

Aféresis terapéutica en enfermedades reumatológicas

A. Gascón, J. de la Rubia, F. Moscardó.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

INTRODUCCIÓN

Se entiende por hemaféresis o aféresis la extracción de sangre total de un enfermo o donante, su separación en diferentes componentes según su tamaño, densidad y peso en un campo gravitacional de una centrifuga, la retención del componente deseado y la devolución de los elementos remanentes. Según esta definición, la hemaféresis se puede realizar tanto en donantes sanos para la obtención de componentes sanguíneos para transfusión, como en pacientes para la eliminación de una sustancia patológica de la circulación o la obtención de progenitores hematopoyéticos. Globalmente, la recolección de elementos celulares circulantes se denomina citaféresis, y la de plasma plasmaféresis⁽¹⁾.

La extracción de células puede ser selectiva, mientras que la de plasma no lo es. De hecho, para extraer una sustancia circulante en plasma es necesario retirar toda la fracción plasmática con lo que se extraen también componentes necesarios para el mantenimiento de la homeostasis normal.

En este capítulo vamos a tratar exclusivamente de los recambios plasmáticos terapéuticos (RPT). Se entiende por recambio plasmático la extracción de grandes cantidades de plasma de un paciente (1-1,5 volúmenes plasmáticos) y su reposición con un volumen equivalente de plasma, soluciones coloides o cristaloides. Actualmente, los recambios plasmáticos se realizan con separadores celulares totalmente automatizados que permiten el procesamiento de grandes volúmenes de sangre y la obtención de rendimientos satisfactorios del componente en cuestión con mínima morbilidad.

Separadores Celulares

Los separadores celulares son centrifugas autónomas que separan la sangre total en alguno de sus componentes, lo que permite, mediante programas adecuados, recolectar la fracción que interese en cada proceso. En función del modo de funcionamiento se dividen en separadores de flujo

continuo y de flujo discontinuo. Los separadores de flujo continuo son capaces de procesar sangre automáticamente sin interrupción. Requieren dos vías de acceso, una de entrada de la sangre del donante o paciente a la máquina y otra de retorno de la sangre desde la máquina al donante o paciente. Estos sistemas son totalmente cerrados y procesan la sangre dentro de un equipo desechable, que es un sistema de tubos, envases y conectores de plástico estéril. A medida que la sangre va pasando por el circuito del separador celular, se van separando y recolectando los componentes mientras que los componentes remanentes son devueltos al donante o paciente.

Acceso venoso durante la aféresis

Un elemento esencial para la realización de una aféresis es el acceso venoso que sirve de conexión entre el enfermo o donante y la máquina separadora. Como acceso venoso puede emplearse las venas periféricas o catéteres venosos cuando aquellas no sean adecuadas. Cerca del 60% de los pacientes no dispone de unas venas periféricas adecuadas para la realización de aféresis repetidas. En estos individuos es, pues, necesario un catéter venoso para poder realizar el procedimiento.

Recambios plasmáticos terapéuticos

Como ya hemos mencionado, el objetivo del procedimiento consiste en la eliminación de un volumen determinado de plasma del paciente y su reposición con soluciones que mantengan la presión oncótica. La base teórica reside en la reducción de elementos patológicos circulantes en la sangre del paciente (aloanticuerpos, autoanticuerpos, complejos inmunes, fármacos o tóxicos,...) hasta niveles que influyan favorablemente en el curso de la enfermedad.

Factores que influyen en la eficacia

Algunos de los factores que influyen en la eficacia del RPT son:

1) Estado del órgano afectado. Este puede haber sufrido lesiones irreversibles, de forma

que no haya respuesta clínica a pesar del tratamiento. Este es el caso, por ejemplo, del S. de Goodpasture, si la terapia comienza en un paciente anúrico, la función renal no suele recuperarse.

2) La naturaleza y distribución del componente plasmático que va a ser eliminado. El recambio será tanto más eficaz cuanto mayor sea el componente intravascular de la sustancia a eliminar.

3) Velocidad de síntesis de la sustancia a eliminar, siendo tanto mayor la eficacia del tratamiento cuanto menor sea la velocidad.

Efecto sobre componentes normales

Al terminar un recambio plasmático se produce una eliminación de los factores de coagulación que se traduce en una prolongación de los tiempos plasmáticos. Así pues, habrá que tener en cuenta que, salvo que la solución de reposición administrada sea plasma, existirá una hipocoagulabilidad fisiológica durante las 18-24 horas tras el recambio. Asimismo, en pacientes sometidos a recambios frecuentes se produce un descenso de la cifra de inmunoglobulinas, pudiendo existir una mayor susceptibilidad infecciosa, sobre todo en pacientes con factores de riesgo asociados (intubados, sépticos, etc.).

Inmunoadsorción terapéutica

El objetivo básico de la inmunoadsorción (IA) es, al igual que la del RPT, la eliminación de un determinado componente plasmático que juegue un papel patogénico en el desarrollo de una enfermedad. La diferencia fundamental con el RPT clásico es que se trata de un procedimiento más selectivo, eliminando especialmente IgG, permitiendo la reinfusión del resto de componentes plasmáticos.

El fundamento de la técnica consiste en la adsorción de la sustancia que se desea eliminar sobre la superficie de otra que actúa como adsorbente. La proteína A estafilocócica es un ejemplo de sustancia adsorbente. Esta proteína es un constituyente de la pared de algunas cepas de *Staphylococcus aureus* que tiene la capacidad de unirse a las inmunoglobulinas, sobretodo IgG, mientras su interacción con otras proteínas plasmáticas es mínima. Esta característica convierte a la proteína A en el principal ligando utilizado como sustancia adsorbente.

Desde el punto de vista técnico, la IA consiste en la puesta en contacto del plasma del enfermo (obtenido previamente con una plasmafé-

sis convencional) con la sustancia adsorbente presente en el interior de un cartucho de plástico. Una vez el plasma se filtra a través de la columna, las IgG's quedan retenidas en su interior y el resto de componentes plasmáticos son devueltos al paciente.

en un circuito extracorpóreo para la fijación del componente plasmático a eliminar y la devolución del plasma al paciente⁽²⁾.

Efectos adversos de la Aféresis Terapéutica

Relacionadas con la colocación del acceso venoso central

Neumotórax, hemotórax, punción arterial, etc.

Propias del procedimiento

- Relacionadas con la anticoagulación: habitualmente se utiliza ACD (ácido cítrico, citrato y dextrosa) como anticoagulante durante los RPT. El ACD es un quelante del calcio y puede producir hipocalcemia sintomática en el paciente. Normalmente es leve y se manifiesta por parestesias periorales y en extremidades o irritabilidad excesiva y vómitos en los niños pequeños. El tratamiento consiste en disminuir la velocidad del flujo del separador y si no revierte la sintomatología se administra calcio oral o intravenoso.
- Hipovolemia: con los separadores de flujo continuo esta complicación es excepcional.

Relacionadas con la solución de reposición

En la mayoría de RPT se utiliza la albúmina como solución de reposición. Cuando se emplea plasma existe un mayor riesgo de efectos adversos, como son: reacciones alérgicas (generalmente leves, son muy frecuentes), riesgo de transmisión de enfermedades virales, reacciones anafilácticas y edema pulmonar no cardiogénico (debido a la presencia de anticuerpos antileucocitarios aglutinantes en el plasma del donante contra antígenos del receptor que produce una activación del complemento y un secuestro de neutrófilos en el lecho pulmonar)^(3,4).

RESULTADOS TERAPÉUTICOS EN ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

A continuación describiremos brevemente el uso de los RPT en diferentes enfermedades reumatológicas. Debemos destacar no obstante que, salvo en el caso de la artritis reumatoide, la evidencia que soporta el empleo de los RPT o IA

en otras enfermedades reumatológicas se limita a casos aislados o series muy cortas de pacientes, no existiendo prácticamente estudios aleatorizados.

Lupus eritematoso sistémico

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica que puede afectar a cualquier órgano y en cuya fisiopatología se hallan implicados inmunocomplejos circulantes, autoanticuerpos y factores del complemento cuyo depósito ocasiona lesiones tisulares y celulares. Otros factores que parecen implicados en la patogénesis de esta enfermedad son los nucleosomas y el factor del complemento Cq1.

El tratamiento actual incluye el uso de agentes inmunosupresores (ciclofosfamida, prednisona, azatioprina, metotrexato, ciclosporina, micofenolato mofetil), empleándose más recientemente anticuerpos monoclonales como el rituximab (anti-CD20) o epratuzumab (anti-CD-22)⁽⁵⁾.

Justificación de la aféresis terapéutica

Inicialmente se utilizaron los RPT en el LES asumiendo que si esta técnica conseguía disminuir la concentración de autoanticuerpos e inmunocomplejos circulantes podría modificar el curso de la enfermedad. Así, a principios de los años 80 el LES era la segunda enfermedad en la que con mayor frecuencia se indicaba la realización de RPT. Sin embargo, el primer ensayo comparativo aleatorizado realizado en pacientes con LES leve⁽⁶⁾ no demostró ningún beneficio clínico a pesar de que en los pacientes que fueron sometidos a RPT se observó una reducción de autoanticuerpos e inmunocomplejos. Más recientemente, un estudio prospectivo que incluyó 28 pacientes con brote lúpico dio como resultado que el uso de ciclosporina A y RPT conseguía un control más rápido de los síntomas y una disminución de la dosis de drogas citotóxicas⁽⁷⁾.

El papel de los RPT en la nefropatía lúpica ha sido evaluado en varios estudios. Uno de los más relevantes lo publicaron Lewis et al. en 1992 comparando la eficacia del tratamiento con prednisona y ciclofosfamida versus prednisona, ciclofosfamida y RPT sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos⁽⁸⁾. Este hallazgo ha sido confirmado en estudios posteriores. Más recientemente un estudio prospectivo aleatorizado ha evaluado la eficacia de la IA y ciclofosfamida versus RPT y ciclofosfamida en 28

pacientes con nefropatía lúpica severa, concluyendo que ambas estrategias son igual de efectivas y seguras⁽⁹⁾.

En los últimos años se han publicado varios trabajos que analizan el beneficio clínico de los RPT en pacientes con LES que presentan crioglobulinemia, hemorragia pulmonar, afectación neurológica lúpica, síndrome antifosfolípido castastrófico (SAFC) o púrpura trombótica trombocitopénica (PTT).

Hemorragia alveolar difusa: La hemorragia alveolar difusa (HAD) es una manifestación infrecuente en los pacientes con LES (menos del 2%) pero con una elevada mortalidad (53-86%)⁽¹⁰⁾. En esta complicación, varios casos aislados⁽¹⁰⁻¹²⁾ han demostrado que los RPT junto al tratamiento específico resulta eficaz. Sin embargo, en un estudio de 15 pacientes con LES que presentaron HAD, la realización de RPT no tuvo ningún impacto en la mejoría de la supervivencia⁽¹³⁾.

Neurolupus: la frecuencia de manifestaciones neuropsiquiátricas en el LES es muy variable (14-75%)^(14,15). En esta situación se ha empleado RPT con resultados satisfactorios en pacientes con síntomas neuropsiquiátricos como psicosis⁽¹⁶⁾ o catatonía⁽¹⁷⁾. Una revisión de 26 pacientes con neurolupus que fueron tratados con RPT y ciclofosfamida o solo con RPT reveló una mejoría en el 74% de los pacientes, una estabilización del 13% y una progresión clínica del otro 13%⁽¹⁸⁾. Es importante destacar que los RPT no están indicados en los pacientes con LES y manifestaciones neurológicas vasculares como el ictus isquémico.

Púrpura trombótica trombocitopénica: La PTT es una patología caracterizada por la presencia de trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática (presencia de hematíes frangmentados en el frotis de sangre periférica, elevación de LDH y prueba de Coombs directo negativa). La prevalencia de esta entidad en los pacientes con LES oscila entre 0,5-22.5%⁽¹⁹⁾, siendo más frecuente en pacientes jóvenes. Como en los casos de PTT idiopática, el tratamiento de elección de la PTT asociada al LES son los RPT utilizando plasma fresco congelado como solución reconstituyente, además de corticoides.

Estos resultados sugieren un posible beneficio de los RPT junto al tratamiento sistémico en pacientes con LES refractarios o con complicaciones graves. Actualmente, según los niveles de evidencia, el grado de recomendación de los RPT en la nefropatía lúpica es de 1B y en el LES grave de 2C.

Artritis reumatoide

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida caracterizada por una sinovitis inflamatoria crónica que afecta predominantemente a las articulaciones periféricas de forma simétrica. La inflamación sinovial ocasiona daño en cartílagos, erosiones óseas y deformaciones articulares. Alrededor del 80% de los pacientes con AR tienen el factor reumatoide (FR) positivo. El 20% de los pacientes, en su mayoría aquellos con títulos elevados de FR o anti-PCC (anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos), tienen afectación extraarticular (ocular, cutánea, pulmonar, cardíaca,...)⁽²⁰⁾.

Los objetivos del tratamiento de la AR son enlentecer la progresión de la enfermedad y aliviar los síntomas. El manejo terapéutico incluye cinco grupos de fármacos.

- 1) Los antiinflamatorios no esteroideos.
- 2) Los glucocorticoides.
- 3) Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), como el metotrexato, sulfasalacina e hidroxiclороquina, fármacos que además de conseguir una mejoría sintomática, también disminuyen los reactantes de fase aguda. Se deben iniciar tan pronto como se realice el diagnóstico, y parece que son más efectivos en combinación con otros fármacos que de forma aislada.
- 4) Biológicos, que incluyen agentes anti-TNF (infliximab, etanercept y adalimumab), anti-IL1 (anakinra), anti-CD20 (rituximab), entre otros.
- 5) Fármacos inmunosupresores y citotóxicos como la leflunomida, ciclosporina, azatioprina y ciclofosfamida⁽²⁰⁾.

Justificación de la aféresis terapéutica

A principios de los años 80 varios estudios aleatorizados evaluaron el papel de los RPT en pacientes con AR resistente a tratamientos previos^(21,22). Aunque se observó una mejoría clínica inicial, ésta fue transitoria y poco duradera, por lo que se concluyó que los RPT no eran efectivos en el tratamiento de la AR.

Años después, las técnicas de IA se plantearon como una alternativa terapéutica más selectiva a los RPT. En concreto, se realizaron estudios con columnas de matriz de sílice con proteína A estafilocócica. Esta proteína tiene alta afinidad por la porción Fc de la IgG y por complejos IgG e IgM de alto peso molecular como el FR y los inmunocomplejos. De esta forma, los anticuerpos y los inmunocomplejos pueden elimi-

narse de la circulación mediante la exposición extracorpórea del plasma del paciente a una columna cuya matriz contenga la proteína A estafilocócica. La eficacia de la IA con columnas de proteína A estafilocócica fue evaluada en dos estudios piloto^(23,24), en un estudio aleatorizado comparativo⁽²⁵⁾ y posteriormente en un estudio post-comercialización⁽²⁶⁾. En el estudio aleatorizado comparativo con tratamiento simulado⁽²⁵⁾ se incluyeron 91 pacientes con AR refractaria que habían sido tratados previamente con FARME. La IA demostró ser más efectiva que el placebo, con un 31,9% de respuesta en los pacientes tratados con IA versus al 11,4% de los tratados con placebo (P=0,0019).

De acuerdo a estos resultados, en la actualidad la IA se considera una opción terapéutica para los pacientes que presentan una enfermedad activa refractaria al tratamiento tradicional. El esquema de tratamiento más empleado, es el de una sesión semanal durante 12 semanas. Los efectos más comunes son fatiga, escalofríos, febrícula, náuseas, vómitos y exacerbación transitoria de las artralgias tras el tratamiento. Entre los efectos graves que se comunicaron se encuentran las vasculitis y erupciones cutáneas que obligan a la interrupción temporal del procedimiento hasta su desaparición. Las contraindicaciones de la IA son el tratamiento concomitante con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, estado de hipercoagulabilidad conocido o antecedentes de eventos trombóticos⁽²⁰⁾.

Actualmente, la IA tiene un grado de recomendación de IA en el tratamiento de la AR refractaria.

Crioglobulinemia

Introducción

La crioglobulinas son inmunoglobulinas que precipitan a una temperatura inferior a la corporal. Cuando esto ocurre, se depositan en los vasos de pequeño calibre pudiendo lesionarlos al activar la cascada del complemento. Su presencia se asocia a múltiples enfermedades como síndromes linfoproliferativos, infecciones virales (sobre todo por el virus de la hepatitis C) y enfermedades autoinmunes.

No todos los pacientes con crioglobulinemia tienen síntomas y cuando los presentan pueden ser leves como artralgias, púrpura y neuropatía sensorial leve. Los síntomas graves son glomerulonefritis, vasculitis sistémica y neuropatía severa. El diagnóstico de la crioglobulinemia se basa

en la detección y caracterización de las crioglobulinas (criocrito) junto con niveles bajos de complemento y la clínica del paciente⁽²⁷⁾.

Justificación de la aféresis terapéutica

Las crioglobulinas tienen una distribución predominantemente intravascular, por lo que los RPT las elimina eficientemente. Su uso está indicado en aquellos casos con sintomatología moderada-grave (glomerulonefritis con insuficiencia renal, vasculitis y/o púrpura ulcerante, neuropatía,...) asociados generalmente al tratamiento de base de la enfermedad (ribavirina e interferón en caso de hepatitis C) y corticoides u otros inmunosupresores^(28,29).

El uso de los RPT consigue una mejoría de los síntomas hasta en el 70-80% de los pacientes en algunos estudios⁽²⁷⁾. Además, los RPT pueden mejorar dichos síntomas rápidamente y servir de terapia puente mientras los fármacos inmunosupresores disminuyen la producción de inmunoglobulinas y/o se controla la enfermedad de base. En general, se recomiendan entre 3 y 8 procedimientos tras los que se debe reevaluar la enfermedad. El criocrito no es un marcador de actividad, por lo que no debe utilizarse como criterio para iniciar o finalizar los RPT. En pacientes que han respondido inicialmente a los RPT se pueden observar recurrencias de los síntomas, en tales casos, los RPT de mantenimiento (semanales o mensuales) han demostrado su utilidad para evitarlas⁽²⁷⁾.

El grado de recomendación actual de los RPT en la crioglobulinemia sintomática es de 1B.

Síndrome antifosfolípido catastrófico

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una trombofilia adquirida que se caracteriza por uno o más episodios de trombosis venosa o arterial y/o complicaciones obstétricas en pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos, anticardiolipina o anti-beta2-glicoproteína I. El SAF es una enfermedad muy poco frecuente y con una elevada mortalidad que se define como la aparición de trombosis múltiples (al menos en tres sistemas) en un periodo de días o semanas en pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos⁽³⁰⁾. Aunque alrededor del 50% de los pacientes con LES tienen anticuerpos antifosfolipídicos circulantes⁽¹³⁾, menos del 1% de los pacientes con SAF primario o secundario desarrollan un SAF. Sin embargo, los pacientes con LES suponen el 46% de todos los casos de SAF⁽³¹⁾.

El enfoque terapéutico del SAF tiene tres objetivos: tratar los factores precipitantes (infecciones, órganos necróticos,...), prevenir y controlar la trombosis en curso y suprimir la producción de citocinas. Cervera et al. publicaron un resumen de 280 pacientes recogidos en el registro del SAF⁽³⁰⁾ donde se encontró que el 44% de los pacientes no sobrevivieron al episodio agudo y que la recuperación se asoció significativamente al uso de anticoagulantes. Además se observó que la combinación de tratamientos que mejor resultado dio fue la de corticoides, anticoagulantes y RPT o inmunoglobulinas intravenosas⁽³⁰⁾.

Justificación de la aféresis terapéutica

Se desconoce el mecanismo exacto del RPT en el SAF, pero es probable que la eliminación de citocinas, anticuerpos antifosfolipídicos, factor de necrosis tumoral y complemento juegue un papel importante. Además, dado que se ha utilizado plasma como solución de reposición en la mayoría de los casos reportados, es probable que la infusión de anticoagulantes naturales, como la antitrombina y las proteínas C y S contribuya al beneficio del procedimiento⁽³⁰⁾.

En cuanto a la duración y frecuencia de los RPT, en la mayoría de los casos publicados los pacientes recibieron RPT diarios durante un periodo entre 3 y 5 días, suspendiendo éstos cuando se alcanzaba una respuesta clínica clara⁽³⁰⁾.

Actualmente, los RPT tienen un grado de recomendación 2C en el tratamiento del síndrome antifosfolípido catastrófico.

Esclerodermia

Introducción

La esclerodermia o esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad multisistémica crónica de etiología desconocida caracterizada por el engrosamiento de la piel y afectación de órganos viscerales debidos a la acumulación de tejido conectivo. El fenómeno de Raynaud se presenta como síntoma inicial en la mayoría de los pacientes y los anticuerpos anti-nucleares están presentes en más de 95% de los pacientes con ES⁽³²⁾.

Actualmente la ES es una enfermedad incurable y las estrategias terapéuticas tienen como objetivo el alivio sintomático y la mejoría de la función de los órganos afectados. La D-penicilamina es el fármaco más utilizado en este proceso. El tratamiento del fenómeno de Raynaud incluye bloqueantes de los canales del calcio y prostaciclina intravenosa en los casos con hipertensión

pulmonar y úlceras digitales. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina logran controlar las crisis hipertensivas renales de forma bastante eficaz. Sin embargo, no existen agentes que demuestren ser realmente efectivos en pacientes con enfermedad agresiva⁽³²⁾.

Justificación de la aféresis terapéutica

El uso de los RPT en la ES como opción terapéutica tiene escaso fundamento fisiopatológico ya que no existe ninguna sustancia circulante conocida y que pueda ser retirada, que tenga un papel central en la patogénesis de la enfermedad. No obstante, existen estudios comparativos y series de casos que han evaluado el potencial efecto de los RPT en la ES. En una serie de 15 pacientes que fueron tratados con RPT y prednisona y ciclofosfamida, 14 tuvieron una mejoría clínica⁽³²⁾.

El papel que desempeña la inmunidad celular mediada por linfocitos T en la fisiopatología de la ES podría llevar en los próximos años al uso de otras modalidades de aféresis como la fotoaféresis extracorpórea (FEC). Un estudio aleatorizado doble ciego comparó el efecto de la FEC versus placebo en 64 pacientes observando una mejoría en el grupo de la FEC en comparación con el grupo placebo pero sin llegar a ser estadísticamente significativa⁽³³⁾.

El grado de recomendación actual de la FEC en el tratamiento de la esclerodermia es de IA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith JW, Weinstein R, Hillyer KL, et al. Therapeutic apheresis: a summary of current indication categories endorsed by the AABB and American Society for Apheresis. *Transfusion* 2003; 43:820.
2. Ruiz J.C, de Francisco A.L.M y Arias M. Inmunoadsorción terapéutica. *Nefrología* 1999; Vol XI. Num 4.
3. Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1727 procedures. *J Clin Apher* 2007; 22:270.
4. Loan Nguyen, Deirdra R. Terrell, Deanna Duvall, Sara K. Vesely and James N. George. Complications of plasma exchange in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. IV. An additional study of 43 consecutive patients, 2005 to 2008. *Transfusion* 2009; 2:392-394.
5. Clinical Applications of Therapeutic Apheresis: An Evidence Based Approach. 5th Edition. *J Clin Apher* 2010; 25:147.
6. Wei N, Klippel JH, Huston DP, Hall RP, et al. Randomised trial of plasma Exchange in mild systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 1:17-22.
7. Bambauer R, Schwarze U, Schiel R. Cyclosporin A and therapeutic plasma Exchange in the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Artif Organs* 2000; 24:852-856.
8. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM; The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *N Engl J Med* 1992; 326:1373-1379.
9. Loo CY, Mohamed Said MS, Mohd R, Abdul Gafor AH, Saidin R, Halim NA, Chua MK, Kong NC. Immunoabsorption and plasmapheresis are equally efficacious as adjunctive therapies for severe lupus nephritis. *Transfus Apher Sci* 2010; 43(3):335-40
10. Hoshi K, Matsuda M, Ishikawa M, et al. Successful treatment of fulminant pulmonary hemorrhage associated with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2004; 23:252-255.
11. Wallace DJ. Apheresis for lupus erythematosus: state of art. *Lupus* 2001; 10:193-196.
12. Huang DF, Tsai ST, Wang SR. Recovery of both acute massive pulmonary hemorrhage and acute renal failure in a systemic lupus erythematosus patient with lupus anticoagulant by the combined therapy of plasmapheresis plus cyclophosphamide. *Transfus Sci* 1994; 15:283-288.
13. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76:192-202.
14. Futrell N, Schultz LR, Millikan C. Central nervous system disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992; 42:1649-1657.
15. West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med* 1995; 99:153-163.
16. Evans DT, Giles M, Horne DJ, d'Ápice AJ, Riglar A, Toh BH. Cerebral lupus erythematosus responding to plasmapheresis. *Postgrad Med J* 1981; 57:247-251.
17. Perisse D, Amoura Z, Cohen D, et al. Case study: effectiveness of plasma exchange in an adolescent with systemic lupus erythematosus and catatonia. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 2003; 42:497-499.
18. Clark WF, Dau PC, Euler HH, et al. Plasmapheresis and subsequent pulse cyclophosphamide alone in severe lupus: design of the LPSG trial. Lupus Plasmapheresis Study Group (LPSG). *J Clin Apheresis* 1991; 6:40-47.
19. Levine S, Shearn MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1964; 113:826-836.

20. Clinical Applications of Therapeutic Apheresis: An Evidence Based Approach. 5th Edition. J Clin Apher 2010; 25:143.
21. Rothwell RS, Davis P, Gordon PA, et al. A controlled study of plasma exchange in the treatment of severe rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1980; 23:785-790.
22. Stegmayr BG. A survey of blood purification techniques. Transfus Apher Sci 2005; 32:209-220.
23. Wiesenhuber CW, Irish BL, Bertram JH. Treatment of patients with refractory rheumatoid arthritis with extracorporeal protein A immunoadsorption columns: a pilot trial. J Rheumatol 1994; 21:804-812.
24. Caldwell J, Gendreau RM, Furs D, et al. A pilot study using a staph protein A (Proisorba) to treat refractory rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1999; 26:1657-1662.
25. Felson DT, LaValley MP, Baldassare AR, et al. The Proisorba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. Arthritis Rheum 1999; 42:2153-2159.
26. Roth S. Effects of Proisorba column apheresis in patients with chronic refractory rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004; 31:2131-2135.
27. Clinical Applications of Therapeutic Apheresis: An Evidence Based Approach. 5th Edition. J Clin Apher 2010; 25:112.
28. Berkman EM, Orlin JB. Use of plasmapheresis and partial plasma Exchange in the Management of patients with cryoglobulinemia. Transfusion 1980; 20:171-178.
29. Dominguez JH, Sha E. Apheresis in cryoglobulinemias complicating hepatitis C and in other renal diseases. Ther Apher 2002;6: 69-76.
30. Clinical Applications of Therapeutic Apheresis: An Evidence Based Approach. 5th Edition. J Clin Apher 2010; 25:108.
31. Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. Ann Rheum Dis 2004; 63: 730-736.
32. Clinical Applications of Therapeutic Apheresis: An Evidence Based Approach. 5th Edition. J Clin Apher 2010; 25:144.
33. Knobler RM, French LE, Kim Y, Bisaccia E, Graninger W, et al. Systemic Sclerosis Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. J Am Acad Dermatol 2006; 54:793-799.