

## L'aferesi è ancora un'arma efficace nella terapia delle malattie nefrologiche?

### Editoriali

#### Antonio Santoro

Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università degli Studi di Bologna, Policlinico S.Orsola-Malpighi

#### Corrispondenza a:

Antonio Santoro  
Scuola di Specializzazione in Nefrologia  
Università degli Studi di Bologna  
Policlinico S.Orsola-Malpighi,  
Via Pelagio Palagi 9,  
40138 Bologna Italia  
Tel. 3470476750  
e-mail: antonio.santoro@unibo.it



Antonio Santoro

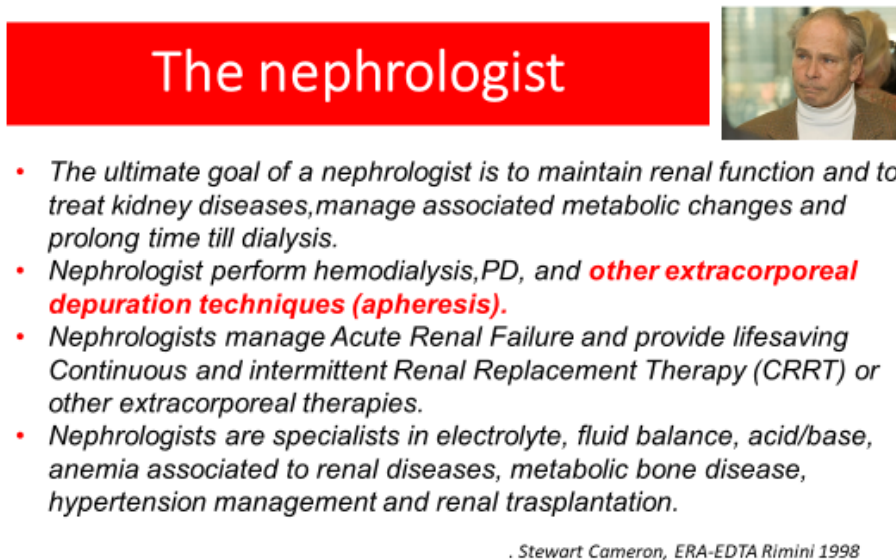
#### ABSTRACT

L'aferesi terapeutica è ormai una metodica ultracentenaria che però si rinnova continuamente grazie ai progressi della tecnologia dei *medical devices*. Accanto al classico plasma exchange sono nate tecniche di doppia filtrazione, assorbimento del plasma, immunoassorbimento, leuco e citoferesi, LDL aferesi. L'applicazione di queste tecniche altamente selettive ha aperto nuove prospettive nel trattamento di diverse patologie nefrologiche. Purtroppo però, molto spesso, le patologie che traggono giovamento dall'utilizzo delle tecniche aferetiche sono relativamente rare e questo impedisce di realizzare ampi studi finalizzati a dimostrare i reali benefici di queste metodiche. L'American Society of Apheresis fornisce ogni tre anni solide raccomandazioni riguardo alle patologie che possono essere trattate con tecniche aferetiche. In molte patologie l'aferesi può essere inoltre di complemento a terapie di carattere farmacologico. I nuovi immunosoppressori, le sostanze immuno-modulanti e gli anticorpi monoclonali stanno diventando delle armi estremamente selettive e sofisticate per combattere patologie in cui sia ben identificato l'agente causale. Questo non toglie che ragioni di carattere economico o anche di minimizzazione degli effetti collaterali di questi nuovi farmaci potrebbero favorire un ruolo non ancillare ma centrale per le tecniche aferetiche.

**PAROLE CHIAVE:** plasmaferesi, plasma exchange, immunoassorbimento, LDL aferesi, plasmaferesi a cascata, doppia filtrazione, citoferesi

## Introduzione

Nel 1998, in occasione del congresso ERA-EDTA tenutosi a Rimini, Stewart Cameron, uno dei padri storici della moderna nefrologia, sintetizzò in una diapositiva la *clinical competence* dei nefrologi (Figura 1).



The nephrologist

- *The ultimate goal of a nephrologist is to maintain renal function and to treat kidney diseases, manage associated metabolic changes and prolong time till dialysis.*
- *Nephrologist perform hemodialysis, PD, and **other extracorporeal depuration techniques (apheresis).***
- *Nephrologists manage Acute Renal Failure and provide lifesaving Continuous and intermittent Renal Replacement Therapy (CRRT) or other extracorporeal therapies.*
- *Nephrologists are specialists in electrolyte, fluid balance, acid/base, anemia associated to renal diseases, metabolic bone disease, hypertension management and renal transplantation.*

. Stewart Cameron, ERA-EDTA Rimini 1998

Fig. 1: Principi della “clinical competence” nefrologica secondo Stewart Cameron

Cameron sottolineava allora che tra le molteplici attitudini e capacità che deve avere un nefrologo vi è una peculiarità, cioè la capacità di gestire tutte le tecniche di depurazione extracorporea e, tra queste, anche l’afesi terapeutica.

Sono ormai trascorsi più di 100 anni da quando John Abel nel 1014 [1], suggeriva un’innovativa tecnica di “pulizia” del sangue e proponeva un trattamento artificiale depurativo per trattare la “toxiemia” provocata sperimentalmente in cani sottoposti a nefrectomia bilaterale. Il trattamento consisteva essenzialmente in una serie di salassi; il plasma veniva scartato e sostituito da una soluzione di Locke, e il sangue successivamente reinfuso.

Le tecniche aferetiche si sono notevolmente evolute da allora, e la terapia convenzionale aferetica comprende ora sia il plasma exchange terapeutico che la citoferesi. I nefrologi, vista la loro propensione per le terapie extracorporee con filtri, hanno maggiormente sviluppato le tecniche aferetiche di plasmafiltrazione, doppia plasmafiltrazione, plasma assorbimento ed immunoassorbimento. Recentemente, inoltre, l’interesse nefrologico si è rivolto anche alle aferesi delle lipoproteine low-density nonché verso la leucocitoferesi e la citoferesi.

Tuttavia non sono molti i nefrologi che hanno un’adeguata conoscenza delle possibilità di utilizzo concreto delle tecniche aferetiche. Un sondaggio condotto alcuni anni fa tra i nefrologi statunitensi evidenziava come oltre il 70% degli interpellati non aveva seguito nessun training specifico e aveva ricevuto solo minime informazioni riguardo alla aferesi [2]. La maggior parte di loro si riteneva del tutto incompetente in tema di plasmaferesi. Varie ragioni per questa *clinical incompetence* sono messe in evidenza da questa indagine; esse vanno dalla scarsa evidenza scientifica delle tecniche aferetiche in ampi studi RCT e dal loro frequente utilizzo in terapie di nicchia, al mancato insegnamento delle tecniche aferetiche nei programmi delle Scuole di Specializzazione e nei corsi post laurea. Inoltre la ricerca moderna ha portato allo sviluppo di farmaci, biofarmaci e anticorpi

monoclonali targhetizzati, che risultano efficaci nello stesso terreno immuno-biologico delle terapie aferetiche [3].

L'aferesi ha lo scopo di rimuovere immuno-complessi, allo- ed auto-anticorpi o immunoglobuline che intervengono nella patogenesi e nel determinismo di alcune patologie nefrologiche. Negli anni lo sviluppo tecnologico ha portato ad affinare il classico plasma exchange con numerose varianti come la plasmaferesi con filtri, l'aferesi delle lipoproteine, la doppia filtrazione, il plasma e l'immunoassorbimento, la criofiltrazione e la citoaferesi (Tabella I).

Tecnica	Metodo	Sostanza rimossa
Plasma exchange	Plasmafiltrazione o centrifugazione	Proteine patologiche, immunocomplessi, autoanticorpi
Doppia filtrazione	Separazione del plasma e rinfiltrazione	Proteine patologiche, immunocomplessi, autoanticorpi
Criofiltrazione	Separazione del plasma rinfiltrazione dopo raffreddamento	criosostanze
Immunoassorbimento	Proteina A, assorbimento di anticorpi anti IgG Fc	Complessi di proteine, anticorpi
Assorbimento plasmatico	Assorbimento su colonne di polimixina B, fenilalanine o triptofano	Endotossine, citochine, mediatori dell'inflammatione, mieloperossidasi, ecc
LDL aferesi	Assorbimento tramite sostanze chimiche, precipitazione	Lipoproteine a piccola/media densità
Citoferesi	Metodo di centrifugazione con separazioni differenziate	Granulociti, piastrine attivate, CD4,

**Tabella I: Metodologia e tecniche aferetiche con rispettive sostanze rimosse**

Da un punto di vista strettamente meccanicistico, l'aferesi non ha solo uno scopo depurativo in senso stretto, e cioè la rimozione di una sostanza potenzialmente patogena, ma ha anche un effetto che potremmo definire *stimolante* su vari sistemi, come quello immunitario, che vengono paralizzati da anticorpi, immunocomplessi e immunoglobuline. Per questa ragione nel 2001 Andre Kaplan [4] propose di adottare la plasmaferesi come arma terapeutica in alcune glomerulonefriti, come la nefropatia da IgA, nelle patologie con positività degli anticorpi verso il citoplasma dei neutrofili (ANCA), nel mieloma, nelle crioglobulinemie e nella porpora trombotica trombocitopenica. Da allora molte sono le patologie nefrologiche in cui si è provato ad utilizzare le tecniche aferetiche, non solo per rimuovere sostanze potenzialmente dannose ma anche per modulare la risposta immunitaria e per ridurre gli effetti collaterali delle concomitanti terapie immunosoppressive.

### Aspetti tecnici e ad aspetti clinici

#### La tecnologia

L'aferesi, pur essendo una tecnica extracorporea come l'emodialisi, se ne differenzia per diverse caratteristiche (Tabella II).

La differenza più sostanziale sta nella finalità principale che non è quella di rimuovere prodotti e sostanze tossiche sulla base del peso molecolare bensì di rimuovere proteine anomale o in eccesso, o anche sostanze con un forte legame proteico. Inoltre l'aferesi, oltre ad essere realizzata per filtrazione come l'emodialisi, utilizza anche la centrifugazione.

Caratteristiche	Emodialisi	Aferesi
Principio fisico	Diffusione, convezione, assorbimento	Separazione delle componenti plasmatiche, rimozione, rimpiazzo
Modello fisico	Modello rene umano	Non esiste un modello ideale
Rimozione di sodio ed acqua	Rimozione di sodio ed acqua per regolare volumi e pressione arteriosa	Non efficace nella rimozione di sodio, acqua e nella regolazione della pressione arteriosa
Rimozione sulla base del peso molecolare e dimensioni delle sostanze	Selettività nella rimozione delle molecole "tossiche" sulla base del peso molecolare	Rimozione di proteine e sostanze legate alle proteine
Finalità principale	Rimozione di sostanze "tossiche"	Rimozione di proteine ed anche di sostanze utili come anticorpi, fattori della coagulazione

**Tabella II: Confronto tra emodialisi ed aferesi terapeutica**

La centrifugazione sfrutta le differenze in gravità e sedimentazione delle diverse componenti del sangue e permette di separare non solo il plasma dalla componente cellulare ma anche le differenti tipologie di cellule. I separatori possono lavorare a ciclo intermittente o continuo. Nel primo caso i separatori si basano sulla rimozione frazionata di una quota di sangue, sulla separazione del plasma e successiva ri-trasfusione degli elementi corpuscolati. Naturalmente più basso è l'ematocrito del paziente maggiore è il volume di sangue trattato in ogni ciclo. L'aferesi a cicli intermittenti ha però tempi molto lunghi e può indurre delle fluttuazioni nel volume ematico del paziente. Nei centrifugatori a flusso continuo non vi sono invece interruzioni alla procedura di separazione e di reinfusione. Il volume di sangue nel circuito extracorporeo è relativamente più basso e quindi vi è una maggiore costanza della volemia, senza rischi di temporanee ipovolemie.

Durante l'aferesi con filtri la separazione del plasma avviene attraverso un processo di filtrazione con una membrana ad alto *cut-off*. Le fibre capillari utilizzate per la separazione del plasma hanno un diametro variabile dai 270 ai 370 micron, i pori presentano un diametro che va dagli 0.2 ai 0.65 micron, mentre la superficie filtrante totale varia in genere dagli 0.2 ai 0.8 m<sup>2</sup> a seconda dei flussi di plasma da ottenere. Le dimensioni dei pori e la superficie della membrana non sono gli unici elementi alla base della plasmafiltrazione, ma anche altri fattori chimico-fisici, come la temperatura ed il coefficiente di diffusione dei soluti, giocano un ruolo sostanziale.

Negli anni le tecniche aferetiche hanno subito processi di sofisticazione, tanto che ora abbiamo a disposizione tecniche altamente selettive che permettono di rimuovere specifiche componenti del sangue. Nelle tecniche selettive il processo di eliminazione di una sostanza indesiderata dal sangue avviene in tre differenti momenti. In un primo tempo il plasma viene separato mediante centrifuga o membrana dal sangue. Successivamente il plasma viene fatto passare su un nuovo filtro, che permette la separazione solo di determinate sostanze sulla base di un effetto setaccio con pori di dimensioni dedicate. A questo punto la componente cellulare ed il plasma depurato di uno o più specifiche sostanze vengono reinfusi al paziente. Questa procedura, definita come plasmaferesi a cascata, permette di rimuovere molecole come le lipoproteine, le immunoglobuline, gli immunocomplessi e gli autoanticorpi senza necessità di liquidi di sostituzione. Naturalmente possono essere rimosse anche molecole di grosse dimensioni, come il fibrinogeno e le alfa-2-macroglobuline. Una variante dell'aferesi a cascata è la crioferesi, che presuppone il trattamento a freddo del plasma separato. Esistono due tipi di criofiltrazione: la criofiltrazione classica, in cui il plasma viene portato a temperature di 4 gradi con conseguente precipitazione delle crioproteine, ed un secondo tipo che permette di rimuovere un complesso denominato criogel. Il criogel è un complesso di anticoagulazione costituito da fibrinogeno, fibrinonectina, prodotti di degradazione della fibrina, proteine fredde insolubili ed un *core* di eparina [5].

Per ottenere una separazione selettiva oltre ad utilizzare il freddo è possibile sfruttare tecniche di legame chimico, mediante ligandi che catturano le molecole sulla base delle loro caratteristiche chimiche, fisiche e biochimiche. Gli immuno-assorbenti più comuni contengono la proteina A stafilococcica o antigeni immobilizzati ovini, che sono in grado di legare selettivamente immunocomplessi ed immunoglobuline IgG. La proteina A è una componente della membrana cellulare dello *Stafilococcus aureo* con una alta affinità per IgG, in particolare per IgG1, IgG2 e IgG4, meno per IgG3. L'affinità per le IgGM e IgA non supera invece il 30% (Tabella III).

Ligando	Molecola rimossa
DNA	Anticorpi anti DNA
Fenilalanina	Anticorpi anti DNA, ICC, IgG
Anticorpi anti LDL	Colesterolo LDL
Fattore VIII	Anticorpi anti fattore VIII
Fattore IX	Anticorpi anti fattore IX
C1q	Immunocomplessi circolanti
Proteina A stafilococcica	IgG, immunocomplessi circolanti
Anticorpi ovini anti IgG	IgG, immunocomplessi circolanti
Oligosaccaride	Agglutinine anti A ed anti B

**Tabella III: Ligandi immuno-biologici e rispettive molecole assorbite**

Nell'assorbimento selettivo possono essere anche impiegate sostanze chimiche come il triptofano o il poliacrilato che trattengono le lipoproteine LDL. Anche il destrano solfato può essere utilizzato per rimuovere LDL ed anche citochine (Tabella IV).

Ligando fisico-chimico	Sostanza rimossa
Stirene divinilbenzene	Bilirubina
Poliacrilato	LDL colesterolo
Eparina	LDL colesterolo
Carbone attivo	Sostanze tossiche, veleni, bilirubina, farmaci, droghe
Destran solfato	LDL colesterolo, citochine

**Tabella IV: Ligandi chimico fisici e relative sostanze rimosse**

In questo caso è infatti importante il tipo di ligando che stabilisce una serie di legami chimici con la sostanza da eliminare.

Con la filtrazione a cascata e con la doppia filtrazione è possibile pertanto rimuovere in maniera selettiva particelle con elevato peso molecolare. L'immunoassorbimento permette la rimozione di anticorpi e complessi proteici. L'assorbimento plasmatico consente di portare via lipoproteine e altre molecole di elevate dimensioni, come il fibrinogeno e la proteina C-reattiva. La criofiltrazione rimuove crioproteine. La citoferesi infine consente di isolare e di rimuovere cellule come linfociti, piastrine attivate, granulociti, oltre a specifiche famiglie cellulari.

Negli ultimi anni si sono sviluppate inoltre tecniche extracorporee molto complesse ed articolate che fanno seguire alla plasmafiltrazione successivi assorbimenti selettivi (Prometeus<sup>®</sup>, CPFA<sup>®</sup>), l'assorbimento diretto del sangue su cartucce, oppure ancora la dialisi con membrane ad alta permeabilità associata ad assorbimento nel circuito extracorporeo di sostanze tossiche legate

all'albumina (Mars®). Questi sistemi trovano indicazione nel trattamento delle patologie epatiche severe [6] o nella rimozione di citochine (Cytosorb®) ed endotossine (Toramixin®).

### *I fattori che influenzano lo scambio e l'efficienza*

Rispetto alla filtrazione con membrane, il metodo della centrifugazione offre una maggiore efficienza di estrazione del plasma: 60-65% invece del 30%. Questa caratteristica differenziale consente ai metodi in centrifuga di ridurre significativamente il tempo di terapia aferetica. Inoltre, la filtrazione del plasma con membrane richiede volumi di elaborazione più elevati (3 volumi di sangue invece di 1,5) per estrarre l'equivalente di 1-1,5 volumi di plasma.

In entrambe le metodiche, l'efficacia è strettamente legata alla concentrazione della sostanza da rimuovere e alla gravità della malattia. Inoltre risultano determinanti la distribuzione della sostanza tra spazio intravascolare ed extravascolare (per esempio l'ottanta per cento delle IgM ha sede intravascolare, contro solo il 40% delle IgG) e la velocità di riequilibrio tra i due compartimenti. Altrettanto importanti sono, in termini di efficacia, la sintesi e la degradazione della sostanza da eliminare. Sostanze con una emivita breve e rapida sintesi richiedono trattamenti ripetuti per evitare il riaccumulo (l'emivita per le IgM è 5 giorni, per le IgG 23 giorni). Da un punto di vista strettamente tecnico sono inoltre importanti il volume di plasma scambiato e la massa sanguigna del paziente.

Generalmente vengono trattati da 1 a 1,5 volumi di plasma del paziente per sessione ed il volume plasmatico è ricavato empiricamente da una formula che tiene conto dell'ematocrito e del peso del paziente:

$$\text{Volume plasmatico (litri)} = 0.065 \times (\text{peso Kg}) \times (1 - \text{Hct})$$

Tuttavia, una volta definita la dose per la singola sessione, occorre stabilire la frequenza delle sessioni di aferesi ed il loro numero. Queste ultime due variabili sono strettamente connesse ed influenzate dalla specifica patologia da trattare, dalla sostanza da rimuovere, nonché dalla sua produzione e dal volume di distribuzione.

### *Gli effetti collaterali*

In genere l'aferesi è ben tollerata anche da pazienti in pessime condizioni cliniche. Gli effetti negativi collaterali al trattamento non superano il 4,75% delle procedure [7]. La frequenza dei side-effects dipende dalla tecnica impiegata e dai parametri di operatività, ed è influenzata dall'interazione del sangue con i materiali del circuito extra-corporeo e dall'anticoagulazione. Recentemente il citrato sta sostituendo l'eparina anche nell'anticoagulazione e nella plasmafiltrazione, oltre che nell'aferesi con centrifuga. Il citrato si lega inizialmente agli ioni calcio e successivamente alle proteine contenenti calcio. Un effetto collaterale relativamente frequente è dunque l'ipocalcemia, che è molto più comune in presenza diipoproteinemia o quando si usano soluzioni di reinfusione prive di calcio.

Altri effetti indesiderati delle terapie aferetiche sono rappresentati da situazioni di ipo- o ipervolemia e trombocitopenie da diluizione. In caso di elevata intensità e frequenza dei trattamenti, in particolare in combinazione con farmaci immunosoppressori, si possono presentare vere e proprie sindromi da immunoincompetenza o immunodeficienza. L'aferesi inoltre può

determinare la rimozione di fattori utili, come i fattori della coagulazione, ed anche di farmaci legati alle proteine, come molti antibiotici e anticonvulsivanti. Pertanto, nei pazienti in trattamento poli-farmacologico, vanno riconsiderati sia la farmacocinetica che i tempi di somministrazione dei farmaci potenzialmente rimovibili.

Il rischio di morte è estremamente basso ed è molto più legato alla malattia di base che al trattamento di per sé. Le maggiori cause di morte sono disordini polmonari o neuromuscolari severi ed acuti, reazioni anafilattiche, complicanze legate all'impianto dei cateteri intravascolari e complicanze emorragiche [7].

### Le indicazioni dell'afèresi terapeutica in nefrologia

Avere a disposizione tecniche aferetiche che, a differenza del semplice plasma exchange, permettono la rimozione selettiva di determinate sostanze senza necessariamente utilizzare soluzioni di reinfusione ha notevolmente ampliato l'impiego dell'afèresi terapeutica, non solo in nefrologia. Oggi l'afèresi ha trovato spazio nelle malattie neurologiche, nelle cardio-vasculopatie e in alcuni aspetti della patologia digestiva. Il campo di applicazione delle tecniche aferetiche è talmente in evoluzione che la Società Americana di Aferesi (ASFA) aggiorna ogni tre anni le linee guida riguardo le patologie cui può essere applicata con efficacia la terapia con aferesi.

Ormai sono oltre 90 le patologie, le più svariate possibili, in cui può essere utile l'impiego delle tecniche aferetiche [8]. Occorre che la patologia da trattare sia caratterizzata dalla presenza di una sostanza eziopatogenetica ben identificata e che la sostanza abbia un peso molecolare superiore ai 15.000 daltons. Inoltre la sostanza da rimuovere dovrebbe avere un basso turnover, una lenta velocità di produzione e un basso volume di distribuzione (Tabella V).

<b>Rimozione di molecole causali: anticorpi (Ab), bilirubina, LDL, ecc.</b>
<b>Ri-sensibilizzazione ai farmaci delle cellule produttrici di anticorpi</b>
<b>Sblocco della clearance fagocitaria sistemica</b>
<b>Rimozione di citochine e molecole di adesione</b>
<b>Sostituzione di componenti del plasma mancanti o deficitari</b>
<b>Modifiche della <i>bilancia immunitaria</i> :</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Aumento delle cellule T regolatorie</b></li> <li>● <b>Aumento delle cellule T soppressorie</b></li> <li>● <b>Riduzione delle cellule B</b></li> <li>● <b>Modifica del rapporto Th1:Th2 a favore di Th1</b></li> <li>● <b>Modifica del numero ed attività delle cellule NK</b></li> </ul>

**Tabella V: Meccanismi di azione della plasmaferesi**

Molte patologie nefrologiche rispondono a queste caratteristiche e quindi possono essere suscettibili di trattamento con tecniche aferetiche (Tabella VI).

Le recenti linee guida ASFA [8] suddividono le patologie suscettibili di trattamento aferetico in quattro categorie, con raccomandazioni differenziate in base alla qualità degli studi e all'evidenza riportata nelle pubblicazioni scientifiche, in accordo con la metodologia suggerita da Guyatt [9].

Patologia nefrologica	Molecola target
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nefropatia da anticorpi anti membrana basale</li> <li>▪ Porpora trombotica trombocitopenica</li> <li>▪ GN paucimmune rapidamente progressiva</li> <li>▪ Mieloma multiplo</li> <li>▪ Crioglobulinemia</li> <li>▪ Glomerulosclerosi segmentaria focale ricorrente</li> <li>▪ Sindrome uremico emolitica atipica</li> <li>▪ Trapianto di rene</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Autoanticorpi reagenti con il collagene di tipo IV</li> <li>▪ <u>Autoanticorpi acquisiti verso l'enzima ADAMST13</u></li> <li>▪ Autoanticorpi reagenti contro il citoplasma dei neutrofili</li> <li>▪ Catene leggere libere K e Lambda</li> <li>▪ IgM anti anticorpi IgG antibody, immunocomplessi</li> <li>▪ Fattore permeabilizzante glomerulare circolante</li> <li>▪ Componenti del sistema regolatorio del complemento</li> <li>▪ Alloanticorpi reagenti con antigeni HLA</li> </ul>

**Tabella VI: Nefropatie che potrebbero essere trattate con tecniche aferetiche**

Le raccomandazioni possono essere di tipo 1 o di tipo 2, forte o debole rispettivamente. Inoltre in ognuna delle due classi vi sono tre categorie A, B e C: A indica un'evidenza di alta qualità che deriva da studi RCT; B indica un'evidenza moderata che scaturisce da studi randomizzati ma di bassa qualità o da studi osservazionali di buona qualità; C infine indica un'evidenza di bassa qualità, espressa solo da studi osservazionali non particolarmente ben condotti, da una serie di casi singoli, oppure solo dal parere di esperti.

In Tabella VII sono riportate le principali patologie nefrologiche che sono state oggetto di trattamenti aferetici, la categoria di appartenenza ed il grado di affidabilità.

Nella categoria I vi sono patologie in cui l'aferesi può essere applicata da sola o in combinazione con farmaci immunosoppressori. Nella categoria II, invece, l'aferesi è una sorta di seconda linea di trattamento, dopo il fallimento di una prima linea farmacologica. La categoria III sconsiglia l'uso della plasmaferesi, a meno che non vi siano particolari condizioni cliniche o biologiche che suggeriscono un probabile beneficio da un trattamento aferetico. La categoria IV riguarda nefropatie primarie e secondarie, in cui l'uso della aferesi non è solo sconsigliato, ma risulta potenzialmente dannoso. Questo è il caso, per esempio, dell'amiloidosi o della nefrite lupica non complicata.

A proposito delle malattie nefrologiche, le indicazioni più cogenti che emergono dalle linee guida ASFA riguardano la Granulomatosi di Wegener, in particolare le forme con dipendenza dalla dialisi e con massive emorragie alveolari, le crioglobuline severe e sintomatiche, la porpora trombotica trombocitopenica, le desensibilizzazioni ai fini di trapianto renale in presenza di antigeni HLA.

Recentemente però l'interesse dei nefrologi si è rivolto anche verso altri argomenti e patologie non strettamente legati a problemi immunologici:

1. LDL aferesi per il trattamento di nefropatie con elevati livelli di lipoproteina (a);
2. le sindromi nefrosiche con severe alterazioni dell'assetto lipidico;
3. le arteriopatie periferiche nei pazienti diabetici o in trattamento dialitico.

Nel trattamento delle arteriopatie periferiche, anche in pazienti in trattamento dialitico, i risultati ottenuti sono estremamente promettenti [10], tanto che le linee guida ASFA più recenti [8] hanno riclassificato l'utilizzo dell'aferesi nelle arteriopatie periferiche di categoria II e grado IB.



Malattia	Categoria ASFA	Grado di raccomandazione
<b>GNRP ANCA associate (poliangiti, granulomatosis di Wegener)</b>		
Dialisi dipendente	I	1A
Emorragia alveolare diffusa	I	1C
Indipendenza dalla dialisi	III	2C
<b>Sindrome di Goodpasture</b>		
Dialisi dipendente	III	2B
Emorragia alveolare diffusa	I	1C
Indipendenza dalla dialisi	I	1B
<b>Sindrome catastrofica da antifosfolipidi</b>		
Crioglobulinemia severa e sintomatica	II	2A
GNSF che ricorre dopo Tx, di rene	I	2°
<b>Sindrome emolitico-uremica atipica</b>		
Mutazione geni regolatori del complemento	II	2C
Autoanticorpi fattore H	I	2C
<b>Sindrome uremico emolitica associate con infezioni</b>		
associata alla tossina di Shiga	IV	1C
associata allo Streptococcus pneumoniae	III	2C
<b>Porpora di Henoch-Schönlein severa</b>		
GN crescentica	III	2C
Con severe manifestazioni extra-renali	III	2C
<b>Nefropatia IgA</b>		
GN crescentica	III	2B
Con cronica progressione	III	2C
<b>GNRP da immunocomplessi</b>		
Mieloma con cast nephropathy	II	2B
Fibrosi nefrogenica sistemica	III	2C
<b>Paraproteine con neuropatie demielinizzanti</b>		
IgG/IgA	I	1B
Ig M	I	1C
<b>Mieloma multiplo</b>		
<b>Trapianto renale</b>		
Desensibilizzazione dovuta ad anticorpi donatore-specifici verso antigeni HLA , donatore vivente	I	1B
Desensibilizzazione dovuta ad anticorpi donatore-specifici verso antigeni HLA , donatore cadavere	III	2C
Rigetto anticorpo mediato	I	1B
<b>Sepsi con MOD</b>		
<b>Systemic lupus erythematosus</b>		
GN	IV	1B
Severe manifestazioni extrarenali	II	2C
<b>Porpora trombotica trombocitopenica</b>		
<b>Amiloidosi sistemica (colonne di beta2-microglobulina)</b>		
<b>Iperviscosità nelle gammopatie monoclonali</b>		

Tabella VII: Categorie ASFA e raccomandazioni suggerite nelle patologie nefrologiche

## Conclusioni

L'afèresi terapeutica è ormai una metodica ultracentenaria che però si rinnova continuamente grazie ai progressi nella tecnologia dei *medical devices*. L'applicazione di nuove tecniche altamente selettive ha aperto nuove prospettive nel trattamento di diverse patologie nefrologiche. Purtroppo però, molto spesso, le patologie che traggono giovamento dall'utilizzo delle tecniche aferetiche sono relativamente rare e questo impedisce di realizzare ampi studi finalizzati a dimostrare i reali benefici di queste metodiche. È auspicabile che, con l'applicazione e la diffusione delle nuove tecniche omiche come la proteomica e la metabolomica, si riesca a targettizzare meglio le patologie che realmente potrebbero trarre beneficio dalle tecniche aferetiche. Naturalmente l'impiego dell'afèresi non va visto in maniera esclusiva ma può e deve funzionare da appoggio e complemento a terapie di carattere farmacologico. I nuovi immunosoppressori, le sostanze immunomodulanti e gli anticorpi monoclonali stanno diventando delle armi estremamente selettive e sofisticate per combattere patologie in cui sia ben identificato l'agente causale. Questo non toglie che ragioni di carattere economico o anche di minimizzazione degli effetti collaterali di questi nuovi farmaci potrebbero favorire un ruolo non solo ancillare per le tecniche aferetiche.

## BIBLIOGRAFIA

1. Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. Plasma Removal With Return of Corpuscles (Plasmapheresis). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1914; 5(6): 625-41.
2. Berns J. A Survey-Based Evaluation of Self-Perceived Competency after Nephrology Fellowship Training. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(3):490-96. <https://doi.org/10.2215/CJN.08461109>
3. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJ. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov* 2010 Apr; 9(4):325-38. <https://doi.org/10.1038/nrd3003>
4. Kaplan AA. Apheresis for Renal Disease. *Ther Apher* 2001; 5(2):134-41. <https://doi.org/10.1046/j.1526-0968.2001.005002134.x>
5. Siami GA, Siami FS. Current Topics on Cryofiltration Technologies. *Ther Apher* 2001; 5(4):283-86. <https://doi.org/10.1046/j.1526-0968.2001.00357.x>
6. Santoro A, Mancini E. The Kidney in Hepatorenal syndrome. *Int J Artif Organs* 2004; 27:95-103. <https://doi.org/10.1177/039139880402700204>
7. McLeod B, Sniecinski I, Ciavarella D, et al. Frequency of immediate adverse effects associated with therapeutic apheresis. *Transfusion* 1999; 39(3):282-88. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1999.39399219285.x>
8. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31(3):149-62. <https://doi.org/10.1002/jca.21470>
9. Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, et al. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133(6 suppl):123S-131S. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0654>
10. Ramunni A, Petrarulo F, Grasso C, et al. Acute and chronic effects of therapeutic apheresis. *Atherosclerosis Supplements* 2013; 14(1):83-87. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2012.10.018>