

Aferesi selettiva/Plasmatrattamento

Il Consiglio Direttivo della nostra Società scientifica mi ha affidato il compito di trattare questo argomento e di renderlo disponibile sul sito della SIdEM, compito che svolgo con piacere. Ho ritenuto di articolare il lavoro nelle seguenti parti:

1. *Definizione e principi del trattamento*
2. *Indicazioni ASFA*
3. *Principali strumenti disponibili sul mercato*
4. *Applicazioni consolidate*
5. *Possibili applicazioni future*
6. *Esperienza personale*

Trattandosi di una rubrica, attraverso il sito sono disponibile ad accogliere domande, curiosità e proposte sull'argomento, impegnandomi a rispondere quanto prima.

Giustina De Silvestro

Definizione e principi del trattamento

Il progredire delle conoscenze sull'eziopatogenesi delle patologie trattabili, da un lato, e dall'altro l'individuazione delle specifiche molecole da rimuovere, hanno indotto a dare una nuova definizione alla plasmaferesi terapeutica, considerata oggi una procedura di extracorporea mediante la quale il plasma è separato dal sangue intero per essere rimosso e sostituito, oppure per essere successivamente trattato per la rimozione selettiva di una o più sostanze.

αcitoferesi costituisce il secondo capitolo di possibile applicazione dell'aferesi, andando ad agire su una componente cellulare normale e prodotta in eccesso, o su una componente cellulare patologica.

Qualora il plasma non venga sostituito, nell'intento di rimuovere specificamente una o più sostanze coinvolte nella patogenesi della malattia in trattamento, il plasma viene sottoposto a filtrazione, attraverso colonne che agiscono mediante pori di dimensione variabile (a setaccio), o adsorbimento attraverso colonne costituite da un supporto inerte a cui è legata una sostanza, chimica o proteica, in grado di legare e rimuovere specificamente una componente plasmatica.

La plasmaferesi selettiva, cioè la rimozione di una o più sostanze dal plasma, viene detta anche plasmatrattamento, in quanto il plasma rimosso (α -φερειν) non viene sostituito ma trattato e quindi reinfuso al paziente, senza liquidi di sostituzione.

I vantaggi di queste metodiche sono soprattutto di tipo biologico, in quanto vengono preservate tutte le sostanze plasmatiche, al di fuori di quelle che intenzionalmente vogliamo rimuovere, in particolar modo i fattori procoagulanti, che in caso di grave riduzione esporrebbero il paziente a rischio di trasfusione con plasma fresco congelato o con specifici fattori del commercio. Di vantaggio economico non è possibile parlare, se non per la filtrazione a cascata: per le altre metodiche, più è esasperata la selettività e specificità della rimozione, più è elevato il costo della procedura. Per gli aspetti organizzativi, la tecnologia ha fatto molti progressi recentemente, rendendo la metodica più semplice, e quindi operativamente più praticabile, rispetto agli inizi di queste applicazioni.

Un concetto importante è rappresentato dal complesso matrice-ligando: per *matrice* si intende il carrier, ovvero la sostanza inerte a cui è fissato per affinità il *ligando*, ovvero la sostanza che realizza di fatto l'adsorbimento, fissando con legame variabile (chimico, immunologico, elettrostatico) le sostanze patogene plasmatiche. Tutti questi sistemi devono avere caratteristiche di biocompatibilità. Nella Tabella seguente sono indicati i principali carrier utilizzati nei sistemi aferetici selettivi, e successivamente i principali ligandi.

SOSTANZA	STRUTTURA	ORIGINE	SOLUBILITA' IN ACQUA	GRUPPO ESPOSTO
Silice	Monomero	Naturale	No	-OH
Cellulosa	Polisaccaride	Naturale (cotone)	No	-OH
Agarosio	Polisaccaride	Naturale (alghe)	No	-OH
Sefarosio	Polisaccaride	Semisintetica	No	-OH
Poliacrilamide	Monomero	Sintetica	No	-NH ₂
Polivinilalcol	Monomero	Sintetica	No	-OH

Tabella I. caratteristiche dei principali carrier nei sistemi di immunoadsorbimento

LIGANDO	ADSORBITO	TIPO DI ADSORBIMENTO
Acido poliacrilico (DALI)	LDL, Lp(a)	Legame elettrostatico
Destransolfato (Liposorb)	LDL, Lp(a)	Legame elettrostatico
Ig specifiche (Therasorb)	LDL, Lp(a)	Reazione antigene-anticorpo
Ig specifiche (Lipopak)	Lp(a)	Reazione antigene-anticorpo
Eparina ambiente acido (HELP)	LDL, Fibrinogeno, Lp(a)	Legame chimico
Destransolfato (Selesorb)	Ab anticardiolipina, anti-nDNA, ICC	Reazione antigene-anticorpo
Oligosaccaride (Byosynsorb A,B)	Ab anti-A e anti-B (agglutinine)	Reazione antigene-anticorpo
Carboidrato (Glycosorb-Glycorex)	Ab anti-A e anti-B (agglutinine)	Reazione antigene-anticorpo
Polimyxina B (Toraymyxin)	Endotossine	Legame specifico
Proteina A Stafilococco (Immunosorba/Prosorba)	IgG-ICC	Legame specifico (frazione Fc-Ig)
Ig specifiche (Therasorb)	Ig	Reazione antigene-anticorpo
Fenilalanina (Immunosorba)	Ig, ICC, Fattore reumatoide	Legame idrofobico
Triptofano (Immunosorba)	Ig, ICC, Ab anti- Ig, ICC	Legame idrofobico
Peptidi sintetici (Medisorba)	Ig anti-AchR (Ab bloccante)	Reazione antigene-anticorpo
Peptidi sintetici (Globaffin)	Ig, ICC	Reazione antigene-anticorpo
Peptidi sintetici (Coraffin)	Ab anti- recettore adrenergico	Reazione antigene-anticorpo
Gruppi Hexadecyl- (Livelle)	Beta-2-microglobulina	Legame idrofobico
Rheosorb	Fibrinogeno, fibrina	Legame specifico
C1q	ICC	Legame specifico

Tabella II: Principali ligandi nei sistemi di aferesi selettiva

Le linee-guida ASFA

Al momento della stesura di questo scritto (un mese fa), il riferimento per tutti noi erano le linee-guida ASFA 2007, che in sintesi riporto di seguito.

Tab.III: Categorie di indicazione per l'aferesi terapeutica-ASFA 2007

Categoria	Descrizione
I	Standard ed accettabile
II	Generalmente accettata, associata a terapia farmacologia di prima linea
III	Non sufficienti evidenze di efficacia, rischio/beneficio da valutare
IV	Studi controllati hanno dimostrato l'inefficacia del trattamento; da scoraggiare

P	Non ancora approvato l'utilizzo dalla FDA: • Miocardiopatia dilatativa • Degenerazione maculare • GMA nelle malattie infiammatorie croniche intestinali
----------	---

Da: Szczepiokowski ZM et al. J Clin Apher 2007; 22:106-75.

Tab. IV: Livelli di evidenza utilizzati da ASFA 2007

Grado di evidenza	Descrizione
I	Risultati ottenuti da almeno uno studio clinico randomizzato e controllato
II-1	Risultati ottenuti da studi controllati non randomizzati
II-2	Risultati ottenuti da studi di coorte o studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
II-3	Risultati ottenuti da serie di pazienti, o evidenti risultati in serie non controllate
III	Opinione di esperti/comitati di esperti autorevoli, basata su esperienze cliniche o studi osservazionali

La recente riedizione aggiornata delle linee-guida ASFA (2010) ha apportato alcune modifiche nella classificazione delle categorie di appartenenza, nonché nei gradi di evidenza, che vale la pena ricordare, prima di affrontare le patologie per cui vi è l'indicazione al trattamento selettivo.

Tab. V: Categorie di indicazione per l'afèresi terapeutica-ASFA 2010

Categoria	Descrizione
I	Patologie per cui l'afèresi è accettabile come terapia di prima linea, sia come unico trattamento, sia come trattamento associato ad altri tipi di intervento. (Es: PEX in GBS come unica terapia; PEX in Miastenia, assieme a immunosoppressori e anticolinesterasici).
II	Patologie in cui l'afèresi è accettata come seconda opzione, sia da sola sia assieme ad altre terapie. (ES: PEX come trattamento secondario nella encefalomyelite disseminata, dopo il fallimento di alte dosi di corticosteroidi, fotofèresi assieme a corticosteroidi nella GvHD cronica).
III	Non sufficienti evidenze di efficacia, la decisione al trattamento va valutata caso per caso (Es: fotofèresi nella fibrosi sistemica nefrogenica, PEX nei pazienti con sepsi e insufficienza multiorgano).
IV	Studi controllati hanno dimostrato l'inefficacia del trattamento; da scoraggiare (Es: PEX nell'artrite reumatoide)

Sono scomparse le categorie relative alle patologie Pendenti "P"; i livelli di evidenza sono rimasti inalterati, ma si sono aggiunti i gradi di raccomandazione, secondo Guyatt et al. (Chest 2006; 129), che hanno lo scopo di sostenere o meno l'indicazione a una particolare modalità terapeutica.

Tab VI: Gradi di raccomandazione per l'aferesi terapeutica (ASFA 2010)

Raccomandazione	Descrizione	Qualità del materiale di supporto all'evidenza	Implicazioni
Grado IA	Fortemente raccomandato, prove scientifiche di elevata qualità	Studi randomizzati controllati ben condotti	Forte raccomandazione, trattamento applicabile nella maggior parte dei pazienti e delle situazioni senza particolari riserve
Grado IB	Fortemente raccomandato, prove scientifiche di modesta qualità	Studi randomizzati controllati ma con qualche limite (risultati poco consistenti, difetti metodologici), oppure studi osservazionali con evidenti risultati	Forte raccomandazione, trattamento applicabile nella maggior parte dei pazienti e delle situazioni senza particolari riserve
Grado IC	Fortemente raccomandato, prove scientifiche di bassa o bassissima qualità	Studi osservazionali o serie di casi	Forte raccomandazione, che potrebbe mutare quando fossero disponibili evidenze di maggiore qualità
Grado 2A	Debolmente raccomandato, alta qualità dell'evidenza	Studi randomizzati controllati senza limiti metodologici, oppure evidenze macroscopiche da studi osservazionali	Debole raccomandazione, una migliore azione potrebbe derivare da singole circostanze del paziente o del contesto sociale
Grado 2B	Debolmente raccomandato, modesta qualità di evidenza	Studi randomizzati controllati con evidenti limiti metodologici, oppure eccezionalmente forti evidenze da studi osservazionali	Debole raccomandazione, una migliore azione potrebbe derivare da singole circostanze del paziente o del contesto sociale
Grado 2C	Debolmente raccomandato, bassa o bassissima qualità di evidenza	Studi osservazionali o serie di casi	Raccomandazione molto debole, devono essere considerate altre opportunità

Le recenti linee-guida considerano i seguenti trattamenti selettivi:

Filtrazione: Procedura che utilizza un filtro con pori di dimensioni note, per la rimozione di differenti sostanze in base alle loro dimensioni molecolari. Può essere utilizzata sia per la rimozione di LDL, sia per la rimozione di altre sostanze plasmatiche. Può essere anche utilizzata per il trattamento del plasma rimosso con reinfusione in un secondo momento.

Immunoassorbimento: E' una procedura terapeutica in cui il plasma del paziente, dopo la separazione dal sangue intero, viene fatto passare attraverso un dispositivo medico che ha la capacità di rimuovere specificamente le immunoglobuline mediante legame attivo con la componente attiva del sistema (Prot. A Stafilococco)

LDL-aferesi: E' la rimozione selettiva delle lipoproteine a bassa densità dal sangue con restituzione al paziente di tutte le altre componenti ematiche. E' disponibile una vasta gamma di strumenti che rimuovono le lipoproteine in base alla carica (destransolfato e poliacrilato), alle dimensioni (doppia filtrazione), precipitazione a pH acido (HELP), o immunoassorbimento mediante anticorpi anti-APO B-100.

Tali applicazioni sono specificamente indicate nelle linee-guida ASFA 2010 per il trattamento di alcune patologie, rappresentate nella tabella seguente:

Tab. VII: ASFA 2010: aferesi selettiva

Patologia	Tipo di aferesi	Categoria ASFA	Grado di raccomandazione
Encefalite focale cronica	IA	I	1 B
Sdr. Da Inibitori dei fattori coagulativi	IA	III	2 B
Crioglobulinemia HCV-correlata	IA	II	2 B
Miocardiotopia dilatativa	IA	III	2 B
Ipercolesterolemia familiare omozigote	Rimozione selettiva	I	1 A
Ipercolesterolemia familiare eterozigote	Rimozione selettiva	II	1 A
Sdr. Neurologiche paraneoplastiche	IA	III	2 C
Polineuropatia paraproteinemica IgG/IgA o IgM	IA	III	2 C
Artrite reumatoide refrattaria	IA	II	2 A

Principale strumentazione presente sul mercato

Il **Sistema per aferesi terapeutica TheraSorb™** si basa sulla rimozione selettiva, dal plasma del paziente, di sostanze patogene responsabili di una data malattia.

Aferesi, dal verbo greco “portare via, togliere” descrive il processo in cui il sangue viene trattato attraverso una macchina, un separatore cellulare, che separa e rimuove uno dei componenti per restituire tutto il resto al paziente: per questo possono essere trattati anche volumi elevati di plasma, non essendo necessario alcun liquido di sostituzione, con una buona tollerabilità da parte del paziente. Grazie alla linea di prodotti Therasorb è possibile la rimozione selettiva di diverse sostanze, quali le immunoglobuline autoanticorpali, LDL-colesterolo, Lp(a), Fibrinogeno e Proteina C Reattiva.

Indipendentemente dalla colonna adsorbente, il sangue viene veicolato all'interno del disco separatore, che separa la componente plasmatica da quella cellulare. Il plasma viene inviato nella colonna di adsorbimento, sulla quale sono montati recettori specifici per la sostanza che si vuole rimuovere. Una volta trattato, il plasma si mescola con la componente cellulare e il tutto viene reinfuso al paziente.

Schema di procedura:

Il trattamento di aferesi terapeutica Therasorb viene effettuato:

- con apparecchiatura Life 18
- circuito di extracorporea
- coppia di adsorbitori, per la rimozione selettiva specifica
- set di tubatismi Theraline
- soluzioni di lavaggio, rigenerazione e conservazione delle colonne adsorbenti

Il sistema gestisce la procedura attraverso la preimpostazione dei parametri di sicurezza e una serie di sensori, è di facile utilizzo e flessibile nelle applicazioni, per il trattamento di molteplici patologie.





Alcune immagini e particolari di LIFE 18



LDL-afèresi: Possono essere effettuati fino a 40 (LDL-Adsorber) o 20 (LDL 100 adsorber) trattamenti con una sola coppia di colonne adsorbenti per paziente. Un trattamento ha una durata di 2-4 ore, ed è ben Tollerato grazie al basso rilascio di bradichinina, una Sostanza che determina gravi cali pressori. Inoltre, il Basso volume di sangue in extracorporea (180 mL per LDL 100) fa sì che il trattamento si presti anche a pazienti di basso peso corporeo.



Ig adsorber

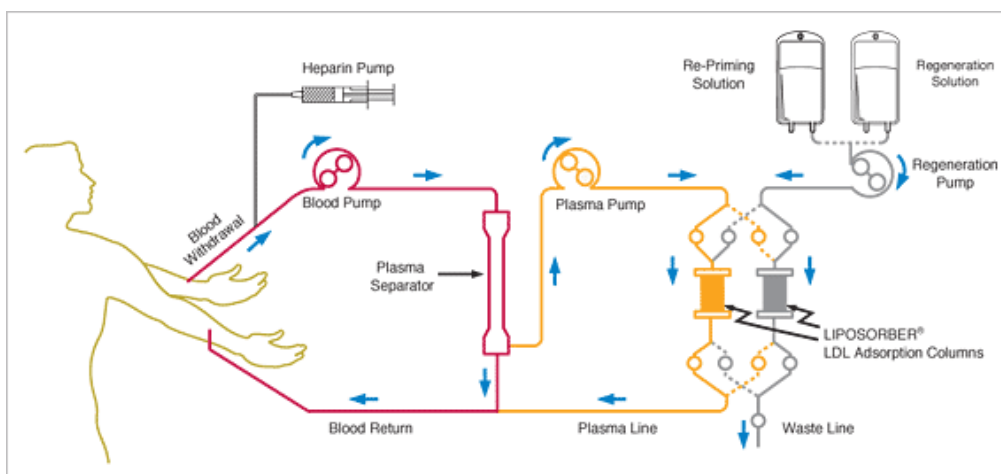
Immunoadsorbimento: il sistema consiste di due cartucce Therasorb-Ig per la rimozione dal plasma del paziente di anticorpi circolanti. Le cartucce hanno una capacità di legame predefinita. Sono disponibili due tipi di colonnine adsorbenti, che possono rispondere ad esigenze diverse: la forma originale ha una matrice di volume pari a 100 ml e può essere utilizzata per 20 trattamenti in un periodo di tre anni; la nuova Therasorb flex, con una matrice di volume di 45 ml, può essere utilizzata per 10 trattamenti entro 2 mesi.



Ig flex adsorber

Therasorb™ è un marchio Miltenyi Biotec

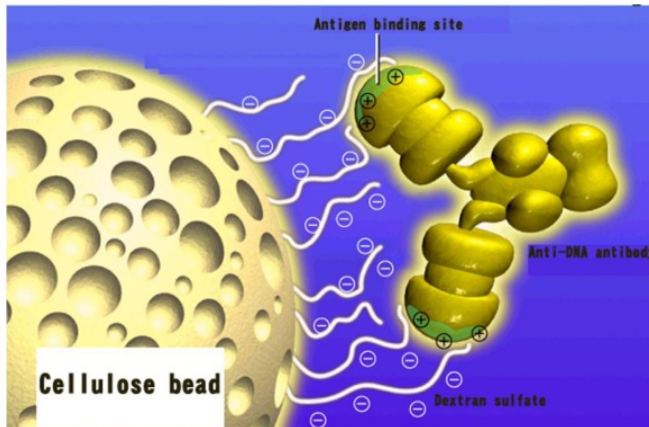
Sistemi di adsorbimento KANEKA



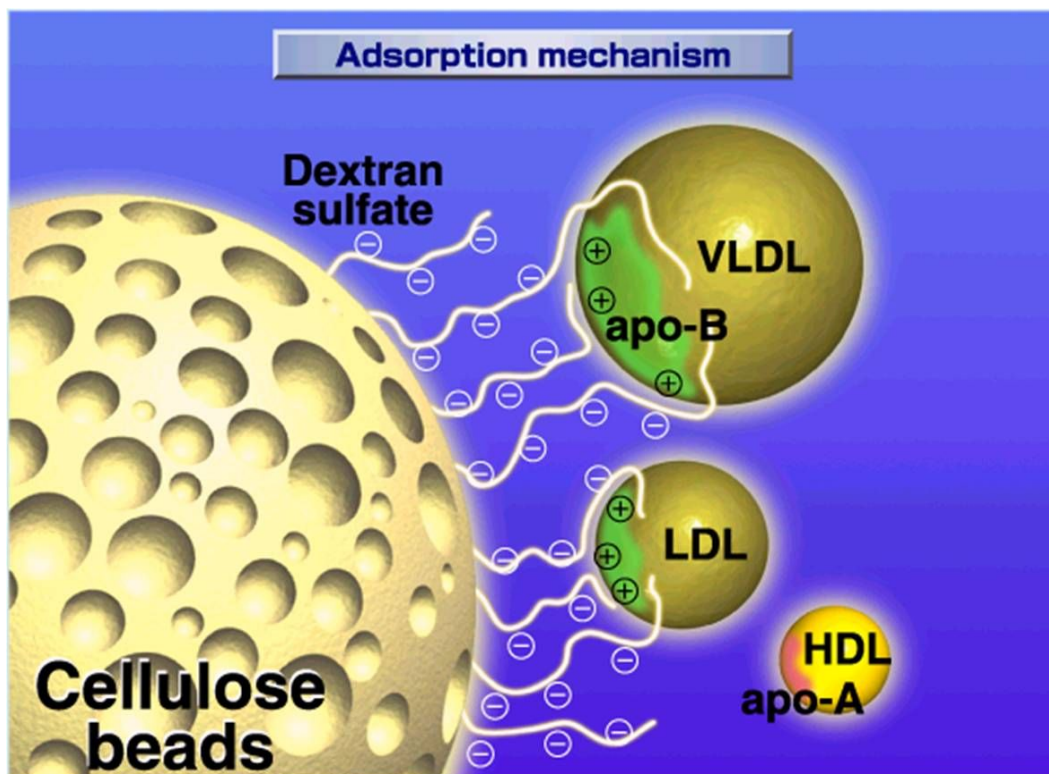
Il sistema KANEKA utilizza il destrano solfato (avente carica elettrostatica negativa) su un supporto inerte composto da sfere di cellulosa quale principio attivo per la rimozione selettiva delle lipoproteine contenenti la frazione Apo-B (aventi carica elettrostatica positiva) o immunocomplessi. A seconda delle dimensioni delle sfere di cellulosa il sistema può lavorare su sangue intero oppure

su plasma e viene principalmente utilizzato nelle ipercolesterolemie familiari, nel lupus e in altre patologie autoimmuni.

Il sistema LA-15, che rimuove le LDL, ed il sistema Selesorb, che rimuove gli immunocomplessi, lavorano su plasma con una doppia colonna in parallelo ed hanno la caratteristica di evitare la saturazione della colonna stessa in quanto, mentre una colonna effettua l'adsorbimento, l'altra colonna viene rigenerata con soluzione ipersalina, e le due colonne si alternano a cicli di 500 ml di plasma. Inoltre, il basso volume extracorporeo del sistema LA-15 lo rende particolarmente adatto per le indicazioni pediatriche.



Meccanismo d'azione di SELESORB e di LIPOSORBER



Sistemi FRESenius HEMOCARE

ART Universal: Macchina multi-uso

La macchina *Art Universal* è stata progettata per l'esecuzione di terapie di adsorbimento o di frazionamento del plasma atte a rimuovere in modo selettivo o semi-selettivo le sostanze non desiderate dal sangue dei pazienti.



Trattamenti possibili:

- 1) Aferesi su sangue intero
- 2) Filtrazione a cascata con lavaggio automatico del filtro secondario
- 3) Separazione del plasma per processi di adsorbimento rigenerativi secondari su monitor di immunoadsorbimento separati

Nel corso del trattamento la macchina supporta

- 1) Somministrazione automatica di soluzione anticoagulante di citrato (ACD-A)
- 2) Somministrazione automatica di soluzione anticoagulante di eparina
- 3) Combinazione di entrambi i processi anticoagulante
- 4) Somministrazione manuale di soluzione anticoagulante di eparina

ADAsorb : Nuova macchina per immunoadsorbimento

Molti pazienti affetti da malattie autoimmunitarie non possono essere adeguatamente trattati solo con la terapia farmacologica. Oltretutto, in aggiunta ai sintomi derivanti dalla malattia primaria i pazienti soffrono di gravi effetti collaterali dovuti alla somministrazione di farmaci a lungo termine. Per il trattamento di pazienti con malattie autoimmunitarie oggi il sistema ADAsorb è utilizzato con le colonne Immunosorba® per l'eliminazione degli anticorpi ed immunocomplessi circolanti



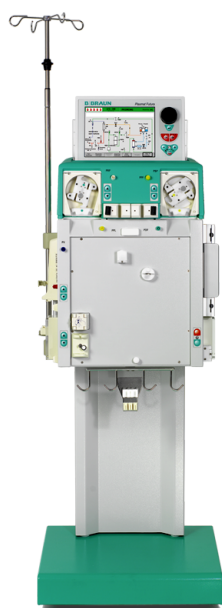
nelle seguenti indicazioni (come ad esempio):

- Miastenia gravis
- Sindrome di Guillain Barré
- Lupus
- Artrite reumatoide
- Pemfigo
- Emofilia da inibitori
- Rigetto vascolare acuto, pretrapianto
- Cardiomiopatia dilatativa

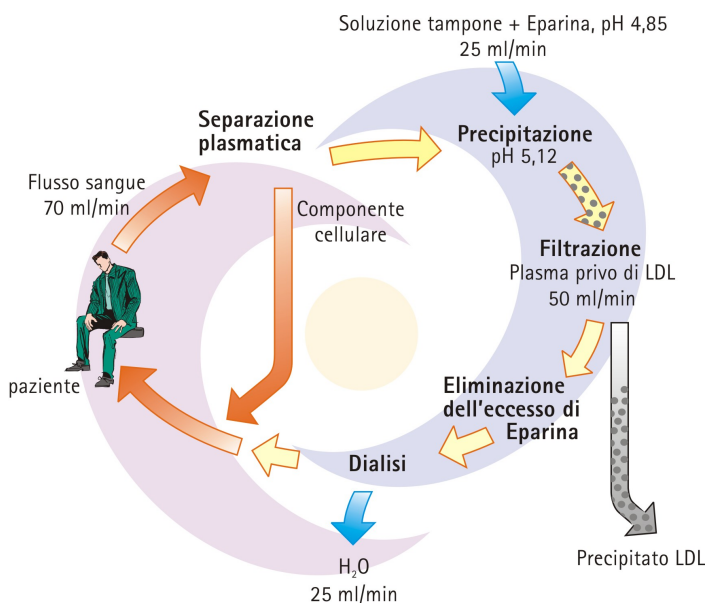
Sistemi per aferesi BRAUN CAREX

Apparecchiatura Plasmac® Futura per H.E.L.P.-afesi

Plasmac® Futura è un'apparecchiatura per circolazione extracorporea prodotta da B.Braun Avitum AG, l'unica in grado di eseguire la H.E.L.P.-afesi (Heparin induced Extracorporeal LDL Precipitation). La terapia H.E.L.P. rimuove selettivamente dal plasma del paziente LDL, Lp(a), fibrinogeno e molecole pro-infiammatorie, non ha interazione con farmaci ACE-inibitori ed è approvata dall'FDA americana. Le indicazioni d'uso sono le dislipidemie severe refrattarie ai farmaci e le malattie del microcircolo (SHL, NAION, AMD e piede diabetico).



Plasmac® Futura



Schema a flussi H.E.L.P.-afesi

Apparecchiatura Diapact® CRRT per aferesi terapeutica e metodiche CRRT

Diapact® CRRT è un'apparecchiatura per circolazione extracorporea prodotta da B.Braun Avitum AG, utilizzata per eseguire le principali terapie di supporto del paziente affetto da insufficienza renale acuta (CRRT) e le terapie di plasmateresi terapeutica, non selettive (PEX), selettive (adsorbimento di bilirubina o IgG) e semi-selettive (Filtrazione a cascata e Reoferesi). E' inoltre in grado di eseguire l'emoperfusione HP su colonna specifica.



Filtri per aferesi



Diapact® CRRT

Aferesi selettiva/Plasmatrattamento (2° parte)

Indicazioni consolidate

L'LDL-aferesi è la metodica di aferesi selettiva più frequentemente utilizzata, e trova applicazione nel trattamento delle forme familiari di ipercolesterolemia.

L'ipercolesterolemia familiare è una malattia genetica a carattere autosomico dominante, dovuta alla mutazione del gene che codifica il recettore transmembrana per le lipoproteine a bassa densità, LDL-colesterolo, nelle cellule epatiche o degli altri tessuti interessati alla clearance delle lipoproteine.

Sono descritte oltre 350 mutazioni, il cui esito può essere riassunto in 5 principali situazioni: il recettore non viene sintetizzato; il recettore è sintetizzato ma non espresso in membrana; il recettore è presente ma non è in grado di legare le LDL; il recettore non è in grado di stare in membrana; il recettore è presente in membrana, si lega alle LDL, ma non è in grado di endocitarle.

La malattia è presente in un soggetto ogni milione nella forma omozigote, mentre è ben più frequente nella forma eterozigote, con una prevalenza di 1:500.

In questi pazienti il valore di colesterolemia totale è di 500-1000 mg/dL (13-26 mmol/L) negli omozigoti, e di 325-450 mg/dL (8.4-12 mmol/L) negli eterozigoti, considerando un valore normale di 170-200 mg/dL.

La diagnosi si pone sul riscontro di ipercolesterolemia in giovane età, in pazienti con storia familiare di patologia cardiovascolare; la terapia in ogni caso prevede la dieta ipolipidica, la terapia farmacologica e l'eliminazione dei fattori di rischio.

Sia i pazienti omozigoti che gli eterozigoti manifestano precocemente segni di coronaropatia. La terapia convenzionale con dieta e farmaci è insufficiente nel 20% dei pazienti eterozigoti e in tutti gli omozigoti.

Che l'aferesi terapeutica potesse avere un ruolo nel controllo dell'ipercolesterolemia familiare fu affermato già nel 1967 da De Gennes che, nel suo lavoro "*Homozygous cutaneo-tendinous forms of hypercholesterolemia xanthomatosis in an exemplary familial case-trial of plasmapheresis and heroic treatment*" considerò la rimozione plasmatica come elemento utile, e forse estremo, per la terapia della xantomatosi.

Molte sono le tecnologie aferetiche utilizzabili per la rimozione del colesterolo-LDL. Lo scambio plasmatico, primo ad essere utilizzato, offre il vantaggio del basso costo del materiale d'uso, dell'elevata efficienza di rimozione, della semplicità di gestione di strumenti e procedura, a scapito del costo biologico elevato, essendo una procedura non selettiva e quindi comportando la perdita di elevate quantità di proteine, fattori procoagulanti, colesterolo-HDL.

Certamente da prediligere sono le metodiche selettive: con la filtrazione a cascata il plasma, ottenuto da un primo sistema separatore, viene avviato a un secondo filtro (di frazionamento) dotato di pori di dimensioni tali da trattenere macromolecole (IgM, ICC, lipoproteine): offre il vantaggio di una buona efficacia e di un basso costo, ma anche questa è una tecnica non selettiva.

Il metodo HELP (Heparin Extracorporeal LDL-Precipitation) si basa sulla capacità dell'eparina di precipitare il colesterolo-LDL in ambiente acido, a pH 5.12. E' un sistema efficace, con buona selettività, in grado di rimuovere anche il fibrinogeno che, come ben noto, può avere un ruolo importante nella formazione della placca aterosclerotica; si tratta però di un sistema complesso, gravato – come del resto tutte le tecniche selettive - anche da costi piuttosto elevati.

Complessa è pure la procedura di adsorbimento su destransolfato, ligando fissato con legame ad alta affinità a una matrice inerte, in grado di rimuovere in maniera selettiva ed efficace il colesterolo-LDL.

Tra le altremetodiche selettive, l'immunoadsorbimento mediante anticorpi policlonali anti-LDL è stata la prima introdotta, ormai oltre 20 anni fa. Il sistema attualmente presente sul mercato prevede un separatore cellulare dedicato, che devia il plasma su due colonne che contengono anticorpi di pecora anti-apoB100, ovvero la maggior componente proteica delle LDL, su una matrice di sefarosio 4B. Metodica efficace, pone il problema del riutilizzo delle colonne e della gestione di queste in caso di più pazienti.

Di più recente introduzione le metodiche di emoperfusione, con passaggio diretto del sangue intero attraverso i filtri adsorbenti, senza necessità di un primo sistema separatore. Due i principi di adsorbimento: gel di poliacrilamide e destransolfato: entrambe metodiche semplici, mantengono costi piuttosto elevati.

L'efficienza di tutti questi sistemi riguarda anche l'Lp(a), lipoproteina a bassa densità, sospettata di essere un fattore di rischio specifico per le malattie cardiache ad insorgenza precoce.

L'Lp(a) è una LDL con una componente apoB100 legata con ponte disolfuro ad una componente apo(a), sebbene il suo ruolo non sia ancora noto, l'affinità con la struttura del plasminogeno fa supporre che questa lipoproteina possa inibire la fibrinolisi endogena, competendo con il plasminogeno nel legame sull'endotelio.

I risultati clinici ottenibili con LDL-afèresi sono ormai confermati da letteratura più che vasta: regressione della stenosi coronaria, regressione delle lesioni xantomatose, riduzione della sintomatologia anginosa, riduzione della dose giornaliera di glicerolnitrito, aumento della distanza percorsa.

In base ai dati riportati nel Registro mondiale di afèresi terapeutica, il maggior numero di pazienti con ipercolesterolemia familiare, e quindi di trattamenti di LDL-afèresi, è registrato in Germania, dove sono anche stati effettuati i principali studi e dove sono nate le principali aziende produttrici di queste tecnologie terapeutiche.

In termini di confronto di metodiche, la seguente tabella, desunta da uno studio di Stefanutti et al (2001), indica le riduzioni medie percentuali dei principali parametri lipoproteici e del fibrinogeno, con il trattamento di circa un volume plasmatico.

Tab. VIII: Riduzione % di lipoproteine e fibrinogeno dopo afèresi

	PEx	FC	DSC	HELP	IA	EMO
LDL	72	65	73	69	65	67
HDL	65	40	10	14	22	11
APO-B	69	59	62	53	56	55
APO-A-I	68	45	16	12	20	25
Lp(a)	68	52	72	50	53	50
Fibrinogeno	58	36	16	44	23	25

PEx: Scambio plasmatico

DSC: Destransolfato su cellulosa

IA: Immunoadsorbimento

FC: Filtrazione a cascata

HELP: Precipitazione con eparina

EMO: Emoperfusione

L'introduzione negli anni di nuovi farmaci ipocolesterolemizzanti ha sicuramente contribuito a un maggior controllo anche delle forme familiari di ipercolesterolemia, ma l'LDL-aferesi rimane un indispensabile presidio salvavita per le forme più gravi.

Alcuni dei sistemi utilizzabili per rimuovere le LDL, pur nella loro selettività, sono anche in grado di ridurre fibrinogeno e mediatori di flogosi, determinando un miglioramento del microcircolo e dell'ossigenazione tissutale: su questi presupposti si sono aperti altri campi di applicazione dell'LDL-aferesi, in particolare in ambito emoreologico.

Il gruppo di esperti, che vede rappresentati oltre 20 Centri italiani coinvolti nello Studio Multicentrico Italiano sulla LDL-aferesi, ha aggiornato nel 2009 le linee-guida al trattamento con LDL-aferesi (anch'esse presenti sul sito SIdEM), precedentemente stabilite dalla Consensus Conference di Ostuni (1990).

Le indicazioni cliniche al trattamento sono oggi le seguenti:

1. Ipercolesterolemia familiare omozigote
2. Ipercolesterolemia familiare autosomica recessiva
3. Ipercolesterolemia familiare eterozigote
4. IperLp(a)lipoproteinemia
5. Grave ipercolesterolemia associata a cardiopatia coronarica progressiva non-FH
6. Altre dislipidemie geneticamente determinate ad alto profilo di rischio aterogeno e cardiovascolare.

Immunoassorbimento nella Encefalite di Rasmussen e nelle Sindromi neurologiche paraneoplastiche. L'encefalite di Rasmussen è una patologia rara, acquisita, ad andamento progressivo, caratterizzata da convulsioni e deterioramento neurologico.

Si manifesta prevalentemente in età pediatrica e solo occasionalmente nell'adolescente e nell'adulto.

La patogenesi non è nota, in particolare è ancora sconosciuto quale sia l'evento scatenante: gli studi attualmente disponibili ipotizzano una patogenesi immunomediata, con interessamento sia della componente umorale che cellulare citotossica, che collaborano a determinare il danno tissutale. La malattia è caratterizzata da convulsioni, talora emiparesi, che progrediscono fino al deterioramento neurologico, deterioramento cognitivo e afasia. La malattia è prevalentemente unilaterale, ciò fa pensare all'intervento di altri fattori oltre a quelli immunologici.

Le sindromi neurologiche paraneoplastiche sono disordini associati a malattia neoplastica, ma non dovuti a infiltrazione o compressione di strutture nervose da parte della massa tumorale. In alcuni casi sembrano essere mediate da una reazione immunologica, umorale e cellulare, inizialmente rivolta contro le cellule tumorali e successivamente anche contro le cellule del sistema nervoso centrale o periferico.

Questi quadri clinici sono oggi di particolare interesse, soprattutto terapeutico, in quanto sembra che le forme di neoplasia associate siano ad evoluzione più benigna rispetto alla condizione di neoplasia di uguale istotipo e stadio, ma senza sindrome paraneoplastica.

Tra gli autoanticorpi anti-neurone riscontrabili, vanno ricordati:

- ANNA-1/Anti-Hu (Anti-neuronal Nuclear Antibody)
- PCA-1/Anti-Yo (Anti-Purkinje Cell Cytoplasmic Antibody)
- ANNA-2/Anti-Ri
- Anti-GAD

La Neuropatia Sensitiva Subacuta, l'Encefalite Limbica, l'Encefalite del Tronco, una forma di Degenerazione Cerebellare e di Mielite sono tutti quadri riferibili alla Encefalomyeloneurite paraneoplastica (EMP) da autoanticorpi anti-Hu: sono associati alla presenza di alti titoli di ANNA-1/Anti-Hu, che riconoscono un antigene presente nei nuclei di tutti i neuroni. Più spesso la sindrome è associata a carcinoma polmonare a piccole cellule, meno frequentemente a carcinoma prostatico, condromixosarcoma, neuroblastoma.

L'encefalite limbica è il disturbo predominante, nel 20% dei pazienti: comparsa improvvisa di confusione o deficit della memoria recente, crisi epilettiche temporali, allucinazioni, depressione, ansia.

Data la bassa frequenza della malattia, gran parte dell'esperienza aferetica si basa su casi singoli, o piccole serie di casi, o su studi retrospettivi sempre con un numero ridotto di pazienti.

Il fatto che la patologia sia correlata alla presenza di anticorpi rappresenta il razionale per l'utilizzo dell'aferesi, in particolare della rimozione selettiva con IA.

La terapia di queste forme prevede il trattamento contro la neoplasia di base, che però spesso si manifesta molto più tardivamente, e la soppressione della risposta immunitaria con l'utilizzo di steroidi, ciclofosfamide, azatioprina, scambio plasmatico, IVIg, IA.

Scarsa è la risposta alla terapia farmacologica e alle IVIg: anche se limitatamente a singoli casi o a piccole serie di casi, vi sono segnalazioni di risposta al trattamento scambio plasmatico o con IA.

Aferesi selettiva/Plasmatrattamento: Applicazioni future

Oggi l'indirizzo prevalente in ambito di terapia aferetica è quello di agire in maniera sempre più selettiva, rimuovendo le sostanze realmente patogene, possibilmente solo queste, ripristinando l'equilibrio bioumorale con la reinfusione di tutti gli altri elementi ematici. Questo indirizzo ha determinato lo sviluppo di peptidi sintetici utilizzati come ligando per la rimozione specifica di specifici anticorpi. Ne sono un esempio il Torpedo- α 183-200, in grado di legare gli Ac bloccanti il recettore per l'acetilcolina (Medisorba MG-50, Kuraray); PGAM146 (Globaffin/Membrana, Fresenius Medical Care) lega un ampio spettro di immunoglobuline, mentre Coraffin/Membrana utilizza come ligandi i peptidi PDCM349 e PDCM075, approvati per il trattamento della Miocardiopatia Dilatativa, data la loro affinità specifica per gli autoAc anti-recettore β 1-adrenergico.

La Miocardiopatia Dilatativa è caratterizzata da una compromissione della funzione cardiaca sistolica e diastolica, con aumento di volume del ventricolo sinistro e spesso anche di quello destro, al di fuori di situazioni di sovraccarico circolatorio e di malattia coronarica. Ha una prevalenza del 2-3% ed è considerata tra le principali cause di insufficienza cardiaca congestizia.

La mortalità è superiore al 50% a 5 anni.

Numerosi pazienti presentano alterazioni del sistema immunitario, in particolare sono presenti autoAc anti-cellule cardiache: anti-proteine mitocondriali, anti-miosina cardiaca, anti-recettore β 1-adrenergico.

La presenza di autoAc costituisce il razionale per l'utilizzo terapeutico dell'IA, qualora la risposta alla terapia immunomodulante farmacologica non abbia dato i risultati attesi. L'effetto sulla riduzione degli autoAc ad azione depressiva sulla funzione cardiaca sembra mantenersi anche a distanza di tempo.

L'efficacia del trattamento è ottenuta anche con ligandi non specifici, quali la Proteina A dello stafilococco e il triptofano, che rimuovono aspecificamente IgG.

L'IA trova un ruolo anche in recenti protocolli di desensibilizzazione nel trapianto di rene da vivente.

Il trapianto di rene, come degli altri organi solidi, trova un limite nella disponibilità di organi, ma offre una migliore qualità di vita ai pazienti in dialisi cronica.

Sia per il trapianto da cadavere sia per quello da vivente, due sono le barriere da superare: l'immunizzazione anti-HLA e la compatibilità AB0.

Le immunoglobuline anti-HLA possono essere rimosse con colonne di Proteina A dello Stafilococco (Excorim, Lund-Sweden; Immunosorba, Fresenius Hemocare), più frequentemente usata nella pratica clinica; la Proteina A lega selettivamente le IgG di tutte le sottoclassi, ad eccezione delle IgG3, per le quali vi è una minore affinità. Anche in questo caso, oltre alle colonne con proteina A, possono essere usate le colonne di Ig-Sefarosio con fissato come ligando anticorpi anti-IgG umane, prodotte nella pecora.

L'IA può essere utilizzato anche per la rimozione di isoagglutinine anti-A e anti-B nel trapianto AB0-incompatibile: gli antigeni gruppoematici legati a sefarosio sono disponibili su colonne ad alto adsorbimento e ad elevata biocompatibilità (Glycosorb AB0, Glycorex).

Tab. IX: Tecniche di desensibilizzazione in base alle modalità di azione

Mediante down-regolazione/modulazione della produzione anticorpale	• Immunoglobuline (Ig) ev • Anticorpo monoclonale anti-CD20
Mediante procedure di rimozione	• Plasmaferesi standard (Plasmaexchange) • Plasmaferesi a cascata/Doppia filtrazione • Immunoassorbimento su colonna (Prot.A-Sefarosio/Ig-Sefarosio) • Immunoassorbimento su colonne di Sefarosio+Ag AB0

Da: Nocera A. Protocolli di desensibilizzazione in riceventi immunizzati nel trapianto di rene da donatore vivente. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2009, 26(4): 499-515

Plasmatrattamento/Aferesi selettiva: Esperienza personale

L'esperienza maturata nell'Unità di Aferesi Terapeutica di Padova in ambito di terapia selettiva è prevalentemente rappresentata dalle procedure di LDL-aferesi in pazienti con ipercolesterolemia familiare, di cui non si ritiene utile riferire data la notevole rappresentazione in letteratura. Altre esperienze sono relative a:

Porpora Trombocitopenia Idiopatica (PTI): dalla fine degli anni '90 ad oggi 4 pazienti con PTI sono stati trattati con immunoassorbimento su colonne di sefarosio ricoperte di Proteina A dello stafilococco. Tutti i pazienti erano stati trattati in precedenza con terapia farmacologica (steroidi,IVIg, immunosoppressori), alcuni anche con splenectomia, senza alcuna risposta o con risposta transitoria. In due pazienti si è ottenuta una buona risposta clinica, con remissione della malattia che si è consolidata nell'arco di sei mesi; negli altri due pazienti non si è ottenuta alcuna risposta.

Anemia Emolitica Autoimmune (AEA): due pazienti sottoposti a TMO, uno per patologia autoimmune (PTI associata a neutropenia con anticorpi anti-granulociti neutrofili), l'altro per malattia metabolica, hanno sviluppato successivamente un quadro di AEA con piastrinopenia, non responsive ad alcun trattamento. La terapia aferetica con IA non ha dato alcuna risposta, ed entrambe i pazienti sono deceduti.

Oftalmopatia basedowiana: una paziente alla quale nel 2002 fu posta diagnosi di malattia di Basedow presentò nel 2005 diplopia con peggioramento del campo visivo, in presenza di alti titoli di autoanticorpi anti-recettore del TSH. Dopo riscontro scintigrafico di ipercaptazione tiroidea, la paziente fu sottoposta a trattamento radioterapico esterno e a scambio plasmatico, con discreta

risposta. Per accelerare la riduzione del titolo anticorpale, fu sottoposta quindi a IA, con buona risposta clinica.

Sindrome da autoanticorpi antifosfolipidi in gravidanza (APS): una paziente affetta da APS è stata sottoposta a IA su Proteina A in due successive gravidanze, con buon controllo della malattia e nascita di due bambine sane. L'opzione IA è stata decisa dopo che il trattamento mediante scambio plasmatico, nel corso di una precedente gravidanza, non era stato sufficiente a controllare titolo e attività degli autoanticorpi. La terapia aferetica in gravidanza va proseguita, quando possibile, fino al giorno precedente il parto; talora può essere necessario anche l'utilizzo sincronizzato di IVIg, in presenza di piastrinopenia ingravescente. L'obiettivo del trattamento aferetico è quello di prolungare quanto più possibile la gravidanza stessa fino a una crescita fetale tale da garantire, con un buon margine di sicurezza, la sopravvivenza del neonato.