

Il trattamento con plasma-exchange delle malattie reumatiche sistemiche, ieri e oggi

Plasma-exchange in the treatment of systemic rheumatic diseases: past and present experience

F. Cozzi¹, P. Marson²

¹Cattedra e U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale - Università di Padova;

²Unità di Aferesi Terapeutica, U.O.C. Immunotrasfusionale, Azienda Ospedale Università di Padova

La terapia con plasma-exchange (PEX) è stata utilizzata sin dagli anni Settanta per la cura di molteplici malattie, nella cui patogenesi fattori umorali si riteneva potessero giocare un ruolo di rilievo. Questa modalità di trattamento comporta la rimozione di autoanticorpi, immunocomplessi circolanti, molecole di adesione, citochine, chemochine ed altri mediatori solubili implicati nello sviluppo del danno tissutale (1).

Nel 1993 l'American Society of Apheresis (ASFA) ha per la prima volta pubblicato un elenco di applicazioni cliniche delle diverse tecniche di aferesi terapeutica, fra le quali di gran lunga la più utilizzata era, allora come oggi, il PEX (2). Questo elenco comprendeva malattie autoimmuni, malattie ematologiche ed oncologiche, disordini metabolici, malattie neurologiche e malattie renali. Fra le malattie autoimmuni figuravano molte forme morbose di pertinenza reumatologica.

Basandosi sul livello di evidenza ricavato dai lavori della letteratura e sul parere di un comitato di esperti, l'ASFA distingueva le indicazioni in quattro categorie:

Categoria I: malattie per le quali il PEX è accettato come indicazione primaria o come trattamento di prima linea aggiuntivo alla terapia farmacologica ("*standard and acceptable*").

Categoria II: malattie per le quali il PEX è generalmente accettato come supporto o potenziamen-

to di altri trattamenti meglio definiti, piuttosto che come una terapia di prima linea ("*generally accepted*").

Categoria III: malattie per le quali vi è l'impressione che il PEX sia di beneficio, tuttavia non supportata da evidenze sufficienti a stabilirne l'efficacia o a chiarirne il rapporto costo/beneficio. Il PEX, in questi casi, può essere utilizzato nei pazienti in cui le terapie convenzionali non ottengano un'adeguata risposta ("*insufficient evidence*").

Categoria IV: malattie per le quali studi controllati od anche segnalazioni aneddotiche non hanno dimostrato effetti benefici del trattamento con PEX, la cui applicazione va quindi sconsigliata ("*no benefit*").

Passando in rassegna le indicazioni stabilite dall'ASFA nel 1993, per quanto concerne le malattie di pertinenza reumatologica in categoria I figurava solo la crioglobulinemia, in categoria II il lupus eritematoso sistemico (LES), la malattia di Raynaud e le vasculiti sistemiche, in categoria III l'artrite reumatoide (compresa la forma giovanile), in categoria III-IV la dermato/polimiosite (non vi era accordo fra gli esperti sull'assegnazione ad una delle due categorie).

Il Servizio Immunotrasfusionale dell'Azienda Ospedale-Università di Padova si è dedicato sin dall'inizio degli anni Ottanta al trattamento con PEX dei pazienti con malattie reumatiche sistemiche. La prima paziente trattata, nell'aprile del 1981, è stata una donna affetta da crioglobulinemia mista. Pochi mesi dopo iniziava il PEX un paziente con una forma severa di sclerosi sistemica, e il trattamento in questo sarebbe proseguito a lungo termine, per oltre quindici anni. Nel successivo decennio sono stati sottoposti a trattamento aferetico

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Franco Cozzi

Cattedra di Reumatologia

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Policlinico Universitario

Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova

E-mail: franco.cozzi@unipd.it

molti pazienti affetti da connettiviti o da vasculiti sistemiche poco responsivi alla terapia farmacologica, oppure con quadro clinico grave e complicato da impegni viscerali prognosticamente sfavorevoli (3).

In particolare, il PEx è stato utilizzato nella terapia della glomerulonefrite lupica (4), del LES con impegno cerebrale (5), nella dermatomiosite severa (6), in alcune vasculiti e nella sclerodermia complicata da interessamento pluriviscerale o da ulcere cutanee ischemiche. Quest'ultima indicazione è venuta di fatto a cadere quando sono stati introdotti in terapia i farmaci prostanoidi somministrati per via endovenosa.

Negli stessi anni venivano pubblicati numerosi lavori sugli effetti del PEx in diverse malattie reumatiche sistemiche, anche se con risultati contraddittori (7-15). Nel 2000 l'ASFA ha prodotto un successivo aggiornamento delle indicazioni alla terapia aferetica, sempre mantenendo le quattro categorie in base al livello di evidenza ricavato dalla letteratura (16). Rispetto al 1993, molte malattie di pertinenza reumatologica scendevano di categoria, in quanto lavori scientifici prodotti nel frattempo avevano messo in discussione la reale efficacia del PEx: la crioglobulinemia passava dalla categoria I alla II (erano gli anni dell'identificazione del ruolo del virus C dell'epatite quale agente eziologico della malattia e pertanto il trattamento antivirale con interferon-alfa rappresentava allora quasi una scelta obbligata), il LES, la malattia di Raynaud e le vasculiti sistemiche dalla categoria II alla III, l'artrite reumatoide dalla categoria III alla IV. La sclerosi sistemica rimaneva in categoria III, così come la dermato/polimiosite (compresa la miosite da corpi inclusi).

Per tutti gli anni Novanta a Padova si è continuato ad applicare ampiamente il PEx soprattutto nei pazienti con sclerosi sistemica, con una modalità di trattamento non usuale quale quella a lungo termine. La nostra personale esperienza condotta in oltre cento pazienti sclerodermici ha confermato l'efficacia del PEx, in associazione alla farmacoterapia tradizionale, nel rallentare ed anche bloccare la progressione della malattia, con miglioramento dello "skin score" ed effetti favorevoli su alcuni degli impegni viscerali (17). Ciò risultava, peraltro, in accordo con i dati pubblicati da altri autori italiani (18). In particolare, in un gruppo di pazienti trattati per un tempo medio di 33 mesi è stata documentata la riduzione significativa di alcuni indici di attività della malattia (livelli circolanti del collagene di tipo III, del recettore solubile della IL-2

e della percentuale di T linfociti attivati DR+) rispetto a quanto osservato in un gruppo di controllo costituito da pazienti sclerodermici trattati esclusivamente con farmacoterapia (19).

Nel 2007 finalmente l'ASFA ha pubblicato un ulteriore aggiornamento delle indicazioni alle terapie aferetiche (20). Rispetto al 2000, la crioglobulinemia è risalita dalla II alla I categoria, il LES è rimasto in III categoria (ma non la nefrite lupica, passata senz'appello in categoria IV), la malattia di Raynaud, l'artrite reumatoide e la dermato/polimiosite sono scomparse, e la sclerosi sistemica si è mantenuta in categoria III. Anche le vasculiti sistemiche non sono più state in generale riportate, ove si eccettui la glomerulonefrite rapidamente progressiva della granulomatosi di Wegener, collocata in categoria II. È comparsa invece una nuova indicazione di interesse reumatologico, la sindrome catastrofica da anticorpi antifosfolipidi, posta in categoria III.

Anche a Padova il PEx è stato applicato, con ottimi risultati, già negli anni Novanta (21) in alcune pazienti colpite da questa grave sindrome, caratterizzata da trombosi subentranti in rapida sequenza a carico di diversi organi e da una prognosi molto severa (22). Recentemente si è pure sottolineata l'importanza del liquido di sostituzione del PEx (23), ovvero l'albumina, ed i rischi associati all'utilizzo del plasma, anche in presenza di sindrome microangiopatica, suggerito dalla letteratura di riferimento (24). Parallelamente è stata maturata una

Tabella I - Classificazioni ASFA e malattie reumatiche sistemiche.

	ASFA 1993	ASFA 2000	ASFA 2007
Crioglobulinemia	I	II	I
Lupus eritematoso sistemico	II	III	III IV (nefrite)
Vasculiti sistemiche	II	III	N.I.
Granulomatosi di Wegener (glomerulonefrite rapidamente progressiva ANCA-associata)	N.I.	N.I.	II
Artrite reumatoide giovanile	III	N.I.	N.I.
Artrite reumatoide	III	IV	IV
Sclerosi sistemica	III	III	III
Dermato/polimiosite	III/IV	III	IV
Malattia di Raynaud	II	III	N.I.
Sindrome catastrofica da antifosfolipidi	N.I.	N.I.	III
Categoria I: "standard and acceptable". Categoria II: "generally accepted". Categoria III: "insufficient evidence". Categoria IV: "no benefit". N.I.: malattia non inclusa			

particolare esperienza nell'utilizzo del PEX nella gestione della gravidanza ad alto rischio in donne affette da sindrome da anticorpi antifosfolipidi primaria (25, 26).

Le indicazioni al PEX continuano comunque ad essere un argomento dibattuto e in costante evoluzione. È quindi facile ipotizzare che in futuro la collocazione delle malattie suscettibili di trattamento nelle diverse categorie di evidenza, già più volte cambiata negli anni precedenti (Tab. I), subirà ulteriori variazioni, come lasciano presagire alcuni lavori o revisioni pubblicati di recente su patologie temporaneamente uscite dal novero delle principali indicazioni alla terapia aferetica come il LES (27, 28), la dermatomiosite (29) o le vasculiti sistemiche (30).

Ci preme comunque sottolineare che, al di là del rispetto delle linee-guida e delle indicazioni secondo criteri di "evidence-based medicine", nel singolo paziente con malattia complessa quali appunto sono le malattie reumatiche sistemiche, per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici non può che giovare la stretta collaborazione fra il clinico e lo specialista di Aferesi Terapeutica, che si realizza attraverso la continua, talora quotidiana, osmosi delle loro specifiche conoscenze.

BIBLIOGRAFIA

- De Silvestro G, Marson P. L'aferesi terapeutica. In "Medicina Clinica. Basi biologiche-Diagnostica-Terapia", Vol. 1, Cap. XXXXIII, Nuovo argomento, Aggiornamento novembre 2006, Edizioni Medico-Scientifiche, Torino, 1-44.
- Strauss RG, Ciavarella D, Gilcher RO, Kasprisin DO, Kiproff DD, Klein HG, et al. An overview of current management. *J Clin Apher* 1993; 8: 189-94.
- Marson P, De Silvestro G, Todesco S, Ossi E, Rigoli AM, Ongaro G. Registro del plasma-exchange del Centro di Emaferesi di Padova (1983-1992): principali indicazioni nell'ambito delle malattie reumatiche sistemiche. *Reumatismo* 1993; 45 (Suppl. 2): 31.
- Doria A, Piccoli A, Vesco P, Vaccaro E, Marson P, De Silvestro G, et al. Therapy of lupus nephritis. A two-year prospective study. *Ann Med Interne* 1994; 145: 307-11.
- Marson P, Tenderini ML, Doria A, Rigoli AM, De Silvestro G. Combined plasma-exchange and immunosuppressive therapy for neurologic involvement of systemic lupus erythematosus. *Rec Progr Med* 1994; 85: 72-3.
- Cozzi F, Marson P, Bullo A, De Silvestro G, Ostuni PA, Todesco S. Plasma-exchange in the treatment of dermatomyositis. XIV European League Against Rheumatism Congress, Scotland, 6-11 June 1999. *Ann Rheum Dis (Suppl)*: 215.
- O'Reilly MJ, Talpos G, Roberts VC, White JM, Cotton LT. Controlled trial of plasma exchange in treatment of Raynaud's syndrome. *Br Med J* 1979; 1: 1113-5.
- Dau PC, Kahaleh MB, Sagebiel RW. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1128-36.
- McCune MA, Winkelmann RK, Osmundson PJ, Pineda AA. Plasma exchange: a controlled study of the effect in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma. *J Clin Apher* 1983; 1: 206-14.
- Berkman EM, Orlin JB. Use of plasmapheresis and partial plasma exchange in the management of patients with cryoglobulinemia. *Transfusion* 1980; 20: 171-8.
- Rothwell RS, Davis P, Gordon PA, Dasgupta MK, Johnny KV, Russell AS, et al. A controlled study of plasma exchange in the treatment of severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 785-90.
- Dwosh I, Giles A, Ford P. Plasmapheresis therapy in rheumatoid arthritis: a controlled, double-blind, crossover trial. *N Engl J Med* 1983; 308: 1124-9.
- Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R, et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1380-4.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 1373-9.
- Guillevin L, Fain O, Lhote F, Jarrousse B, Le Thi Huong D, Bussel A, et al. Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective, randomized trial in 78 patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 208-15.
- McLeod BC. Introduction to the third special issue: clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apher* 2000; 15: 1-5.
- Marson P, Cozzi F, De Silvestro G, Rosada M, Bullo A, Ongaro G, et al. Il trattamento a lungo termine con plasma-exchange nella sclerosi sistemica. *La Trasf del Sangue* 2001; 46: 10-6.
- Ferri C, Bernini L, Gremignani. Plasma exchange in the treatment of progressive systemic sclerosis. *Plasma Ther Transf Technol* 1987; 8: 169-76.
- Cozzi F, Marson P, Rosada M, De Silvestro G, Bullo A, Punzi L, et al. Long-term therapy with plasma-exchange in systemic sclerosis: effects on laboratory markers reflecting disease activity. *Transfus Apheresis Sci* 2001; 25: 25-31.
- Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, 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* 2007; 22: 106-75.
- Marson P, De Silvestro G, Ruffatti A, Ongaro G. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi e la Medicina Trasfusionale: un ruolo importante anche in terapia. *La Trasf del Sangue* 1995; 40: 53-6.

22. Bortolati M, Marson P, Fabris F, Pengo V, Facchinetti M, De Silvestro G, et al. Recovery from catastrophic antiphospholipid syndrome by a plasma exchange procedure: report of four cases and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 297-301.
23. Marson P, Bagatella P, Bortolati M, Tison T, De Silvestro G, Fabris F, et al. Plasma-exchange for the management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: importance of the type of fluid replacement. *J Intern Med* 2008; 264: 201-3.
24. Asherson RA, Cervera R, De Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530-4.
25. Ruffatti A, Marson P, Pengo V, Favaro M, Tonello M, Bortolati M, et al. Plasma exchange in the management of high risk pregnant patients with primary antiphospholipid syndrome. A report of 9 cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 196-202.
26. Bortolati M, Marson P, Chiarelli S, Tison T, Facchinetti M, Gervasi MT, et al. Case reports of the use of immunoadsorption or plasma-exchange in high-risk pregnancies of women with antiphospholipid syndrome. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 157-60.
27. Yamaji K, Kim YJ, Tsuda H, Takasaki Y. Long-term clinical outcomes of synchronized therapy with plasmapheresis and intravenous cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of steroid-resistant lupus nephritis. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 298-305.
28. Pagnoux C, Korach JM, Guillevin L. Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005. *Lupus* 2005; 14: 871-7.
29. Le Guern V, Guillevin L. Therapeutic apheresis for myositises. *Transfus Apher Sci* 2007; 36: 169-72.
30. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2180-8.