

# Review

## CITOAFERESI TERAPEUTICA IN EMATOLOGIA: RAZIONALE E INDICAZIONI BASATE SULLA MEDICINA DELLE EVIDENZE

### THERAPEUTIC CYTAPHERESIS: RATIONAL AND INDICATION

G. RUSSI, N. ROMANO, D. LASAGNI, L. CANOVI, P. RIVASI

*S. C. di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia  
Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova di Reggio Emilia*

#### RIASSUNTO

I separatori cellulari permettono la riduzione di una grande quantità di cellule normali o patologiche del sangue. L'obiettivo di questo articolo è valutare il ruolo della citoferesi terapeutica in ematologia prendendo in rassegna la letteratura scientifica e riassumendo l'attuale stato delle sue indicazioni. Abbiamo usato i livelli di evidenza della American Society for Apheresis (ASFA) per valutare l'efficacia e la posizione della citoferesi terapeutica nelle opzioni terapeutiche. Abbiamo esaminato il razionale dell'utilizzo dell'Eritroaferesi o dello Scambio eritrocitario nelle Eritrocitosi e Policitemia Vera, Drepanocitosi, Malaria e Babesiosi; della Leucocitaferesi nelle Iperleucosi; della Piastrinoaferesi nelle Trombocitosi; della Fotoaferesi Extracorporea nel Linfoma Cutaneo a cellule T, nella Micosi Fungoide e nella Graft vs Host Disease. La Citoferesi terapeutica elimina fisicamente le cellule ematiche circolanti coinvolte nella patogenesi di queste sindromi ematologiche migliorando la viscosità ematica e i parametri emoreologici. Nella Fotoaferesi Extracorporea la fotoattivazione dei leucociti esposti a 8-MOP e raggi UVA è efficace sull'immunomodulazione.

**Parole chiave:** Citoferesi terapeutica – Medicina basata sull'evidenza – Leucocitoferesi – Piastrinoaferesi – Eritrocitoferesi – Fotoaferesi Extracorporea – Separatori cellulari.

#### SUMMARY

Blood cell separators are ideal for the removal of large numbers of normal or abnormal hemopoietic and blood cells. The objective of this paper is to assess the role of therapeutic cytapheresis in hematology by reviewing published clinical outcome data and narrative review articles and summarizes the current status of its limited specific indications. We used evidence levels of the American Society for Apheresis (ASFA) for appraisal of the efficacy and rank of therapeutic cytapheresis among other management options. We reviewed the rational of the use of Erythrocytapheresis or RBC exchange in Erythrocytosis and Polycythemia vera, Sickle Cell Disease, Malaria and Babesiosis; Leukacytapheresis in Hyperleukocytosis; Thrombocytapheresis in Thrombocytosis; Extracorporeal Photapheresis in Cutaneous T Cell Lymphoma, Mycosis Fungoides and Graft Versus Host Disease. Therapeutic cytapheresis eliminates physically circulating blood cell involved in the pathogenesis of these hematological syndromes improving blood viscosity and hemorheological parameters. In Extracorporeal Photopheresis the photoactivation of leukocytes exposed to 8-MOP and UVA-light is effective on immunomodulation.

**Key Words:** Therapeutic Cytapheresis - Evidence based medicine - Leukacytapheresis – Thrombocytapheresis – Erythrocytapheresis - Extracorporeal Photopheresis - Blood cell separator.

## INTRODUZIONE

Il salasso terapeutico (figura 1) è una pratica medica diffusa dall'antichità e consiste nel prelevare quantità spesso considerevoli di sangue da un paziente nella speranza che potesse curare o prevenire molte malattie. La pratica del salasso, assai utilizzata ma sicuramente spesso non appropriata, è stata gradualmente abbandonata man mano che sono state introdotte terapie più efficaci. Oggi il salasso terapeutico viene utilizzato solo in poche patologie come l'emocromatosi, la policitemia vera, le poliglobulie secondarie, la porfiria cutanea tarda, per riportare a valori normali l'ematocrito.

Tuttavia il concetto di rimuovere dal sangue cellule ematiche a scopo terapeutico non è stato abbandonato dalla scienza medica, anzi, grazie all'introduzione dei separatori cellulari negli anni Sessanta ha ripreso ad essere utilizzato nella cura di alcune patologie soprattutto ematologiche affiancandosi alla terapia farmacologica.

La tecnologia della centrifugazione utilizzata dai separatori cellulari (figura 2), sotto la guida di programmi computerizzati, ha consentito di separare il sangue prelevato dal paziente nei suoi vari componenti plasmatici e cellulari sfruttandone i diversi coefficienti di sedimentazione al fine di eliminare il componente patogeno e reinfondere al paziente il resto del sangue. Ha inoltre permesso di prelevare, manipolare e reinfondere cellule ematiche a fini terapeutici.

La possibilità di rimuovere selettivamente mediante diverse velocità di centrifugazione singole popolazioni cellulari circolanti nel sangue ha permesso nelle patologie ematologiche di ampliare le opzioni terapeutiche.

Va in particolare sottolineato come la raccolta di cellule staminali emopoietiche da sangue periferico (Staminoafèresi) sia da paziente sia da donatore abbia permesso negli ultimi vent'anni opportunità trapiantologiche prima limitate al solo prelievo di sangue midollare.

In particolare la rimozione dei componenti cellulari ematici mediante centrifugazione definita Citoafèresi Terapeutica comprende le procedure di:

1. Leucafèresi terapeutica (granulocitoafèresi, linfocitoafèresi, monocitoafèresi, staminoafèresi)
2. Piastrinoafèresi terapeutica
3. Eritrafèresi terapeutica ed eritroexchange
4. Fotoafèresi terapeutica

Le procedure di citoafèresi sono tutte depletive, con l'eccezione dell'eritroexchange o scambio eritrocitario, in cui gli eritrociti patologici vengono rimossi e scambiati con eritrociti di donatori, e della fotoafèresi terapeutica in cui i leucociti del paziente vengono prelevati, legati ex-



**TABELLA 1 - Indicazioni all'Aferesi Terapeutica: CATEGORIE ASFA 2007**

CATEGORIA	DESCRIZIONE
<b>I</b>	<b>Malattie per cui l'Aferesi Terapeutica è terapia standard ed accettata di prima linea.</b> (La percezione di efficacia è di solito basata su RCT ben disegnati o su ampia e non controversa base di casi pubblicati). Non è obbligatorio tuttavia utilizzare sempre l'Aferesi Terapeutica
<b>II</b>	<b>Malattie per cui l'Aferesi Terapeutica è generalmente accettata come terapia di supporto a trattamenti già definiti.</b> (Sono disponibili RCT per alcune di queste patologie, ma per altre patologie vi sono solo piccole serie di casi o case report)
<b>III</b>	<b>Malattie per le quali esistono evidenze insufficienti per valutare l'efficacia o per chiarire i rischi-benefici dell'Aferesi Terapeutica.</b> Include patologie in cui gli RCT hanno prodotto dati controversi o in cui vi sono troppi pochi casi per supportare un consenso adeguato. L'Aferesi terapeutica può essere ragionevolmente utilizzata in pazienti in cui la terapia tradizionale non ha prodotto benefici o in caso di protocolli approvati di ricerca
<b>IV</b>	<b>Malattie in cui RCT o serie di casi non hanno evidenziato benefici con l'utilizzo dell'Aferesi Terapeutica.</b> In questi casi l'Aferesi deve essere utilizzata solo in caso di protocolli approvati di ricerca
<b>P</b>	<b>Malattie in cui si utilizzano dispositivi per l'Aferesi Terapeutica non disponibili in USA o che non hanno il visto dell'FDA essendo in fase III di sperimentazione.</b>

vivo con 8-metossipsoralene, irradiati e successivamente reinfusi al paziente.

### INDICAZIONI ALL'UTILIZZO DELLA CITOAFERESI TERAPEUTICA

Le indicazioni al trattamento con citoaferesi terapeutica nelle patologie ematologiche sono state definite per la prima volta nel 1986 dal Clinical Applications Committee dall'American Society for Apheresis (ASFA) in accordo con l'American Association of Blood Banks (AABB) (1) e riviste periodicamente dalle due società scientifiche nel 1993, nel 2000 e nel 2007.

L'ASFA utilizzò dal 1986 un criterio di suddivisione in categorie terapeutiche per valutare l'efficacia dell'aferesi terapeutica nel trattamento di varie patologie che fu stato adottato come standard da tutta la comunità scientifica internazionale (Tabella1).

Sino alla revisione del 2000 la valutazione dell'efficacia dei trattamenti aferetici si basava principalmente sulla produzione di consigli da parte di un gruppo di esperti con riferimenti alla letteratura esistente (2).

L'introduzione dal 2000 in modo esteso dei criteri della Medicina basata sull'evidenza (EBM) sull'appropriatezza delle terapie ha aperto un ampio dibattito nel mondo

clinico ed aferetico sulla validità del metodo sino ad allora utilizzato dall'ASFA per codificare le indicazioni al trattamento aferetico.

Le Linee Guida ASFA 2007 sono state riviste e prodotte sulla base dei criteri EBM tenendo conto dei diversi livelli di evidenza presenti nella letteratura scientifica dal 2000 al 2007 (3) (Tabella 2).

**TABELLA 2 - Livelli di evidenza ASFA 2007 (Criteri dell'University HealthSystem Consortium)**

Gradi di evidenza	Qualità delle evidenze
<b>Tipo I</b>	Ottenute da almeno un RCT correttamente disegnato
<b>Tipo II-1</b>	Ottenute da Trial controllati correttamente disegnati senza randomizzazione
<b>Tipo II-2</b>	Ottenute da almeno studi di coorte o caso-controllo correttamente disegnati preferibilmente multicentrici
<b>Tipo II-3</b>	Ottenute da serie di casi.
<b>Tipo III</b>	Opinioni di esperti, basate su esperienze cliniche, studi descrittivi, report di comitati di esperti

**TABELLA 3 - Indicazioni alla Citoferesi Terapeutica nelle Patologie Ematologiche**

PATOLOGIA	TIPO DI AFERESI	Grado di evidenza	ASFA 2007	ASFA 2000
<b>Iperleucocitosi</b> - Leucostasi - Profilassi	Leucocitoafèresi Leucocitoafèresi	Tipo II-2 (AML) Tipo II-3 (ALL)	I III	I N.C.
<b>Anemia a cellule falciformi: Drepanocitosi</b> - Complicanze a rischio - Profilassi dello stroke - Prevenzione del sovraccarico di ferro	Eritrocitoafèresi Eritrocitoafèresi Eritrocitoafèresi	Tipo II-1 (complicazioni) Tipo II-2 (Prevenzione sovraccarico di ferro)	I II II	I N.C. N.C.
<b>Eritrocitosi; Policitemia vera</b> - Sintomatica	Eritrocitoafèresi	Tipo II-3	II	II
<b>Trombocitosi</b> - Sintomatica - Secondaria; Profilassi	Piastrinoafèresi Piastrinoafèresi	Tipo II-3 (MPD) Tipo III (forme secondarie)	II III	I N.C.
<b>Parassitosi: Malaria; Babesiosi</b> - Forme severe	Eritro-exchange	Tipo II-2 (Malaria) Tipo III (Babesiosi)	II	III
<b>Linfoma cutaneo a cellule T; Micosi fungoide</b> - Eritrodermico - Non eritrodermico	Fotoafèresi Fotoafèresi	Tipo II-1	I IV	I IV
<b>Graft-versus-host-disease</b> - Cutaneo - Non cutaneo	Fotoafèresi Fotoafèresi	Tipo II-3	II III	N.C. N.C.

Utilizzando questi criteri valutativi della letteratura scientifica l'Apheresis Applications Committee ha individuato la citoferesi terapeutica come (4,5) (Tabella 3):

1. **Terapia di prima linea (categoria I ASFA)** nelle Iperleucocitosi, nelle complicanze gravi dell'Anemia a cellule falciformi, nel Linfoma Cutaneo a cellule T.
2. **Terapia di supporto (categoria II ASFA)** alla terapia farmacologica nelle Eritrocitosi, nella Policitemia Vera, nelle Trombocitosi, nella Malaria, nella profilassi dello stroke nella Drepanocitosi, nella GVHD cutanea.
3. **Terapia utile in particolari condizioni cliniche (categoria III ASFA)** come nelle trombocitosi secondarie, nella profilassi delle Iperleucocitosi, e nella GVHD a localizzazione non cutanea.

Va sottolineato come le patologie ematologiche in cui vengono utilizzate come terapia la citoferesi o la fotoferesi terapeutica siano poco frequenti, ma rientrano in quelle condizioni cliniche in cui il trattamento aferetico deve essere effettuato con criteri organizzativi di emergenza (necessità di intervento aferetico il più presto possibile) o urgenza (afèresi entro le 12 ore).

La citoferesi è quindi di un'opzione terapeutica che in alcune condizioni cliniche, assume valore di terapia salvavita.

Alla luce di questa considerazione è importante valutare in dettaglio il razionale della terapia citoferetica attraverso l'analisi delle evidenze di efficacia.

### **RAZIONALE DELLA CITOAFERESI TERAPEUTICA IN EMATOLOGIA**

#### **Anemia a cellule falciformi (6-10)**

**Lo Scambio Eritrocitario o Eritroexchange** è utilizzato come misura d'emergenza (Categoria I ASFA) per portare l'HbS al di sotto del 30% nelle crisi vaso-occlusive acute complicate da stroke, nella sindrome toracica acuta con ipossia e insufficienza multiorgano.

Viene preferita alla trasfusione perché sostituisce le emazie falciformi con emazie normali rapidamente senza rischi di sovraccarico e di iperviscosità.

Si utilizza a scopo preventivo nella preparazione di interventi chirurgici, nelle crisi dolorose severe e ricorrenti, nelle gravidanze complicate con l'obiettivo di mantenere i valori di HbS tra il 30 e il 50%.

Lo scambio eritrocitario, se utilizzato nel tempo ha anche il vantaggio di ridurre l'accumulo di ferro trasfusione correlato, ma non va sottovalutato un maggiore rischio potenziale infettivologico ed immunologico.

Vanno utilizzati per lo scambio eritrociti leucodepleti, ABO e fenotipicamente compatibili con prove di compatibilità negative, irradiati in caso di rischio di GVHD.

### **Parassitosi: Malaria, Babesiosi (6,11-14)**

L'efficacia dello **Scambio Eritrocitario o Eritroexchange** nelle Parassitosi si basa su un duplice meccanismo d'azione:

1. abbassa rapidamente il livello della parassitemia mediante rimozione fisica dal flusso sanguigno degli eritrociti parassitati sostituiti da emazie di donatore con una riduzione dell'emolisi intravascolare.

Nella babesiosi in cui non c'è una fase eso-eritrocitaria, la rimozione delle emazie parassitate è potenzialmente curativa.

2. L'emolisi intravascolare delle emazie parassitate attiva sostanze vasoattive (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, tromboplastine) e libera tossine derivate dal parassita che possono innescare insufficienza renale e CID.

Lo scambio eritrocitario eventualmente affiancato a scambio plasmatico può contribuire a bloccare rapidamente l'insorgere di queste complicanze.

Il vantaggio dell'eritro-exchange sulla terapia antibiotica è la rapidità con cui si raggiunge l'efficacia terapeutica. Nei casi severi di parassitosi questo vantaggio supera i rischi della procedura (esposizione a trasfusione multipla in tempi rapidi). Le principali evidenze scientifiche, pur in assenza di studi randomizzati controllati, sono relative al trattamento di forme complicate di Malaria dovute a *P.falcifarum*. Il Centers for Disease Control (CDC) raccomanda di considerare l'eventuale utilizzo dello scambio eritrocitario affiancato alla terapia tradizionale quando vi sia una parassitemia >10%, ematocrito <20% e segni di coinvolgimento cerebrale, ARDS, CID, shock e insufficienza renale. Il trattamento aferetico può essere sospeso quando si raggiunge una parassitemia <5% con miglioramento della sintomatologia.

### **Policitemia Vera e Eritrocitosi (6,15-18)**

In queste patologie l'**Eritrocitoafèresi** con i separatori cellulari può essere utilizzata in alternativa al salasso per ottenere in tempi più rapidi la riduzione dell'ematocrito

con correzione dell'iperviscosità.

Va ricordato come il ripristino di una viscosimetria normale permetta un'ossigenazione ottimale dei tessuti e minimizzi il rilascio di fattori protrombotici indotto dal rallentamento del flusso ematico.

Nelle forme di Policitemia Vera con sindrome da iperviscosità, diatesi emorragica o trombotici, in cui l'obiettivo è quello di portare l'ematocrito a valori del 42-45%, l'eritrocitoafèresi è particolarmente indicata nei pazienti emodinamicamente instabili con insufficienza cardiaca. È inoltre indicata in pazienti policitemici prima di interventi chirurgici per ridurre il rischio di complicanze tromboemorragiche perioperatorie.

Nelle forme di eritrocitosi secondaria con sindrome da iperviscosità o fenomeni trombotici, può essere, in casi selezionati, più efficace e sicura del salasso. In questi casi l'obiettivo è risolvere la sintomatologia mantenendo valori di ematocrito ottimali per la perfusione tissutale in relazione alla patologia di base.

### **Trombocitosi (19-21)**

La **Piastrinoafèresi Terapeutica** si utilizza (categoria II ASFA) in pazienti affetti da disturbi mieloproliferativi sintomatici che presentano fenomeni tromboembolici con valori >600.000 PLT/ $\mu$ l (va tuttavia sottolineato come non vi sia una stretta correlazione tra numero di piastrine circolanti e rischio trombotico) o in pazienti con disturbi mieloproliferativi associati a forma acquisita di von Willebrand che presentano fenomeni emorragici con valori >1500000 PLT/ $\mu$ l.

Si può utilizzare come profilassi (classe III) nelle situazioni in cui la trombocitosi possa causare un alto rischio di ipercoagulabilità, come interventi chirurgici, immobilizzazioni, gravidanza con rischio di trombotosi placentare e morte fetale.

La rapida citoriduzione si ritiene che agisca sui fattori protrombotici associati alle piastrine disfunzionali. Nei pazienti con forma acquisita di von Willebrand e valori >1500000 PLT/ $\mu$ l, il ripristino di una normale conta piastrinica corregge rapidamente i difetti emostatici. La piastrinoafèresi migliora le complicanze ischemiche del microcircolo nei pazienti ad alto rischio che non rispondono alla terapia farmacologica o nei quali la terapia citoriduttrice non può essere utilizzata (gravidanza, interventi chirurgici urgenti)

### **Iperleucocitosi (22-27)<sup>7</sup>**

Le iperleucocitosi sono caratterizzate da una massa circolante di globuli bianchi o blasti leucemici superiore a 100.000 WBC/ $\mu$ l e da sintomi dovuti all'iperviscosità

cellulare con leucostasi polmonare e cerebrovascolare in assenza di infezioni, tromboembolismo.

Di solito la leucostasi si osserva nella leucemia mieloide acuta (AML) con valori  $>1000000$  WBC/ $\mu$ l e nella leucemia acuta linfoblastica (ALL) con valori  $>4000000$  WBC/ $\mu$ l. Questa differenza di valori può essere giustificata dal fatto che i blasti mieloidi sono più larghi e rigidi dei blasti linfoidi. Non sempre vi è correlazione tra insorgere della sintomatologia e numero di blasti circolanti.

La cellula leucemica presenta rispetto ai leucociti normali una maggiore capacità recettoriale a rispondere alle citochine e ad esprimere specifiche molecole di adesione che favoriscono l'aggregazione leucocitaria nel microcircolo (leucostasi). Questo porta ad iperviscosità, diminuita velocità di circolo con aumentato consumo di Ossigeno da parte dei blasti, ipossia tissutale con danno parietale e conseguente emorragia.

Il sottotipo monocito/monoblasto della AML dà facilmente complicanze polmonari con conte di blasti  $> 500000$  WBC/ $\mu$ l.

L'obiettivo della **leucoaferesi** è quello di rimuovere i blasti in eccesso per ridurre la sintomatologia e prevenire le complicanze. È possibile rimuovere con una singola leucoaferesi dal 20 al 50% dei blasti circolanti. L'utilizzo di agenti sedimentanti (HES) può migliorare l'efficienza della rimozione.

La rimozione dei blasti permette, migliorando l'emoreologia, l'infusione di emoderivati e la correzione di alterazioni metaboliche. Si ha anche il passaggio di cellule leucemiche marginale nei tessuti all'interno dello spazio intravascolare.

La leucoaferesi può risolvere rapidamente le manifestazioni polmonari e neurologiche della leucostasi sia nella AML che nella ALL, ma va tuttavia sempre affiancata dalla chemioterapia.

Studi retrospettivi hanno evidenziato come l'utilizzo della leucoaferesi come profilassi (categoria III ASFA) riduca la mortalità precoce, ma non migliori la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con AML ed Iperleucocitosi.

La leucoaferesi come profilassi va presa in considerazione nelle AML con valori  $>1000000$  WBC/ $\mu$ l in particolare per il sottotipo monocito/monoblastico

I pazienti con ALL sviluppano più raramente leucostasi, ma possono essere sottoposti a leucoaferesi per prevenire la sindrome da lisi tumorale con iperpotassiemia, iperfosfatemia e iperuricemia causata dal trattamento tradizionale con chemioterapia e radioterapia.

La leucoaferesi andrebbe evitata nella Leucemia Acuta Promielocitica per l'aumentato rischio di coagulopatie e sanguinamenti.

La procedura può essere ripetuta sino alla scomparsa della sintomatologia e per raggiungere livelli di WBC tali da consentire l'esecuzione della chemioterapia con maggiore sicurezza.

#### ***Linfoma cutaneo a cellule T; Micosi fungoide (28-31)***

La Micosi fungoide e la Sindrome di Sézary sono gli unici linfomi cutanei a cellule T che vengono trattati con la **fotoaferesi extracorporea (ECP)**.

Il trattamento con la **Fotoaferesi extracorporea (ECP)** consiste in:

1. raccolta di leucociti dal sangue periferico mediante leucoaferesi
2. esposizione extracorporea dei leucociti all'8-metossipsoralene (8MOP) seguita da irradiazione con raggi ultravioletti A (UVA)
3. reinfusione delle cellule fotoattivate.

Sebbene il meccanismo della ECP non sia ancora ben conosciuto, si pensa che i leucociti prelevati dal paziente, trattati ex-vivo con 8-metossipsoralene, irradiati e successivamente reinfusi inducano immunomodulazione attraverso apoptosi dei linfociti e trasformazione dei monociti in cellule dendritiche. Le cellule dendritiche legandosi ai peptidi delle cellule T patologiche mediano una risposta citotossica verso i cloni cellulari maligni.

Vi sono studi controllati che hanno evidenziato benefici clinici del trattamento con ECP (Categoria I ASFA). La Fotoaferesi è ben tollerata e poco tossica e viene considerata il trattamento più efficace per la forma eritrodermica della Micosi Fungoide.

Poiché la fotoaferesi è una procedura a flusso discontinuo, è fondamentale che il volume di sangue in extracorporea non superi il 15% del volume ematico totale; va inoltre segnalato al paziente di proteggere occhi e cute dai raggi ultravioletti per le successive 24 ore dalla procedura dovuto alla presenza di psoralene libero nella sospensione di leucociti reinfusi.

Durante la fotoaferesi viene trattata una sacca di circa 270 mL contenente leucociti, plasma e soluzione salina. Vengono effettuate 2 sedute in giorni consecutivi ogni 2-4 settimane e la risposta terapeutica si evidenzia di solito dopo 6-8 mesi dall'inizio del trattamento.

#### ***Graft-versus-host disease (31-34)***

La GVHD post trapianto allogenico di cellule staminali può essere acuta o cronica.

La forma acuta insorge entro 3 mesi dal trapianto per l'attivazione dei linfociti T del donatore con danni tissutali immuno e citochino-mediati in particolare alla pelle, al

tratto gastrointestinale e al fegato. La forma cronica spesso evolve da una forma acuta e porta ad una progressiva fibrosi o disfunzione degli organi bersaglio.

L'effetto terapeutico della Fotoaferesi nella GVHD sembra essere dovuto all'induzione di apoptosi nei linfociti trattati, modulazione di cellule dendritiche derivate dai monociti, aumentata produzione di citochine anti-infiammatorie da parte di monociti e cellule T, diminuita funzione delle cellule presentanti l'antigene, ripristino delle normali cellule T helper e induzione di cellule T regolatorie che ristabiliscono la tolleranza immunologica.

La risposta alla terapia con ECP nelle forme steroide resistenti di GVHD acuta varia dal 35 al 60% per il tratto gastrointestinale e per il fegato per arrivare all'80% per la pelle. Poiché l'ECP non induce immunosoppressione vi può essere maggior beneficio con terapia steroidea.

## CONCLUSIONI

Le indicazioni alla citoaferesi terapeutica sono state codificate dall'American Society for Apheresis (ASFA) nel 2007 dopo una valutazione delle fonti della letteratura mediante i criteri della medicina basata sulle evidenze.

La Citoaferesi Terapeutica è l'esempio di come la terapia del salasso utilizzata per secoli in modo improprio abbia potuto evolversi tecnologicamente rivedendo le proprie indicazioni secondo i criteri dell'appropriatezza.

La Citoaferesi Terapeutica ha il suo razionale nella deplezione di cellule ematiche per normalizzare la viscosità ematica nelle patologie con un forte aumento della cellularità ematica associata ad iperviscosità o nello scambio eritrocitario con emazie di donatore in presenza di alterazioni congenite dei globuli rossi (drepanocitosi) o emazie parassitarie (malaria, babesiosi).

Va sottolineata la sua importanza come terapia salvavita in condizioni di emergenza clinica quali la leucostasi nelle iperleucocitosi, il rischio di stroke e la sindrome toracica acuta con ipossia nella drepanocitosi, l'insufficienza multiorgano nelle parassitosi.

L'evolversi delle tecniche di manipolazione cellulare, come nel caso della fotoaferesi terapeutica, permette di sfruttare in campo terapeutico i vantaggi dell'immunomodulazione, integrandoli con i meccanismi basilari della citoferesi (deplezione e scambio cellulare).

## BIBLIOGRAFIA

1. Klein HG, Balow JE, Dau PC, Hamburger MI, Leitman SF, Pineda AA et al. *Clinical Application of therapeutic apheresis. Report of the Clinical Applications Committee, American Society for Apheresis.* J Clin Apher 1986;3:i-vi,1-92.
2. McLeod BC. *Introduction to the third special issue: clinical applications of therapeutic apheresis.* J Clin Apher 2000;15:1-5.
3. Szczepiorkowski ZM, Shaz BH, Banderenko N, Winters JL. *The new approach to assignment of the ASFA categories – Introduction to the forth special issue: clinical application of therapeutic apheresis.* J Clin Apher 2007;22:96-105.
4. Szczepiorkowski ZM, Banderenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, et al. *Guideline 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.
5. Grima KM. *Therapeutic apheresis in haematological and oncological diseases.* J Clin Apher 2000;15:28-52.
6. Pepkowitz S. *Red cell exchange and other therapeutic alteration of red cell mass.* In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R, editors. *Apheresis: Principles and Practice*, 2nd ed. Bethesda: AABB Press; 2003. Pp 411-35.
7. Ohene-Frempong K. *Indication for red cell transfusion in sickle cell disease.* Semin Haematol 2001;39(1,suppl1):5-13.
8. Thurnston GB, Henderson NM, Jeng M. *Effects of erythrocytapheresis transfusions on the viscoelasticity of sickle cell blood.* Clin Hemorheol Microcirc 2004;30:83-97.
9. Claster S, Vichinsky EP. *Managing sickle cell disease.* BMJ 2003;327:1151-5.
10. Danielson CF. *The role of red blood cell exchange transfusion in the treatment and prevention of complications of sickle cell disease.* Ther Apher 2002;6:24-31.
11. Powell VI, Grima K. *Exchange transfusion for malaria and Babesia infection.* Trans Med Rev 2002;16:239-50.
12. Ritzenthaler J, Szczepiorkowski ZM. *The role of therapeutic erythrocytapheresis in the treatment of infection with Babesia microti in patients with significant co-morbidities.* J Clin Apher 2003;18:95.
13. Boctor FN. *Red blood cell exchange transfusion as an adjunct treatment for severe pediatric falciparum malaria, using automated or manual procedures.* Pediatrics 2005;116:e592-e595
14. Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW, Blazes DL. *Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe Plasmodium falciparum malaria: a meta-analysis* CID 2002; 34:1192-8.
15. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, Green AR, Harrison C, Hunt B, et al. *Guidelines for the diagnosis, investi-*

- gation and management of polycythaemia/erythrocytosis. Br J Haematol 2005;130:174-95.
16. Pollari G, Antonini V, Izzo A, Moreschini G, Serraino M, Torelli V, et al. *The role of erythrocytapheresis in secondary erythrocytosis therapy*. Clin Hemorheol Microcirc 1999;21:353-5.
  17. Valbonesi M, Bruni R. *Clinical application of therapeutic erythrocytapheresis (TEA)*. Transfus Sci 2000;22:183-94.
  18. Zarkovic M, Kwaan HC. *Correction of Hyperviscosity by apheresis*. Semin Thromb Hemost 2003;29:535-42.
  19. Greist A. *The role of blood component removal in essential and reactive thrombocytosis*. Ther Apher 2002;6:36-44.
  20. Schafer AI. *Thrombocytosis*. N Engl J Med 2004;350:1211-1211-9
  21. Elliott MA, Tefferi A. *Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia*. Br J Haematol 2005;128:275-90.
  22. Giles FJ, Shen Y, Kantarjin HM, Korbling MJ, O'Brien S, Anderlini P, et al. *Leukapheresis reduces early mortality in patients with acute myeloid leukemia with high white cell counts but does not improve long-term survival*. Leuk Lymphoma 2001;42:67-73.
  23. Kuruvilla JG, Greenwood MD, Hogge DE, Nantel SH, Lavoie JC, Toze CL, et al. *Outcome for patients with acute myelogenous leukemia and hyperleukocytosis requiring urgent leukopheresis at diagnosis*. Blood 2002;100:abstract 4598
  24. Porcu P, Farag S, Marcucci G, Cataland SR, Kennedy MS, Bissell M. *Leucocytoreduction for acute leukemia*. Ther Apher 2002;6:15-23.
  25. Stucki A, Rivier AS, Gikic M, Monai N, Schapira M, Spertini O. *Endothelial cell activation by myeloblasts: molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination*. Blood 2001;97:2121-9.
  26. Novotny JR, Muller-Beissenhirtz H, Herget-Rosenthal S, Kribben A, Duhrsen U. *Grading of symptoms in hyperleukocytic leukaemia: a clinical model for the role of different blast types and promyelocytes in the development of leukostasis syndrome*. Eur J Haematol 2005;74:501-10.
  27. Blum W, Porcu P. *Therapeutic Apheresis in Hyperleukocytosis and Hyperviscosity Syndrome*. Semin Thromb Hemost 2007;33:350-4.
  28. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, et al. *Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy*. Preliminary results. N Engl J Med 1987;316:297-303.
  29. Knobler R, Jantschitsch C. *Extracorporeal photochemoimmunotherapy in cutaneous T-cell lymphoma*. Trans Apher Sci 2003;28:81-9.
  30. McFarlane V, Friedmann PS, Illidge TM. *What's new in the management of cutaneous T-cell lymphoma?* Clin Oncol (R Coll Radiol) 2005;17:174-84.
  31. Zic JA. *The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis*. Dermatol Ther 2003;16:337-46.
  32. Greinix HT, Knobler RM, Worel N, Schneider B, Scheeneberger A, Hoecker P, et al. *The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease*. Haematologica 2006;91:405-8.
  33. Rubegni P, Cuccia A, Sbrano P, Cevenini G, Carcagni MR, D'Ascenzo G, et al. *Role of extracorporeal photochemotherapy in patients with refractory chronic graft-versus-host disease*. Br J Haematol 2005;130:271-5.
  34. Couriel DR, Hosing C, Saliba R, Shpall EJ, Anderlini P, Rhodes B, et al. *Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD*. Blood 2006;107:3074-80.

## Corrispondenza a:

Dott Gianpaolo Russi

Struttura complessa di Medicina Trasmfusionale e Immunematologia.

Arcispedale S Maria Nuova

Viale Risorgimento n 80

42100 Reggio Emilia

Email: russi.gianpaolo@asmn.re.it