminare in modo non selettivo i mediatori della sepsi. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia di una tecnica depurativa extracorporea delle citochine infiammatorie sui principali parametri clinici e di laboratorio.

## MATERIALI E METODI

È stato valutato l'effetto di ogni singolo trattamento di CPFA su 9 pazienti degenti in rianimazione (età media anni 62.5), tutti sottoposti alla ventilazione meccanica con diagnosi di shock settico e insufficienza multiorgano (SOFA score medio 12.6). I trattamenti sono stati eseguiti su monitor Lynda (Bellco). L'intervento era attuato da 3 a 12 ore dopo la diagnosi e prevedeva, di norma, 2 applicazioni a distanza di 24 h della durata di 8 ore circa.

Sono stati eseguiti in totale 18 trattamenti (media 2 per paziente).

## RISULTATI

Il trattamento con CPFA è in grado di aumentare la pressione arteriosa dei pazienti con shock settico e di ridurre la temperatura corporea. Tali effetti si proiettano nelle 24 ore dopo la fine del trattamento

(Fig. 1). Non è in grado di interrompere l'attivazione della coagulazione intravascolare disseminata e le sue complicanze e non riduce la necessità di dialisi né la mortalità totale. Sette pazienti su nove hanno avuto la necessità di dialisi. Abbiamo osservato in tutti un progressivo calo delle piastrine da valori normali o subnormali fino a valori bassissimi, malgrado il trattamento. Il calo delle piastrine non si correlava con nessuno dei parametri da noi osservati, a eccezione del valore della diuresi oraria che si riduceva. Sette pazienti sono deceduti, pari a una mortalità a 28 giorni del 77.8%.

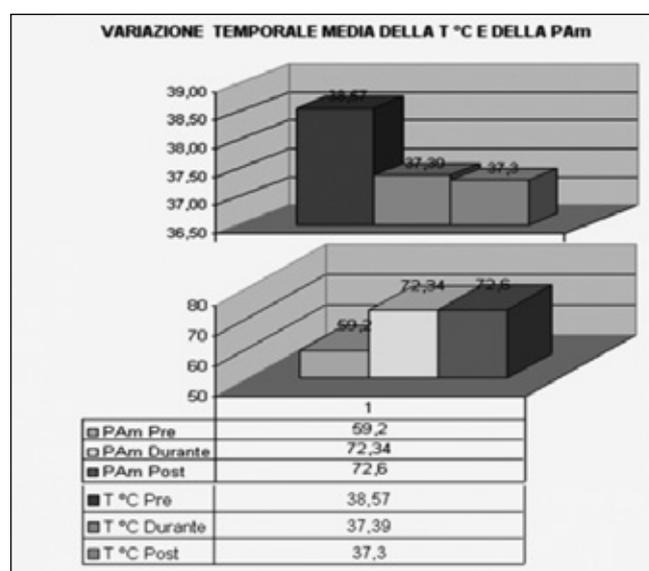


Fig. 1-

## CONCLUSIONI

I nostri risultati confermano quelli della letteratura che attestano un effetto favorevole della CPFA sull'emodinamica nello shock settico (3, 4). Riguardo all'effetto sulla mortalità, i dati sono controversi (5), nel nostro studio non abbiamo osservato una riduzione della mortalità. Sono necessarie ulteriori ricerche.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

### Indirizzo degli Autori:

Dr. Gianfranco Maruccio  
Via B. Papadia 8  
73100 Lecce  
e-mail: dustpost@libero.it

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Adelaïs G. Septic shock current pathogenetic concepts from a clinical perspective. *Med Sci Monit* 2005; 11(3): RA76-85.
2. van der Poll T. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 413-26.
3. Ronco C. A pilot study of CPFA in septic shock. *Crit Care Med* 2002 Jun; 30(6): 1387-8.
4. Formica M. Hemodynamic response to coupled plasmafiltration adsorption in human septic shock. *Int Care Med* 2004 Jan; 30(1); author replay 172.
5. Page M. Coupled plasma filtration adsorption: rationale and perspectives in septic shock. *Can J Anaesth* 2008 Dec 55(12): 847-52.

### **CPFA (coupled plasma filtration absorption) treatment of septic shock. A retrospective study of nine patients**

*Coupled plasma filtration absorption (CPFA) can increase blood pressure in septic shock and reduce fever during and after treatment. It is not able to stop the activation of intravascular coagulation and does not reduce the need for dialysis or the overall mortality.*

Conflict of interest: None

### **KEY WORDS:**

CPFA,  
Septic Shock

### **PAROLE CHIAVE:**

CPFA,  
Shock Settico