

# TRE ANNI DI ESPERIENZA CLINICA DI *PLASMA EXCHANGE* CON PRISMAFLEX®

**Fabrizio Valente, Chiara Venturelli, Giuseppe Mondello, Antonio Niccolini, Giuliano Brunori**

S.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Santa Chiara, Trento

## Indirizzo degli Autori:

Dr. Valente Fabrizio  
S.C. Nefrologia e Dialisi  
Ospedale S. Chiara  
L.go Medaglie d'Oro  
38100 Trento  
e-mail: fabriziovalente@hotmail.com

**Introduzione:** L'aferesi terapeutica trova indicazioni (1) in numerose patologie tra loro differenti. Tuttavia, la terapia di tali patologie presenta come cardine comune la rimozione di macromolecole dal circolo plasmatico. Per un corretto inquadramento ed una gestione ottimale della terapia aferetica, è richiesto un approccio multidisciplinare. Sul territorio nazionale esiste una spiccata disomogeneità riguardo alla gestione del trattamento aferetico ed al tipo di apparecchio utilizzato.

**Materiali e Metodi:** In questo studio di coorte abbiamo valutato retrospettivamente tutti i trattamenti aferetici effettuati all'interno della Provincia Autonoma di Trento dal 1-1-2007 al 31-12-2009. I trattamenti aferetici sono stati sempre eseguiti presso la S.C. di Nefrologia e Dialisi di Trento, monitorati e gestiti dal personale medico ed infermieristico del Servizio di Dialisi. Le sedute di aferesi terapeutica sono state eseguite utilizzando Prismaflex® (Hospal) in accordo con le indicazioni fornite dal produttore.

Per ogni singola procedura è stato condotto un monitoraggio orario dei parametri emodinamici del paziente (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, peso corporeo) e dei parametri specifici della metodica (flusso ematico, pressione di aspirazione, pressione di rientro, pressione trans-membrana, monitoraggio orario del volume della soluzione di reinfusione e volume dell'effluente); come anticoagulante è stata sempre utilizzata eparina sodica.

**Risultati:** Sono stati trattati 22 pazienti di cui 12 (54.5 %) donne e 10 (45.5%) uomini.

Le caratteristiche principali dei pazienti sono riportate in nella Tabella I.

**TABELLA I - CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEI PAZIENTI**

	Media±ds	Range (max-min)	Mediana
Età (anni)	56.3±17	(19-78)	60.5
BMI (Kg/h <sup>2</sup> )	23.5±3.6	(18.3-31)	22.8
Ematocrito (%)	34.9±4.6	(22-45)	36

Sono state eseguite in totale 173 sedute di PEX: di cui 67 sedute per *Miastenia Gravis* (39%), 5 sedute per *Polineuropatia Infiammatoria Acuta Demielinizzante* (3%), 5 sedute per *Encefalopatia Acuta Infiammatoria Demielinizzante* (3%), 23 sedute per *Porpora Trombotica Trombocitopenica* (13%), 13 sedute per *SEU* (8%), 50 sedute per *Vasculiti sistemiche* (29%), 7 sedute per *Glomerulo-nefriti rapidamente progressive* (4%), e 3 sedute per *recidiva di Glomerulo-Sclerosi Focale* in trapianto di rene (2%).

Nel 64% dei trattamenti è stata utilizzata come liquido di sostituzione: fisiologica ed albumina al 4%, nel 31% è stato usato

plasma fresco congelato, nel 3% criosurnatante, e nel 1% si è usata una combinazione di plasma fresco, fisiologica e albumina al 4%.

In Tabella II sono riportati gli eventi avversi osservati espressi in percentuale

**TABELLA II - EVENTI AVVERSI OSSERVATI ESPRESSI IN PERCENTUALE**

<b>Eventi acuti</b>	<b>% trattamenti eseguiti</b>
Ipotensione sintomatica	7
Lesioni orticarioidi	3
Enterorragia	1
Convulsioni	1
Ematoma di fistola artero-venosa	1
Sfilamento di ago da fistola artero-venosa	1

**Conclusioni:** Dalla nostra casistica emerge che, nel corso dei 173 trattamenti di PEX, non si sono verificati problemi tecnici relativi alla gestione della seduta con Prismaflex®. Gli eventi avversi acuti avversi descritti erano, nella maggior parte dei casi, di entità lieve e rapidamente risolvibili mediante un'infusione di liquidi e, in caso di reazioni allergiche, mediante steroidi ed antistaminici. La stessa metodologia utilizzata nel monitoraggio del paziente durante la seduta dialitica, ha permesso un ottimale controllo della seduta aferetica e delle complicanze minori da parte di personale medico ed infermieristico dedicato a trattamenti extracorporei.

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI:** Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

---

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Kaplan AA. Therapeutic plasma Exchange: core curriculum 2008. Am J Kidney Dis 2008; 52 (6): 1180-96.

# INSUFFICIENZA RENALE CRONICA SECONDARIA AD INFEZIONE DA *CAPNOCYTOPHAGA CANIMORSUS*

**Alex Cosaro, Vincenzo Cosentini, Vincenzo Lidestri, Linda Gammaro, Lamberto Oldrizzi**

U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale G. Fracastoro, San Bonifacio (VR)

## Indirizzo degli Autori:

Dr. Alex Cosaro

Via Chiodo 12

37062 Alpo (VR)

e-mail: alex.cosaro@virgilio.it

**Introduzione.** *Capnocytophaga Canimorsus* è un bacillo Gram- che causa una zoonosi. È un normale commensale della flora gengivale di cani e gatti (1). I principali fattori di rischio sono l'immunodeficienza, l'asplenia e l'abuso di alcool.

**Case report.** Riportiamo un caso di un paziente di sesso maschile e di razza caucasica di 46 anni, senza specifiche comorbidità e con una storia di morso di cane avvenuta nella settimana precedente il ricovero; il paziente si presenta in Pronto Soccorso con un quadro clinico caratterizzato da febbre, astenia ingravescente, bradicardia, dispnea con comparsa di cianosi e petecchie acrolocalizzate, mialgie e mazzature diffuse. Il quadro ematochimico mostrava aumento dell'azotemia e della creatinemia con acidosi metabolica, anemia e piastrinopenia, allungamento dell'aPTT e aumento di tutti gli indici di flogosi; il dosaggio della metalloproteina ADAMS 13, coinvolta nella patogenesi della porpora trombotica idiopatica, era normale.

**Decorso e trattamento.** Il suo decorso clinico si è aggravato con la diffusione delle petecchie a evoluzione gangrenosa a livello delle estremità degli arti inferiori e delle cartilagini dei padiglioni auricolari e della piramide nasale, con la necessità di disarticolazione delle dita di entrambi i piedi, in un quadro di *Purpura Fulminans*. Viene trasferito in UTI per progressivo obnubilamento del sensorio, insufficienza respiratoria, anuria e insorgenza di shock settico con MOF. È stato assistito con ventilazione meccanica per l'evoluzione del quadro respiratorio in ARDS. Le emocolture erano positive e, alla colorazione, è risultato un bacillo Gram negativo, il *Capnocytophaga Canimorsus* (2); è stata avviata una politerapia antibiotica (levofloxacina, gentamicina e ceftriaxone), associata alla combinazione di nove sedute di *plasma exchange* della durata di 180 minuti/seduta, utilizzando un filtro *plasmaflow-05W* con 3000 cc di volume plasmatico scambiato, seguite da sedute di emofiltrazione veno-venosa continua (3).

**Conclusioni.** Raro caso di *Purpura Fulminans* evolvente in MOF secondaria a sepsi da *Capnocytophaga Canimorsus* in un paziente senza nessun apparente fattore di rischio, in cui la terapia aferetica e dialitica, associata all'aggressiva terapia antibiotica, hanno evitato l'*exitus* del paziente, permettendo allo stesso una ripresa delle normali attività quotidiane, seppur esitando un quadro di insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico trisettimanale.

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI:** Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interesse.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bailie WE, Stowe EC, Schmitt AM. Aerobic bacterial flora of oral and nasal fluids of canines with reference to bacteria associated with bites. *J Clin Microbiol* 1978; 7: 223-31.
2. Deshmukh PM, Camp CJ, Rose FB, Narayanan S. *Capnocytophaga canimorsus* sepsis with purpura fulminans and symmetrical gangrene following a dog bite in a shelter employee. *Am J Med Sci* 2004; 327 (6): 369-72.
3. Szczepiorkowski 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 (3): 83-177.

# APPLICAZIONE DELLA FILTRAZIONE A CASCATA (FC) NELLA PANCREATITE ACUTA (PA) DA DISLIPIDEMIA

**Matteo Grecò<sup>1</sup>, Carmelo Loschiavo<sup>1</sup>, Nunzio Carone<sup>2</sup>, Gaetano Cavalcanti<sup>1</sup>, Carlino Accordi<sup>2</sup>, Renato Musola<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale *Mater Salutis*, Legnago (VR)

<sup>2</sup>U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale *Mater Salutis*, Legnago (VR)

## Indirizzo degli Autori:

Dr. Matteo Grecò

Via Oslavia 8

37045 Legnago (VR)

e-mail: [matteogreco74@virgilio.it](mailto:matteogreco74@virgilio.it)

**Introduzione.** La FC rappresenta uno strumento per trattare i pazienti con forme severe di ipertrigliceridemia (HTG) refrattarie al trattamento farmacologico convenzionale (1).

Le cause più frequenti di impiego della FC sono una scarsa tollerabilità del farmaco da parte del paziente, una risposta terapeutica inefficace in pazienti ad alto rischio o un'aggressione tempestiva della malattia (2).

L'ipertrigliceridemia (>2000 mg/dL) familiare o secondaria a diabete, gravidanza, dieta errata, ipotiroidismo o farmaci aumenta l'incidenza di eventi cardiovascolari, pancreatite acuta e così via (3).

**Materiali e Metodi.** È stato condotto uno studio osservazionale su un gruppo di pazienti (n° 4) affetti da pancreatite acuta (PA) da dislipidemia. I pazienti sono stati trattati con FC mediante apparecchiatura Diapact CRRT (B. Braun) con filtri Plasmaflo OP-05W (Asahi) e Rheofilter ER-4000 (Asahi) con una media di circa 2 procedure aferetiche.

**Risultati.** Percentuali medie di riduzione dei lipidi indotte dalla FC sono state: 82%±11 per i TG, 63%±12 per il C-Tot, 87%±8% per la PCR.

**Conclusioni.** L'applicazione della FC si è dimostrata efficace, con una regressione della sintomatologia e una significativa riduzione dei parametri lipidici e infiammatori (4).

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI:** Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Approach to the patient with hypertriglyceridemia, Robert S Rosenson MD, Mason W Freeman MD, David M Rind MD. <http://www.uptodate.com>
2. Kadikoylu G, Yavasoglu I, Bolaman Z. Plasma exchange in severe hypertriglyceridemia a clinical study. *Trasfus Apher Sci* 2006; 34: 253.
3. Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2007; 357: 1370.
4. Lloret Inares C, Pelletier AL, Czernichow S, et al. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas* 2008; 37: 13.

# DIALISI CON POLIMETILMETACRILATO NELLA TERAPIA DELL'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA DA MIELOMA MULTIPLO

**Paolo Fabbrini, Davide Sala, Maria Rosa Viganò, Andrea Stella**

Clinica Nefrologica, A.O. San Gerardo, Monza

## Indirizzo degli Autori:

Dr. Paolo Fabbrini  
Via Pergolesi 33  
Clinica Nefrologica  
AO San Gerardo  
20900 Monza  
e-mail: paolo.fabbrini@gmail.com

Il mieloma multiplo (MM) rappresenta la patologia neoplastica che maggiormente si associa a insufficienza renale (IR). All'esordio, circa il 50% dei MM presentano IR che, nel 10% dei casi, richiede dialisi. In questa popolazione, il danno renale è un fattore prognostico negativo e un pronto recupero della funzione renale si associa a un aumento della sopravvivenza.

Il coinvolgimento renale ha forme istologiche pleiomorfe di cui la più frequente è la *cast nephropathy* dovuta alla deposizione di catene leggere libere circolanti (sFLC) nei tubuli renali (1) come conseguenza dell'alta concentrazione plasmatica e urinaria di sFLC. Quindi, un precoce trattamento chemioterapico associato a trattamenti dialitici in grado di rimuovere le FLC è il trattamento *gold standard* per prevenire l'IR o determinarne un recupero. Tale razionale è supportato da recenti studi che mostrano una ripresa della funzione renale nell'80% dei pazienti affetti da IRA dialisi dipendente grazie a interventi combinati chemioterapici e dialitici che comportino una rimozione di sFLC di almeno il 60% nei primi 21 giorni di trattamento (2).

Precedenti studi *in vitro* e *in vivo* hanno mostrato come i filtri in polimetilmetacrilato (PMMA) siano tra i più efficaci nella rimozione di sFLC grazie a capacità adsorbenti (3), ma non vi sono dati clinici che analizzino la cinetica di questo processo e l'efficacia nel raggiungere significativi abbattimenti di sFLC.

Scopo del nostro studio era di misurare l'efficacia di dialisi con filtri in PMMA (BK 2.1 Toray) nella rimozione di sFLC in pazienti affetti da IRA dialisi dipendente.

Sono stati trattati 4 pazienti (pz) consecutivi affetti da IRA dialisi dipendente da MM (3  $\lambda$  e 1  $\kappa$ ) con un ciclo di 5 sedute consecutive della durata media di 4.5 ore (da 4 a 5 ore) con filtro in PMMA, BK 2.1 (Toray), Qb medio 250 mL/min (da 200 a 300 mL/min) e Qd 500 mL/min. Durante il trattamento venivano misurate le concentrazioni plasmatiche di FLC all'inizio e al termine di ogni ora e venivano calcolate le percentuali di riduzione orarie e per dialisi e la riduzione percentuale totale dopo 5 trattamenti. Ogni paziente, inoltre, era sottoposto a schemi chemioterapici adeguati alla patologia e alle comorbidità.

I valori medi di sFLC all'esordio erano di 4399.6 mg/L (1680-7533) e la riduzione percentuale totale di sFLC per singolo trattamento era in media del 23% (19.2-98%). Dei 4 pazienti trattati, 3 mostravano una riduzione plasmatica di sFLC superiore al 50% dopo una settimana di trattamento; inoltre 2 pazienti su 4 hanno recuperato una funzione renale che ha permesso l'interruzione del trattamento dialitico (Tab. I).

La misura della riduzione percentuale di sFLC per ora di trattamento mostrava differenze tra le prime due ore (riduzione media del 15 e del 10% nella I e nella II ora, rispettivamente) e le ore successive (riduzione media dello 0.5%), nelle quali il processo perdeva la sua efficacia.

**TABELLA I - ELENCO PAZIENTI E DATI DI EFFICACIA DIALITICA**

pz	sFLC	n° HD	livelli basali sFLC mg/L	sFLC RR% per HD	□% tot*
1	□	5	1509.2 (1830-1060)	22.4%(11.3-34.4%)	52%
2	□	5	1549.8 (3069-1064)	17.7% (32.3-6.4%)	68%
3	□	5	2504 (3583-2106)	14.7% (16.2-12.7%)	19.2%
4	□	8	7533.6 (15233.20-39.04)	36.4% (75.9-3%)	98%

\*Differenza percentuale totale di FLC prima e dopo i 5 trattamenti consecutivi

In conclusione, il trattamento con BK 2.1 è in grado di rimuovere mediamente il 23% di FLC circolanti e la ripetizione quotidiana del trattamento associata alla chemioterapia riduce significativamente i valori plasmatici di sFLC. Inoltre, la dimostrazione che solo le prime due ore di dialisi rimuovono le sFLC permette di migliorarne l'efficacia con la sostituzione bioraria del filtro anche tramite appositi circuiti extracorporei implementati e in studio presso la nostra divisione.

**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.

---

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78 (1): 21-33.
2. Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 (6): 1129-36.
3. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (3): 886-95.

# REOFERESI & EPATITE CRONICA ATTIVA (ECA) HCV+

Giovanni Crovetti<sup>1</sup>, Raffaella Visonà<sup>2</sup>, Cinzia Moro<sup>1</sup>, Giovanna Martinelli<sup>1</sup>, Adamo Piralì<sup>3</sup>, Barbara Menzaghi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SIMT-Emaferesi, A.O. Ospedale di Circolo Busto Arsizio, Busto Arsizio (VA)

<sup>2</sup>U.O. Malattie Infettive, A.O. Ospedale di Circolo Busto Arsizio, Busto Arsizio (VA)

<sup>3</sup>U.O. Laboratorio Analisi, A.O. Ospedale di Circolo Busto Arsizio, Busto Arsizio (VA)

## Indirizzo degli Autori:

Dr. Giovanni Crovetti

SIMT-Emaferesi A.O. Ospedale di Circolo Busto Arsizio

Presidio Ospedaliero di Busto Arsizio

Piazzale Solaro 3

21052 Busto Arsizio (VA)

e-mail: gcrovetti@aobusto.it

La terapia con Interferon (IFN) elimina efficacemente il virus HCV sia in monoterapia che in combinazione con Ribavirina (1). Tuttavia, nel 40% dei pazienti con epatite cronica attiva (ECA) HCV+, il trattamento combinato PEG-IFN e ribavirina, protratto per 48 settimane, è inefficace nel ridurre la viremia. È altresì noto che è possibile rimuovere fisicamente dal torrente circolatorio le particelle di HCV, come dimostrato dalla riduzione di HCV-RNA nel corso di scambio plasmatico, emofiltrazione, procedure utili nella terapia della crioglobulinemia e/o della vasculite (2). Le particelle di HCV hanno un diametro compreso tra i 55 e i 65 nm, dimensioni che permettono l'intrappolamento nella fibra cava del filtro i cui pori hanno un diametro di 30 nm. Il plasma trattato con la filtrazione a cascata (FC) determina una sostanziale modificazione reologica del plasma per la capacità di intrappolare nella camera di filtrazione le frazioni ad alta densità delle particelle di HCV (immunocomplessi IgG vs frazione a bassa densità ove HCV è legato a LDL) (3, 4). La riduzione delle frazioni ad alta densità è associata a una migliore risposta alla terapia con IFN. Con lo scopo di valutare l'eventuale sinergia della rimozione fisica (FC) e della terapia con IFN-Ribavirina nella riduzione precoce della viremia, abbiamo condotto uno studio di fattibilità con arruolamento di pazienti con ECA HCV+ genotipo 1 e viremia elevata non responsivi alla terapia con IFN. Si presentano, di seguito, i risultati:

critéri di eleggibilità dei pazienti: HCV-RNA+ con viremia >100 KIU/mL, genotipo 1, pazienti non responsivi a precedente terapia con IFN, persistenti valori elevati di transaminasi >6 mesi, HBsAg-, Plts >100.000/mm<sup>3</sup>, WBC >3000/mm<sup>3</sup>, Hb >12 g/dL, età 20-69 anni e assenza di controindicazioni ad aferesi; i pazienti sono stati trattati in regime ambulatoriale. Procedura di FC: frazionamento primario con separatore cellulare a flusso continuo Cobe Spectra, plasma filtrazione secondaria con cartuccia Cascadeflo EC-50W Asahi, pori 30nm; volume di plasma trattato: 50 mL/kg per seduta. *Timing* del protocollo: 1 FC/settimana per 3 settimane; IFN a +24 ore e a seguire Ribavirina. Determinazione HCV-RNA: metodica Cobas Taqman Roche, PCR *Real Time*, sensibilità 15 ui/mL. Il *timing* per la quantificazione della viremia e per il monitoraggio della *clearance* è stato il seguente: a) HCV-RNA basale ad ogni FC, b) HCV-RNA in corso di FC mediante campionamento da linea di ingresso/uscita dalla cartuccia a metà procedura e al termine, c) monitoraggio mensile della viremia fino alla conclusione del *follow-up* (1 anno). Criteri di risposta: risposta completa (RC): HCV-RNA=0; risposta parziale (RP): riduzione HCV-RNA >50%; *non responder* (NR): riduzione HCV-RNA <50%.

Sono stati arruolati complessivamente 10 pazienti, 9 uomini e 1 donna con *range* di età 35-52 anni; in 7 pazienti vi era una concomitante presenza di infezione HIV+. In tutti i casi il protocollo è stato completato. Non si segnala alcuna reazione avversa alla procedura di FC. Risposta al trattamento: la RC è stata ottenuta in 4 pazienti, di cui 3 con persistente negatività HCV-RNA al termine del *follow-up*, mentre 1 paziente ha presentato una ripresa precoce della viremia dopo un'epatite alcolica. In 3 casi è stata ottenuta una RP, mentre 3 pazienti non hanno risposto. Si segnala che, nei pazienti con infezione da HIV, non si sono evidenziati una riduzione significativa dei linfociti CD4+ o un incremento della carica virale.

Dallo studio di fattibilità si evince che: a) la FC è stata ben tollerata da tutti i pazienti, b) si conferma che il sistema di filtrazione è capace di trattenere le molecole HCV-RNA, c) l'integrazione e la sequenzialità FC & IFN hanno ridotto l'entità della sintomatologia soggettiva da "IFN". Tuttavia, l'*end point* primario dello studio, il conseguimento di una stabile RC, è stato raggiunto solo in 3 soggetti. Visti i risultati conseguiti, un'ipotesi di sviluppo del protocollo potrebbe prevedere l'esecuzione di un numero maggiore di FC, sino a 5, per conseguire più facilmente una riduzione della viremia HCV-RNA >50% del valore basale.

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI:** Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seef LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39 (4): 1147-71.
2. Ferrannini M, Vischini G, Staffolani E, et al. Rheopheresis in vascular disease. *Int J Artif Organs* 2007; 30 (10): 923-9.
3. Fujiwara K, Kaneko S, Kakumu S, et al. Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load. *Hepatology Res* 2007; 37 (9): 701-10.
4. Taniguchi M, Furukawa H, Shimamura T, et al. Impact of double filtration plasmapheresis in combination with interferon and ribavirin in living donor liver transplant recipients with hepatitis C. *Transplantation* 2006; 81 (12): 1747-9.

# LA PLASMAFERESI NELLA GLOMERULO SCLEROSI FOCALE SEGMENTARIA: FOLLOW-UP IN TRE CASI CON DIFFERENTE RISPOSTA TERAPEUTICA

**Andrea Mancini<sup>1</sup>, Vincenzo Giancaspro<sup>1</sup>, Riccardo Losappio<sup>2</sup>, Cristoforo Cuzzola<sup>1</sup>, Alfonso Ramunni<sup>3</sup>, Francesco Petrarulo<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>S.C. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Di Venere, Bari

<sup>2</sup>S.C. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Dimiccoli, Barletta

<sup>3</sup>Sezione di Nefrologia, Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica, Università di Bari, Bari

## Indirizzo degli Autori:

Dr. Andrea Mancini

S.C. di Nefrologia e Dialisi

Ospedale di Venere

Via Ospedale di Venere

70131 Bari

e-mail: andreadot@libero.it

L'eziopatogenesi della glomerulo sclerosi focale segmentaria (GSFS) prevede due differenti meccanismi: la presenza di un fattore circolante proteinurico, che ha stimolato l'uso di tecniche di plasmateresi terapeutica (TPE), capaci di eliminare detto fattore, e l'esistenza di mutazioni genetiche responsabili del danno glomerulare (1-4).

Descriviamo tre casi di GSFS trattati con TPE nei quali sono state ottenute tre diverse risposte terapeutiche. I tre pazienti sono stati sottoposti a indagini genetiche finalizzate all'evidenziazione di mutazioni a carico dei geni NPHS1 e NPHS2, codificanti rispettivamente per nefrina e podocina, e degli esoni 8 e 9 del gene WT1, che potessero in qualche maniera spiegare la differente risposta terapeutica.

**I caso:** uomo di 37 anni, ha presentato una recidiva di GSFS nella fase post-trapianto trattata con TPE in aggiunta alla terapia immunosoppressiva. Quest'ultima associazione ha consentito di mantenere una sostanziale stabilità della funzione renale e una proteinuria nel range non nefrosico. Con la sospensione del trattamento con TPE, dopo tre anni si è assistito alla ricomparsa della SN, quindi alla remissione dopo il trattamento con TPE e a una nuova recidiva dopo la sua sospensione, associata, questa volta, a insufficienza renale, con reinserimento in dialisi.

Dopo tre anni, è stato sottoposto a un nuovo trapianto renale, a cui ha fatto seguito una recidiva di GSFS trattata con cicli di TPE, seguita da una stabilizzazione della funzione renale e da una riduzione della proteinuria. Dopo un anno di sospensione della TPE, nuova recidiva di GSFS, quindi ripresa della TPE con stabilizzazione degli indici di funzione renale e riduzione della proteinuria (5).

**II caso:** donna di 52 anni affetta da GSFS. Per l'alternarsi di fasi di stabilizzazione e di recidive della sindrome nefrosica, la paziente è stata sottoposta alla terapia steroidea, con ciclofosfamide, micofenolato mofetile, ciclosporina e, infine, con anticorpi anti-CD20, non ottenendo mai una completa e duratura regressione della sindrome nefrosica. È stato, quindi, iniziato un trattamento con TPE, ottenendo, dopo le prime otto sedute, una progressiva riduzione della proteinuria. Per la ricomparsa di una proteinuria nel range nefrosico, nonostante il trattamento con TPE, si è proceduto alla sospensione dello stesso.

**III caso:** uomo di 54 anni affetto da GSFS trattato con ACE inibitori, con ciclofosfamide/metilprednisolone e con ciclosporina, senza mai ottenere una regressione della SN. Visti gli insuccessi della terapia medica, il paziente è stato sottoposto a 16 sedute di TPE, ma, anche in questo caso, non si è avuta una remissione della malattia. In definitiva, abbiamo descritto un caso di GSFS con "plasmateresi dipendenza", un caso con iniziale risposta alla terapia e con la successiva ricomparsa della proteinuria nel range nefrosico e, infine, un caso di assoluta mancanza di risposta terapeutica. Le indagini genetiche non hanno evidenziato mutazioni associate ai geni NPHS1 e NPHS2, ma ciò non esclude che il difetto possa essere presente in un gene codificante per un'altra proteina podocitaria.

**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.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kaplan JM, H Kim S, North KN, et al. Mutations in ACTN4, Encoding alpha-actinin-4 cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000; 24: 251.
2. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 878.
3. Sharma M, Sharma R, McCarthy ET, Savin VJ. "The FSGS factor:" enrichment and in vivo effect of activity from focal segmental glomerulosclerosis plasma. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 552-61.
4. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M. A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int* 1991; 40: 453-60.
5. Canaud G, Martinez F, Noël LH, Mamzer MF, Niaudet P, Legendre C. Therapeutic approach to focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)* 2010; 24 (3): 121-8.

# FOTOFERESI: UN NUOVO TRATTAMENTO IMMUNOMODULANTE NEL TRAPIANTO DI RENE

**Gaspere Elios Russo, Anna Rita D'Angelo, Massimo Testorio, Fabio Mazza, Barbara Borzacca, Guido Laudani, Ilaria Serriello, Marta Casarci, Giuliana Guido, Alessandra Cicchinelli, Marco Cavallini**

U.O.S. Dialisi Peritoneale e Plasmaferesi – U.O.C. Nefrologia A; D.A.I. Nefrologia-Urologia – Azienda Policlinico Umberto I – I Facoltà di Medicina e Chirurgia – “Sapienza” Università di Roma, Roma

## Indirizzo degli Autori:

Dr. Marco Cavallini  
Viale del Policlinico 155  
00161 Roma  
e-mail: cavallini.mar@gmail.com

La Fotochemioterapia Extracorporea (ECP) è una nuova forma di immunoterapia che consiste nell'utilizzo di un'apparecchiatura per leucoferesi e che permette l'esposizione extracorporea dei leucociti, potenzialmente patogeni, all'8-metossiporalene (8-MOP) e alle radiazioni ultraviolette, a cui segue la reinfusione delle cellule così trattate.

La ECP è una terapia immunomodulatoria approvata dalla United States Food and Drug Administration sin dal 1988 per il trattamento delle forme avanzate di linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) (1).

La ECP è un mezzo terapeutico utile per lo sviluppo di un'immunomodulazione sostenuta da linfociti citotossici CD8+ clone specifici. I linfociti T, bersaglio della ECP, sono modificati dall'evento della fotoattivazione (8MOP + UVA) e sviluppano una spiccata immunogenicità in assenza di una soppressione della risposta immune dell'ospite.

Recenti studi ne hanno indicato una possibile utilità anche nel trattamento delle GNF e nel contrastare il rigetto in numerosi trapianti d'organo (1-5). Da sottolineare come, a differenza degli altri trapianti d'organo, nella gestione del trapianto di rene è consigliabile utilizzare diverse associazioni di farmaci immunosoppressori per evitare il rigetto (Tab. I).

## Caso clinico

Paziente maschio di 51 anni, con ESRD secondaria a GNF rapidamente progressiva, diagnosticata nel 2003. Il paziente è stato sottoposto a Tx da donatore cadavere nel 2005 (età dialitica 19 mesi) e ha effettuato successivi controlli periodici presso il nostro ambulatorio di nefrologia con valori di creatininemia costanti tra 1.3 e 1.5 mg/dL e con proteinuria 24 h sempre assente.

**TABELLA I**

Classe	Farmaco	RENE	FEGATO	CUORE	POLMONE	PANCREAS
INIBITORI DELLE CALCINEURINE	Ciclosporina	+	+	+	+	+
	Tacrolimus	+	+			
ANTIMITOTICI	Azatioprina	+	+	+	+	+
	Micofenolato (mofetile)	+	+	+		
	Micofenolato (sodico)	+				
INIBITORI m-TOR	Sirolimus	+				
	Everolimus	+		+		
"BIOLOGICI"	Daclizumab	+				
	Basiliximab	+				

Il paziente effettuava una triplice terapia immunosoppressiva con ciclosporina (livelli plasmatici sempre nei ranges terapeutici), micofenolato e cortisone. Il controllo pressorio era ottimale con la terapia con ACE-i e sartanico.

Nel Dicembre del 2008, rialzo della creatinemia (1.6-1.8 mg/dL) con comparsa di proteinuria tra i 300 e i 500 mg/24 h. Abbiamo sfruttato la potenzialità della tecnica fotoforetica sottoponendo il paziente a un ciclo di ECP (2 sedute in 2 giorni consecutivi) ogni 15 giorni per tre mesi, seguiti da 1 ciclo al mese per altri tre mesi.

Al follow-up (12 mesi), la creatinemia non ha mostrato variazioni significative rispetto ai valori basali (creatinemia 1.3-1.4 mg/dL) con la proteinuria 24 h che era tornata assente.

Nel corso dei trattamenti e nei mesi successivi, il paziente non ha mostrato nessun effetto collaterale.

Nella nostra esperienza clinica, la ECP è risultata essere efficace nel prevenire il rigetto acuto quando la comune terapia immunosoppressiva non risultava essere efficace. Inoltre, è stato dimostrato che la ECP può determinare una riduzione della proteinuria e dei livelli di grassi nel sangue. In contrasto con i convenzionali immunosoppressori, la ECP determina una modulazione selettiva dell'attività immunosoppressiva, è estremamente ben tollerata dall'organismo e determina minimi effetti collaterali.

Le maggiori cause di perdita del Tx renale sono il rigetto acuto/cronico e la recidiva della malattia di base. Entrambe queste cause hanno un'eziopatogenesi immunitaria. La capacità immunomodulatoria della ECP, se confermata con studi randomizzati e controllati, può diventare un'alternativa valida e priva di importanti effetti collaterali nella gestione di questi pazienti.

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI:** Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Russo GE, Cavallini M, Centi A, Baliva G, Carraro M, Pugliese F. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of glomerulopathies with associated nephrotic syndrome. *J Nephrol* 2010; 23 (1): 85-9.
2. Jardine MJ, Bhandari S, Wyburn KR, Misra AK, McKenzie PR, Eris JM. Photopheresis therapy for problematic renal allograft rejection. *J Clin Apher* 2009; 24 (4): 161-9.
3. Baron ED, Heeger PS, Hricik DE, Schulak JA, Tary-Lehmann M, Stevens SR. Immunomodulatory effect of extracorporeal photopheresis after successful treatment of resistant renal allograft rejection. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17 (2): 79-82.
4. Lamioni A, Carsetti R, Legato A, et al. Induction of regulatory T cells after prophylactic treatment with photopheresis in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007; 83 (10): 1393-6.
5. Dall'Amico R, Murer L, Montini G, et al. Successful treatment of recurrent rejection in renal transplant patients with photopheresis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (1): 121-7.

# RUOLO DEL *PLASMA EXCHANGE* TERAPEUTICO NEL TRATTAMENTO DELLE RICADUTE DI SCLEROSI MULTIPLA NON RESPONSIVE AI CORTICOSTEROIDI

**Maria Giulia Fadda<sup>1</sup>, Mario Pani<sup>1</sup>, Rosa Manconi<sup>1</sup>, Giuseppe Fenu<sup>1</sup>, Eleonora Cocco<sup>2</sup>, Claudia Sardu<sup>3</sup>, Valentina Oppo<sup>2</sup>, Luigina Musu<sup>2</sup>, Lorena Lorefice<sup>2</sup>, Giancarlo Coghe<sup>2</sup>, Jessica Frau<sup>2</sup>, Rachele Piras<sup>2</sup>, Elena Mamusa<sup>2</sup>, Nicola Carboni<sup>2</sup>, Maria Giovanna Marrosu<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Az. Ospedaliera Brotzu, Cagliari

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Neurologiche, Università degli Studi di Cagliari, Cagliari

<sup>3</sup>Dipartimento di Igiene e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari, Cagliari

## Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Maria Giulia Fadda

Piazzale Ricchi 1

09131 Cagliari

e-mail: faddagiulia@hotmail.com

Questo studio retrospettivo mira a valutare gli effetti del *plasma exchange* (PEX) sulle ricadute nei pazienti affetti da sclerosi multipla (SM) non responsivi agli steroidi (CS) ad alte dosi.

La SM è una malattia infiammatoria autoimmune del Sistema Nervoso Centrale in cui il bersaglio è rappresentato dalla mielina e dagli assoni a livello encefalico e del midollo spinale. Le tipiche lesioni istologiche compaiono in tempi e siti diversi, dando luogo a quadri clinici variabili, dall'alternarsi di attacchi acuti e remissioni cliniche a una lenta e costante progressione della disabilità neurologica anche in assenza di attacchi acuti.

La SM rappresenta la seconda causa di disabilità neurologica nei giovani adulti ed è circa due volte più comune nelle donne; l'età di insorgenza più frequente è tra i 20 e i 40 anni.

Gli aspetti caratterizzanti la malattia sono fondamentalmente l'infiammazione a carico della mielina, almeno parzialmente reversibile, e la degenerazione neuronale, causa principale della disabilità neurologica. L'aspetto fisiopatologico determina la situazione clinica dei pazienti.

Le diverse presentazioni cliniche della malattia possono essere così riassunte: forma recidivante-remittente, caratterizzata da attacchi ricorrenti, senza progressione della disabilità neurologica, forma secondariamente progressiva, dove gli attacchi clinici ripetuti determinano una progressione della disabilità, forme progressive sin dall'inizio (20% dei casi), distinte in forme primariamente progressive, dove si ha una graduale progressione della disabilità neurologica senza attacchi acuti, e in forme progressive-recidivanti, dove la progressione è associata ad attacchi acuti.

La terapia prevede l'uso di farmaci immunomodulanti (Interferone, Glatimarer acetato) e immunosoppressori (Mitoxantrone, Anticorpi monoclonali) nel controllo dello stato infiammatorio, mentre, nelle fasi acute, il trattamento *standard* è rappresentato dai CS per via endovenosa; se questi non sortiscono l'effetto desiderato si può prendere in considerazione il trattamento con PEX (1, 2). Per il nostro studio sono stati reclutati 54 pazienti (36 femmine, 18 maschi) che hanno eseguito cicli di aferesi terapeutica presso il Centro Trasfusionale di Cagliari nel periodo compreso tra Gennaio 2001 e Maggio 2009; 46 avevano una forma recidivante-remittente e 8 una forma secondaria progressiva di SM. L'età media era di 29.3 anni. Per individuare fattori predittivi del risultato abbiamo valutato il miglioramento delle lesioni o la comparsa di nuove lesioni alla risonanza magnetica, la gravità della malattia, la sintesi intratecale, e il numero di bande oligoclonali.

Il ciclo di terapia era così modulato: due PEX/settimana per quattro settimane, quindi un PEX/settimana per quattro settimane, per un totale di dodici procedure in due mesi, e, infine, una nuova valutazione neurologica.

La risposta è stata stimata in base alle variazioni dell'EDSS (*Expanded Disability Status Score*) e del FS (*Functional Status*).

L'EDSS medio un mese prima del ciclo terapeutico era 2.8 (DS±1.56), alla ricaduta era 4.5 (DS±1.47) e dopo PEX era 3.5 (DS±1.55); la durata media della malattia era di 7.7 anni (DS±8.4).

Dopo il ciclo terapeutico, lo score EDSS era diminuito in 40 pazienti (74.1%) e invariato in 14 (25.9%) (p=0.0000, *Wilcoxon Test*, WT). Alla valutazione con il FS, si è riscontrato un miglioramento nel FS Piramidale (p=0.0001) e sensitivo (p=0.0003). Tuttavia, il FS interessato principalmente non è predittivo di efficacia.

La risposta al PEX non era influenzata da altre variabili esaminate all'analisi univariata.

I CS vengono raccomandati come prima linea di trattamento nelle ricadute di SM, ma alcuni pazienti non rispondono alla terapia.

Le Linee Guida europee suggeriscono che vi sia un sottogruppo di pazienti che potrebbe giovare del trattamento con PEX, ma il solo studio randomizzato in doppio cieco disponibile include 12 pazienti, tutti con ricadute severe. Il nostro studio suggerisce che bisognerebbe riconsiderare l'uso del PEX nella pratica clinica quotidiana per il trattamento delle recidive di SM non responsive ai CS. Sono necessari, comunque, studi più ampi per definire fattori predittivi della risposta e protocolli ideali.

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI:** Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

---

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Tumani H. Corticosteroids and plasma exchange in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255 (Suppl. 6): 36-42.
2. Keegan M, König F, McClelland R, et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 2005; 366: 579-82.

# EFFICACIA DI GRANULOCYTE-MONOCYTE ADSORPTIVE APHERESIS (GMA) IN UN CASO DI COLITE ULCEROSA (CU) STEROIDO REFRATTARIA (SR) RECIDIVA A TRATTAMENTO CON ANTI-TNF $\alpha$

**Francesca Calella<sup>1</sup>, Ottaviano Tarantino<sup>1</sup>, Francesca Belli<sup>1</sup>, Beatrice Mallardi<sup>1</sup>, Debora Dacomo<sup>1</sup>, Massimiliano Biagini<sup>1</sup>, Stefania Monti<sup>2</sup>, Luigi Moriconi<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>U.O.C. Gastroenterologia, AUSL 11, Empoli (FI)

<sup>2</sup>U.O.C. Nefrologia, AUSL 11, Empoli (FI)

## Indirizzo degli Autori:

Dr. Francesca Calella  
U.O.C. Gastroenterologia  
Azienda USL 11  
Ospedale San Giuseppe  
Viale Boccaccio 6  
50053 Empoli (FI)  
e-mail: f.calell@tin.it

**Introduzione.** La Colite Ulcerosa (CU) è una malattia infiammatoria cronica del colon-retto a eziologia e patogenesi non completamente note. La terapia si basa sull'uso di farmaci anti-infiammatori come i 5-aminosalicilati e i corticosteroidi. Fino al 40% dei pazienti non risponde a tali terapie e può andare incontro a procto-colectomia. In questi casi, la Ciclosporina A e gli anti-TNF $\alpha$  sono risultati efficaci nel ridurre il tasso di colectomia, ma il loro effetto e la loro sicurezza a lungo termine non sono completamente noti.

Numerosi studi hanno evidenziato che i leucociti periferici attivati hanno un ruolo primario nella patogenesi della CU (1, 2) e il trattamento con GMA si è dimostrato sicuro ed efficace nei casi di CU anche steroide-refrattari (3-5). Adacolumn<sup>®</sup> è un sistema per aferesi extracorporea selettiva per la rimozione dei granulociti e dei monociti/macrofagi approvata nel 2000 per il trattamento della CU attiva.

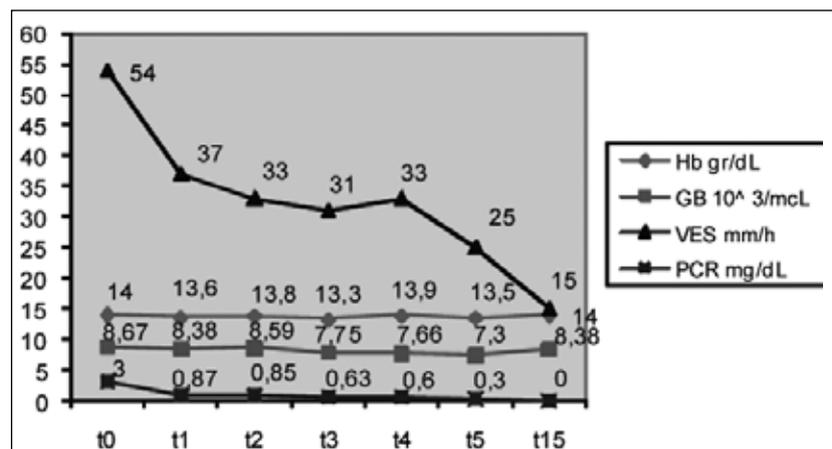


Fig. 1 - Andamento esami nel tempo.

**Materiali e Metodi.** Uomo di 44 anni affetto dal 2002 da CU con successivo sviluppo di steroide-resistenza e trattato dal 2006, per un anno, con anti-TNF $\alpha$  con remissione clinica e mantenimento con azatioprina. Nel Novembre 2009, recidiva di malattia con 4-5 evacuazioni/die di feci ematiche e aumento degli indici di flogosi (Fig. 1:t0) e rilievo endoscopico di attività moderata-severa estesa fino al traverso con un DAI (Disease Activity Index) di 10. Trattato con metilprednisolone 1 mg/kg/die ev con risposta parziale e recidiva allo scalare dello steroide. Per rilievo di positività del Quantiferon e per il rischio di reazioni infusionali al ritrattamento con anti-TNF è stato sottoposto a 5 sedute di GMA (Adacolumn®), una a settimana, ciascuna di 60 min a flusso ematico di 30 mL/h. Ogni settimana è stata rivalutata l'attività della malattia e, a 10 settimane dal termine del trattamento, è stato sottoposto a un controllo endoscopico (Fig. 1:t15). Dopo l'induzione della remissione è stata ripresa la terapia di mantenimento con azatioprina ed è stato sottoposto a un follow-up clinico trimestrale.

**Risultati.** Il paziente ha presentato solo lieve cefalea autolimitante nelle prime ore dal trattamento. Durante il trattamento vi è stato un progressivo miglioramento clinico fino alla scomparsa della diarrea e alla normalizzazione degli indici di flogosi (Fig. 1). A 10 settimane (Fig. 1:t15) dalla terapia, il paziente è in remissione clinica, ematochimica ed endoscopica con DAI di 0. A 18 mesi dal termine del trattamento, il paziente è in remissione in terapia di mantenimento con azatioprina.

**Conclusioni.** Il trattamento con GMA con Adacolumn® si è dimostrato efficace e sicuro in questo caso di CU, prospettandosi quale valida alternativa nei casi steroide-refrattari con controindicazioni o recidiva al trattamento con anti-TNF $\alpha$ .

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI:** Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Noguchi A, Watanabe K, Narumi S, et al. The production of interferon-gamma-inducible protein 10 by granulocytes and monocytes is associated with ulcerative colitis disease activity. *J Gastroenterol* 2007; 42 (12): 947-56.
2. Mahida YR. The key role of macrophages in the immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6 (1): 21-33.
3. Hibi T, Sameshima Y, Sekiguchi Y, et al. Treating ulcerative colitis by Adacolumn therapeutic leucocytapheresis: clinical efficacy and safety based on surveillance of 656 patients in 53 centres in Japan. *Dig Liver Dis* 2009; 41 (8): 570-7.
4. Habermalz B, Sauerland S. Clinical effectiveness of selective granulocyte, monocyte adsorptive apheresis with the Adacolumn device in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2010; 55 (5): 1421-8.
5. Naganuma M, Funakoshi S, Sakuraba A, et al. Granulocytapheresis is useful as an alternative therapy in patients with steroid-refractory or -dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10 (3): 251-7.

# LDL-C AFERESI: CASO CLINICO

**Gesualdo Campolo, Francesco Errichiello, Marcello Amato**

U.O. Nefrologia e Dialisi, ASL 4, Prato

## Indirizzo degli Autori:

Dr. Gesualdo Campolo

Piazza Ospedale 1

59100 Prato

e-mail: gcampolo@usl4.toscana.it

**Introduzione:** Alcuni pazienti ipercolesterolemici non rispondono in maniera adeguata ad interventi terapeutici quali l'attività fisica, la dieta e i farmaci. In questi casi, la LDL aferesi costituisce un'ottima alternativa terapeutica per ridurre i livelli di LDL-Colesterolo (LDL-C). Il primo sistema per l'adsorbimento diretto di LDL e Lp(a) dal sangue intero (DALI) utilizza un circuito per la circolazione extracorporea in cui l'LDL-C e la Lp(a) vengono rimossi e, parallelamente, vengono recuperati l'HDL-C antiaterogenico e altre proteine utili. Gli effetti clinici della LDL aferesi migliorano sintomi quali l'angina e la resistenza alla fatica fisica, riducendo gli eventi coronarici clinici, il ricorso all'angioplastica e/o ad interventi di bypass, l'infarto miocardico e, infine, la mortalità per cause coronariche. La riduzione delle lipoproteine aterogene e dei fattori di coagulazione operata dalla LDL aferesi ha un'influenza positiva sull'emoreologia e sulla funzione endoteliale. Un'altra importante conseguenza della LDL aferesi è la riduzione dei ricoveri dei pazienti, con un conseguente risparmio sui costi.

**Materiale e metodi:** Abbiamo trattato un paziente maschio, di 55 anni, con intolleranza soggettiva (crampi) e biochimica (elevati valori sierici di cpk) alle statine; anamnesi familiare cardiovascolare positiva; e anamnesi patologica remota: GN a lesioni minime e nefrite interstiziale (attualmente in remissione clinica) e CKD stadio II, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica con pregressa PTCA (malattia coronarica trivasale) e duplice stent, diabete mellito tipo II, e dislipidemia familiare tipo IV. Il periodo di trattamento - osservazione è di 36 mesi. Date le condizioni cliniche e i livelli di colesterolo del paziente, abbiamo deciso di utilizzare la colonna DALI 750 (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germania). Tutti i trattamenti vengono eseguiti utilizzando la macchina per aferesi ART Universal.

Il paziente è stato selezionato per trattamenti DALI una volta ogni tre settimane. In ogni sessione viene trattato dall'1.3 all'1.6% del volume ematico e la durata del trattamento è di circa 90'.

**Risultati:** La Fig. 1 mostra l'andamento trimestrale durante i 36 mesi di osservazione dell'LDL-C, del Col. T, e dell'HDL-C.

**Conclusioni:** Nonostante la nostra esperienza sia limitata ad un solo paziente, i nostri dati relativi ai 36 mesi di trattamento mostrano una significativa riduzione dell'LDL-C, e del COL-T, ed una sostanziale stazionarietà dell'HDL-C. Da segnalare una stazionarietà della funzione renale residua e della modesta proteinuria. La procedura è risultata semplice, sicura e ben tollerata senza alcuna modifica della terapia orale usuale e non si è avuto nessun giorno di degenza ospedaliera. Anche un test al cicloergometro è risultato negativo.

**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.

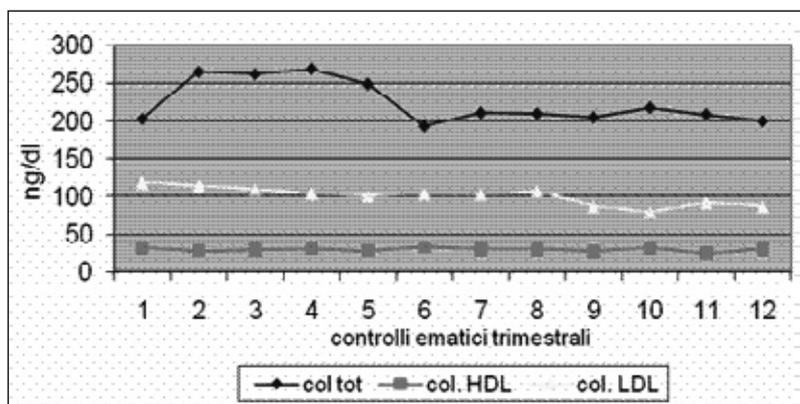


Fig. 1

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Stefanutti C, Vivenzio A. Treatment of symptomatic hyperlipidemia with LDL-apheresis vs usual care. *Aph Tansf Sci* 2009
2. Stefanutti C, D'Alessandri G. Treatment of symptomatic Hyperlipidemia with LDL-Apheresis: a multicentric study. *Atherosclerosis Supplements* 10 2009.
3. Thompson GR, Barbir M. Efficacy criteria and cholesterol target for LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2010; Feb. 208(2): 317-21, Epub 2009 Jun
4. Bosch T, Wendler T. Improvement of hemorheology by DALI apheresis: acute effects on plasma viscosity and erythrocyte aggregation in hypercholesterolemic patients. *Ther Apher* 2011 Oct; 5(5): 372-6.
5. Bosch T. Direct adsorption of lipoproteins from whole blood by DALI apheresis: technique and effects. *Ther Apher* 2011, Aug; 5(4): 239-43.

# STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO PER LDL-AFERESI: ANALISI RETROSPETTIVA (2007)

**Claudia Stefanutti<sup>1</sup>, Serafina Di Giacomo<sup>1</sup>, Maria Cossu<sup>2</sup>, Claudia Morozzi<sup>1</sup> e gruppo di lavoro Studio Multicentrico Italiano per la LDL-afesi (SMILDLa)<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare, U.O. Tecniche Terapeutiche Extracorporee, U.O.C. Medicina TrASFusionale e Immunoematologia

<sup>2</sup>U.O.C. Nefrologia Dialisi e Trapianto ASL 1, Ospedale "SS. Annunziata"

<sup>3</sup>Studio Multicentrico Italiano LDL-afesi (SMILDLa) (Composizione del Gruppo e Istituzioni):

L'Aquila: Luigi Dell'Orso. U.O.C. Immunoematologia e TrASFusionale, Ospedale "San Salvatore"

Bari 1: Alfonso Ramunni. Nefrologia 1, Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica. Università degli Studi di Bari

Bari 2: Tommaso De Palo. U.O.C. Nefrologia e Dialisi Pediatrica, Ospedale "Giovanni XXIII"

Cagliari: Paolo Pintus, Sandra Anedda. Centro Malattie Dismetaboliche e Arteriosclerosi, Ospedale "G. Brotzu"

Forlì: Giuseppe Migliori, Stefano Baravelli. Servizio di Immunoematologia e Medicina TrASFusionale, Ospedale "G.B. Morgagni L. Pierantoni"

Milano: Ghil Busnach. U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Terapia del Trapianto Renale, Ospedale Niguarda "Ca' Granda"

Nuoro: Patrizia Vatter. U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "S. Francesco"

Padova: Giustina De Silvestro, Piero Marson. U.O.C. Immunotrasfusionale, Az. Ospedaliera di Padova, Università degli Studi di Padova

Palermo: Rosalia Agliastro. U.O.C. Immunoematologia e Medicina TrASFusionale, ARNAS Ospedale Civico e Benfratelli, Ospedale "G. Di Cristina e M. Ascoli"

Pistoia: Giovanna D'Alessandri, Adriana Tognaccini. U.O.C. Immunoematologia e TrASFusionale, ASL 3 Pistoia

Prato: Marcello Amato. Nefrologia ASL 4, Ospedale di Prato

Reggio Emilia: Gianpaolo Russi. U.O.C. Medicina TrASFusionale e Immunoematologia - "Arcispedale S. Maria Nuova"

Roma: Claudia Stefanutti (coordinazione SMILDLa), Serafina Di Giacomo, Dipartimento di Medicina Molecolare, U.O. Tecniche Terapeutiche Extracorporee - U.O.C. Medicina TrASFusionale e Immunoematologia, Università degli Studi di Roma "La Sapienza" - Policlinico "Umberto I"

Sassari 1: Giuseppe Piredda. Anestesia e Rianimazione - Università degli Studi di Sassari

Sassari 2: Maria Cossu, Pietro Giorgio Pala. U.O.C. Nefrologia Dialisi e Trapianto - ASL 1, Ospedale "SS. Annunziata"

Sassari 3 (Ozieri): Luciangela Calvisi. U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Antonio Segni"

Trieste: Luigi Cattin, Maurizio Fonda. Medicina III, Servizio di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Az. Osp. Universitaria "Ospedali Riuniti di Trieste", Università degli Studi di Trieste, Ospedale di Cattinara, Ospedali Riuniti Di Trieste

Gallarate: Lorella Poli. U.O. Immunoematologia e Medicina TrASFusionale, Ospedale "S. Antonio Abate"

Verona: Maria Grazia Zenti. Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale Civile Maggiore

Viterbo: Maria Rita Guitarrini. Dipartimento di Medicina TrASFusionale Lazio Nord - ASL Viterbo, Ospedale "Bel Colle"

## **Indirizzo degli Autori:**

Prof.ssa Claudia Stefanutti

Dipartimento di Medicina Molecolare - U.O. Tecniche Terapeutiche Extracorporee -

U.O.C. Medicina TrASFusionale e Immunoematologia

Università degli Studi di Roma "La Sapienza" - Policlinico "Umberto I"

Viale del Policlinico 155; Via Chieti 7

00161 Roma

e-mail: plasmaferesi@tin.it

È stato condotto uno studio retrospettivo, lo Studio Multicentrico Italiano per la LDL-afesi (SMILDLa), con il coinvolgimento di 19 centri in Italia (distribuiti in tutto il Paese, nel nord, nel centro, nel sud e nelle isole maggiori) dove si effettua la LDLa (1, 2). L'indagine è stata condotta sottoponendo ai vari centri due questionari sequenziali, che potevano essere scaricati *on-line* da un sito appositamente allestito. Il numero totale dei trattamenti effettuati fino al 2007 era pari a 31012 e il numero dei pazienti sottoposti al trattamento fino al 2007 era pari a 229. Al 2007, i pazienti trattati ancora in vita erano

136 (74 maschi e 62 femmine), quelli sopravvissuti, ma non trattati, erano 95 e i deceduti erano 14. Le tecniche usate, enunciate secondo la frequenza con cui venivano utilizzate, erano le seguenti: adsorbimento con destransolfato su cellulosa, adsorbimento diretto dei lipidi mediante emoperfusione (DALI), precipitazione extracorporea delle LDL indotta da eparina, immunoadsorbimento, *Lipocollect 200* sistema autorigenerante, *plasma exchange* e filtrazione a cascata (3). I volumi di plasma e di sangue trattati per la procedura erano 3916.5 mL e 8735.1 mL, rispettivamente. Gli accessi vascolari più frequentemente utilizzati sono stati per l'84.4% di tipo venoso e per il 15.5% mediante fistola arterovenosa. I più frequenti effetti avversi riportati erano: l'ematoma da venipuntura (230 episodi), la bassa pressione in uscita dal separatore cellulare (125 episodi) e la coagulazione intracircolo (44 episodi). Nel secondo questionario (compilato da 19 centri), si chiedeva di riportare i seguenti dati: il tipo di diagnosi di dislipidemia e i referenti per la diagnosi genetico-molecolare e clinica, l'uso di farmaci ipocolesterolemizzanti con i relativi dosaggi, la tipologia di indagini cardiovascolari effettuate all'inizio del trattamento e nel *follow-up*, l'uso di farmaci non ipocolesterolemizzanti, con priorità per i farmaci cosiddetti cardiologici, includendo gli anticoagulanti orali, e, da ultimo, i dati inerenti l'appropriatezza dell'indicazione prescrittiva della LDLa e i dettagli clinici sul trattamento (4). Infine, sono state richieste informazioni, ove disponibili, sui pazienti che avevano per varie ragioni abbandonato il trattamento o che erano stati dimessi (5).

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI:** Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Stefanutti C, Italian Multicenter Study on Low-density Lipoprotein Apheresis Working Group. Italian Multicenter Study on Low-Density Lipoprotein Apheresis: retrospective analysis (2007). *Ther Apher Dial* 2010; 14 (1): 79-86.
2. Stefanutti C. The 2009 2nd Italian Consensus Conference on LDL-apheresis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20 (10): 761-2.
3. Stefanutti C, Di Giacomo S, Mazzarella B, Castelli A. LDL-apheresis: a novel technique (LIPOCOLLECT 200®). *Artif Organs* 2009; 33: 1103-8.
4. Stefanutti C, D'Alessandri G, Russi G, et al. Treatment of symptomatic HyperLp(a)lipoproteinemia with LDL-apheresis: a multicentre study. *Atheroscler Suppl* 2009; 10 (5): 89-94.
5. Thompson GR, HEART-UK LDL Apheresis Working Group. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2008; 198: 247-55.