

Plasmaféresis terapéutica: Estudio de 41 casos

J. M. Mauri, J. A. Rodríguez,* M. T. González, R. Poveda, J. R. Griñó,
E. Andrés, A. M. Castelao, L. Piera*

Resumen

La plasmaféresis (PF) sola o asociada a esteroides y citostáticos ha alcanzado gran difusión, merced a los resultados satisfactorios obtenidos en circunstancias donde los tratamientos clásicos se habían mostrado insuficientes o inefectivos.

Se recogen los datos clínicos y técnicos observados en 41 enfermos afectados de diversas patologías, que fueron objeto de 373 plasmaféresis.

En todos los pacientes se asoció tratamiento corticoide e inmunosupresor.

Los resultados clínicos y la evolución de los parámetros biológicos se mostraron independientes del método, plasmoseparación o plasmafiltración, utilizado. El acceso subclavio fue el más utilizado, reduciéndose la incidencia de trombosis con el uso de antiagregantes plaquetares. Las evoluciones observadas sugieren una posible dependencia respecto del tipo de lesión renal, del nivel de alteración funcional y del grado de esclerosis.

PALABRAS CLAVE: Plasmaféresis. Patología diversa.

Plasmapheresis therapeutics: study of 41 cases

Plasmapheresis (PF) alone or associated with steroids and cytostatics has become widespread thanks to the satisfactory results obtained in circumstances where classical treatments had proved to be insufficient or ineffective.

Clinical and technical data are collected from the observations of 41 patients affected with diverse pathologies, who underwent 373 plasmapheresis.

In all patients there was an association with corticoid and immunosuppressor treatment.

Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria "Príncipes de España". L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

* Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria "Valle de Hebrón". Barcelona.

The clinical results and the evolution of the biological parameters were shown as independent of the method, plasma-separation or plasma-filtration, used. The subclavian access was the one most used, the incidence of thrombosis being reduced by the use of plaquetary antiaggregates. The evolutions observed suggest a possible dependence with regard to the type of renal lesion, level of functional alteration and the degree of sclerosis.

KEY WORDS: Plasmapheresis. Study of 41 cases.

Introducción

La plasmaféresis (PF), como recurso terapéutico ante la agresión renal causada o mediada por mecanismos inmunohematológicos, usualmente asociada a esteroides y citostáticos, ha alcanzado gran difusión en los últimos años merced a los inusualmente satisfactorios resultados obtenidos en circunstancias donde los tratamientos clásicos se habían demostrado insuficientes cuando no inefectivos (1-6). La ausencia de estudios randomizados, las limitaciones de la casuística y la diversidad de protocolos terapéuticos aplicados, hace que todavía hoy resulte imposible precisar con exactitud el lugar que la PF ocupa en la revisión terapéutica de los variados mecanismos inmunológicos de lesión involucrados en ciertas enfermedades renales (7).

La intención de este trabajo retrospectivo se limita a evaluar y comparar los resultados obtenidos por parte de dos equipos de nefrología, sobre un total de 41 casos afectados de patología diversa que requirieron un total de 373 plasmaféresis.

Material y método

En el presente estudio colaborativo se resumen las experiencias técnicas y los resultados terapéuticos obtenidos tras 373 recambios plasmáticos en 41 enfermos (tabla I). En 79 recambios, enfermos 1-9, se emplearon separadores celulares de flujo continuo (45 PF en 5 enfermos tuvieron lugar con

IBM 2990) y discontinuo (29 PF en 2 enfermos se realizaron con Hemonetix-PEX, y 5 con Hemonetix-30 sobre otros 2 pacientes). 194 PF se realizaron por plasmafiltración: 81 tratamientos aplicados a 14 enfermos, lo fueron con Plasmaflo 01, 82 recambios aplicados a 14 enfermos, lo fueron con Plasmaflo 05 y 31 PF aplicadas a 4 pacientes, tuvieron lugar con membrana Plasmaflux (tabla II).

TABLA I
Casuística

DIAGNOSTICO	Nº	DATOS CLINICOS
RÉCHAZO	10	I.R.
MAT	5	I.R.A.
<u>GMRP:</u>		
AAMBG	2	I.R.A.
PRIMITIVA	5	I.R.
VASCULITIS	4	I.R.
GNMC I idiopática	4	4 S.N./3 I.R.
CME	2	S.N.
LES	4	3 S.N./2 I.R.
PLASMOCITOMA	2	I.R.A.
ENFERMEDAD DE WEIL	1	I.R.A.
SINDROME DE GUILLAIN B.	1	--
INTOX. GIBENCL.	1	--

TABLA II
Método: Instrumentación para plasmoseparación/filtración

SEPARADOR CELULAR	N. PACIENTES	N. PROCESOS	N. PROCESOS	N. PACIENTES	F I L T R O
IBM 2990 ⁶	5	45	81	14	PF 01 - AM
HM - 30	2	5	82	14	PF 05 - AM
PEX	2	29	31	4	PLASMAFLUX
	9	79	144	32	

El volumen intercambiado varió entre 2 y 4 litros con ritmo diario o, más frecuentemente, alterno. El substitutivo de plasma utilizado para la reposición fue plasma fresco en 8 casos, solución de albúmina al 3,3-4,5 % (\bar{x} 3,5 %) y fracción proteínica del plasma (FPP) en los restantes 33 pacientes.

En 9 pacientes se utilizó como acceso vascular una fístula interna (FI) preexistente, en 8 casos un shunt externo (SE), en 2 se utilizaron catéteres femorales (CF) y en los 22 restantes la vía subclavia (VS) única o doble constituyó el acceso de elección (tabla III).

En los pacientes transplantados, la PF constituyó una adición terapéutica a las habituales me-

didias de control de la crisis de rechazo, tras demostrarse ausencia de respuesta a la pauta habitual. Por ello, en tales casos las dosis de esteroides se situaron entre 10-50 mg, asociando azatioprina a razón de 2 mg/kg/día. La restante casuística recibió dosis de prednisona de 1 mg/kg/día o de 60 mg/día. Las dosis iniciales de ciclofosfamida se situaron entre 1,5-2 mg/kg/día durante los primeros 7-14 días (\bar{x} 10), adoptando luego un ritmo decreciente hasta su supresión, inducida por complicación intercurrente o por alcanzar una dosis total de 60 mg/día. En 23 enfermos se asociaron antiagregantes plaquetares a título profiláctico con objeto de preservar la permeabilidad del acceso (tabla IV).

TABLA III

Método: Acceso vascular

ACCESO	F.I.	S.E.	C.F.	VENA SUBCLAVIA	
				SIMPLE	DOBLE
N. PACIENTES	9	8	2	16	6

F.I. = FISTULA INTERNA
S.E. = SHUNT EXTERNO
C.F. = CATETER FEMORAL

TABLA IV

Método: Terapia esteroidea e inmunosupresora

	A	B	C
PREDNISONA	1 mg./Kg./dia	60 mg./dia	10 - 50 mg./dia
CICLOFOSFAMIDA	1.5 - 2 mg./Kg./ dia		--
AZATIOPRINA			2 mg./Kg./dia
N. PACIENTES	18 (*)	13	10

(*)
10 PACIENTES TRATADOS CON DIPÍRIDAMOL

Resultados

Los resultados obtenidos únicamente fueron satisfactorios y en proporcional medida en los pacientes con menor repercusión funcional y/o anatómica. De 5 enfermos afectados de glomerulonefritis extracapilar difusa idiopática (50-100 % de semilunas circunferenciales), 4 evolucionaron recuperando la función renal: sus creatininas se situaron entre 5-7,5 mg % con diuresis superiores a 500 cc/24 h. El fracaso se registró en una paciente anúrica, con creatinina inicial de 12 mg % y con el 100 % de sus glomérulos con semilunas circunferenciales. En 2 pacientes, anúricos ambos y con creatinina de 10 y 22 mg %, cuya glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) -90 a 99 % de semilunas circunferenciales- fue secundaria a la presencia de anticuerpos antimembrana basal circulantes, tampoco se obtuvo respuesta al tratamiento. En 4 casos una GNRP inmunonegativa comportando 25-100 % de semilunas se asoció a hemorragia pulmonar difusa e histología renal de vasculitis, diagnosticándose un caso como enfermedad de Wegener, y de angeítis necrotizante de hipersensibilidad los 3 casos restantes. La hemoptisis remitió tras la segunda y cuarta PF, apreciándose la resolución radiológica después de 3-6 PF. En los 4 casos se observó mejoría de la función renal igualmente relacionada con los parámetros funcionales y morfológicos señalados.

En los 4 casos afectados de glomerulonefritis mesangiocapilar I (GNMC), los resultados fueron satisfactorios comprobándose remisión parcial o completa del síndrome nefrótico (SN) y mejoría de la función renal; también en este grupo los grados de alteración anatómico y funcional mostraron correlación con el nivel de recuperación postratamiento.

Del grupo de 5 pacientes con lesión renal de microangiopatía trombótica (MAT) [2 púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y 3 síndrome hemolítico urémico (SHU)], solamente en uno afecto de PTT se observó la remisión del síndrome neurológico y la recuperación de la función renal, la segunda PTT falleció en coma neurológico en el curso de su primera PF y en los restantes 3 SHU no se observó respuesta.

Dos pacientes afectados de crioglobulinemia mixta esencial (CME) IgG-IgM, con expresión anatómica del tipo de la GNMC sin proliferación epitelial y funcional de SN, evolucionaron satisfactoriamente remitiendo el SN.

De 4 pacientes afectados de lupus eritematoso sistémico (LES), 3 de ellos con SN y 2 con insuficiencia renal severa, solamente en uno se detectó remisión parcial del SN.

Diez pacientes trasplantados fueron objeto de PF. En 9 se constató la naturaleza vascular del rechazo, resultando ser el 10.º caso un rechazo glo-

merular crónico. En únicamente 2 casos, ambos efectos de rechazo vascular agudo, se observó mejoría, estable en uno y transitoria en el segundo.

En 2 pacientes mielomatosos en situación de fracaso renal agudo, la práctica de PF conllevó la recuperación parcial de la función renal en uno y ausencia de respuesta en el otro, paciente éste anúrico y en programa de hemodiálisis.

En los restantes 3 pacientes afectados de patología varia, los resultados fueron satisfactorios, destacando por su peculiaridad una hipoglicemia severa secundaria a intoxicación por gibenclamida que, habiéndose mostrado resistente a todo tipo de terapéutica, se resolvió rápidamente con la aplicación de PF.

Se detectaron complejos inmunes circulantes (ICC) en 7 casos de los 23 testados. En todos ellos se obtuvo su negativización entre la primera y octava PF, salvo en un caso en el que, a pesar de una importante reducción inicial, persistieron, de modo estable, niveles discretamente elevados. Este paciente y uno de los casos de LES fueron los únicos que presentaron progresiva alza de la tasa de ICC tras, respectivamente, siete meses y un mes de finalizado el tratamiento (gráfico 1).

El estudio seriado de las fracciones de complemento C_{3c}, C_{1q}, C₄ y C_{3a} fue realizado sobre 12 enfermos. La fracción C_{3c} -inicialmente normal en 6 y reducida en 6 casos- descendió bruscamente para alcanzar su cota más baja entre la tercera y séptima PF en prácticamente todos los enfermos, salvo uno que registró un inexplicable incremento. Al término del tratamiento, 4 enfermos presentaron valores de C_{3c} dentro de la normalidad, mientras que los 4 pacientes testados de los 8 restantes, normalizaron su tasa sérica de C_{3c} transcurridas 2-3 semanas de interrumpido el tratamiento (gráfico 2).

Los valores iniciales de C_{1q} fueron normales en 11 de los 12 casos estudiados seriamente. De su anárquico comportamiento durante la aplicación de PF solamente puede inferirse su relativo mantenimiento en niveles discretamente subnormales o en el límite inferior de la normalidad, con pronta recuperación -2-3 semanas- de los niveles normales en la totalidad de los 8 enfermos de los que se dispone del adecuado seguimiento post-PF.

Excepción hecha de 3 pacientes, uno de ellos con niveles indosables, la fracción C₄ experimentó rápidos descensos, alcanzándose los límites más bajos entre la primera y séptima PF, detectándose asimismo la recuperación de los valores normales transcurridas 2-3 semanas de finalizado el tratamiento.

Los niveles séricos de C_{3PA}, inicialmente normales en todos los casos, experimentaron descensos significativos. En 8 pacientes se alcanzaron niveles séricos subnormales. Al igual que para el

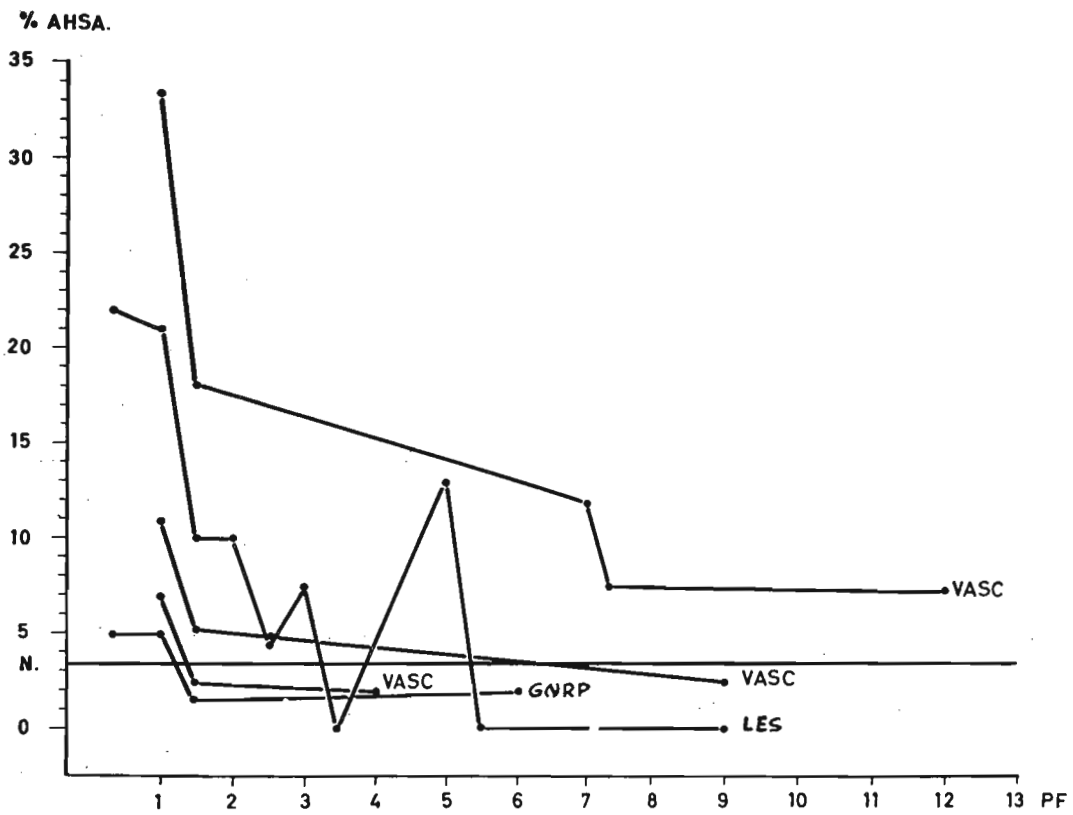


Gráfico 1. Parámetros biológicos. C₁q BA, actividad.

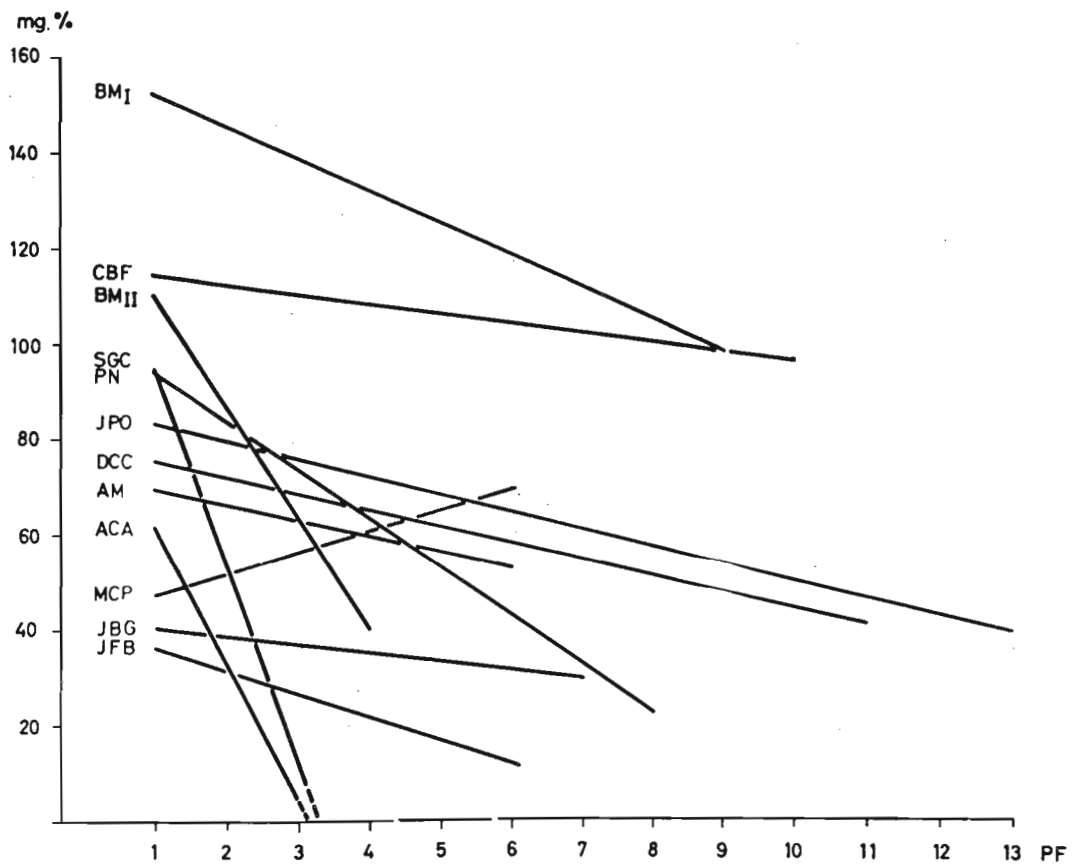


Gráfico 2. Evolución biológica. C₃c, en 12 pacientes.

resto de fracciones, los valores mínimos registrados se situaron entre la primera y séptima PF, advirtiéndose la recuperación de valores normales tras análogo período de 3-2 semanas de finalizado el programa de PF.

Los valores de inmunoglobulinas plasmáticas (Ig) experimentaron descensos importantes situándose sus valores mínimos entre la quinta y séptima PF en que se registran descensos medios (\bar{x}) de IgG del 72,5 %, de IgA del 88,35 % y de IgM del 53,22 %. Al término del tratamiento se asistió a una tendencia a la recuperación de estos valores con \bar{x} para la IgG del 54,6 %, del 55,35 % para la IgA y del 18,72 % para la IgM (gráfico 3).

La evolución de estos parámetros clínicos y biológicos resultó análoga cualquiera que fuese el sistema de aféresis y el elemento de reposición utilizados, exceptuando los casos de MAT en donde se repuso PFC, a pesar de haberse objetivado rendimientos diversos entre los dos filtros más frecuentemente empleados.

Entre las complicaciones, cabe distinguir las propias del acceso vascular, las inmediatamente derivadas de la técnica de PF y las generales, con particular atención a las derivadas de la inmunosupresión.

El acceso vena subclavia (VS) se utilizó en 20 enfermos, la fístula interna (FI) se utilizó en 9 enfermos, el shunt externo (SE) en 8 enfermos y el

catéter femoral (CF) en un caso. La incidencia de episodios trombóticos en acceso de VS se apreció muy diversa en dos series de 9 y 13 enfermos según recibiesen o no antiagregantes plaquetares. Asimismo, en el grupo tratado con dipiridamol se detectó menor incidencia de complicaciones infecciosas locales, sugiriéndose que menores necesidades de manipulación justificarían estas diferencias. No se registraron complicaciones con los demás tipos de acceso utilizados.

La frecuencia y tipo de complicaciones inmediatamente asociadas a la técnica de PF se distribuyeron en función del sistema utilizado (tabla V), destacándose la particular frecuencia de hemólisis con el empleo del 05 y de hipotensión en las PF realizadas con separadores celulares de flujo intermitente.

Las complicaciones generales más frecuentes consistieron en leucopenia, que usualmente comportó la temporal supresión de la ciclofosfamida. Como complicaciones infecciosas se señalan una neumonía, una hepatitis AU negativa, dos episodios febriles presumidos como viriásicos y una sepsis estafilocócica de origen VS.

De esta serie de 41 enfermos, tres de ellos fallecieron. Una paciente afecta de MAT falleció en el curso de su primera PF por causa neurológica; la segunda paciente fallecida se trataba de un LES con severa encefalopatía, que progresó hasta el

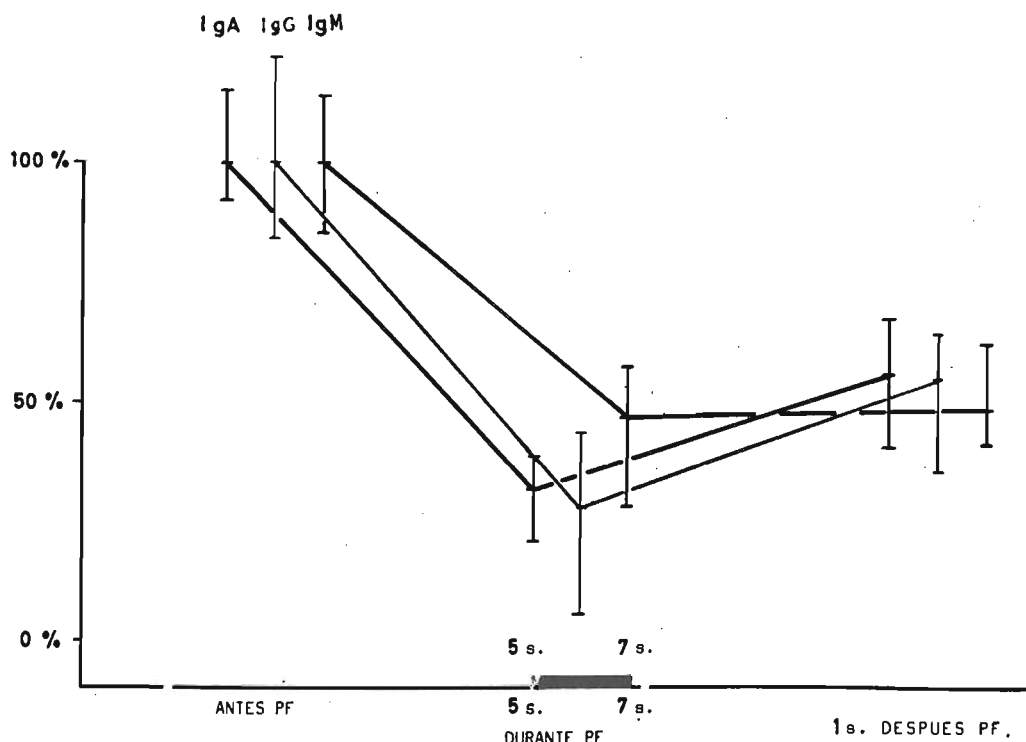


Gráfico 3. Parámetros biológicos. Inmunoglobulinas, en 10 pacientes.

TABLA V
Complicaciones

METODO COMPLICACIONES	PF01 81	PF05 82	PLASMAFLUX 31	IBM 2990 45	HM30 5	PEX 29
COAGULACION DEL CIRCUITO	1	3	-	1	-	-
ESCALOFRIOS	4	4	1	3	-	-
HEMORRAGIA	-	1	-	1	-	-
HIPOTENSION	10	17	3	2	1	3
HEMOLISIS	3	22	1	-	-	1
HIPOCALCEMIA	-	-	-	2	-	7
ALERGIAS	-	-	-	-	-	1
INFECCION	2(*)	1(*)	-	2(*)	-	1

(*) 1 HEPATITIS

coma y muerte neurológica, y el tercer caso se refiere a un varón con GNRP secundaria a anticuerpos AMBG que, tras el fracaso terapéutico de las PF, falleció por infección respiratoria intercurrente tras semanas de suspensión del tratamiento inmunosupresor.

Discusión

La diversidad de resultados obtenidos en el tratamiento plasmaférico de la crisis de rechazo del riñón trasplantado mantiene la controversia respecto de la validez de este tratamiento en la referida circunstancia clínica (8). La mejoría observada en los 2 pacientes corticorresistentes con lesiones de rechazo vascular agudo permitiría sugerir el interés terapéutico de las PF. Sin embargo, la ausencia de respuesta en los restantes 8 pacientes (7 de ellos con lesiones vasculares), experiencia también común con la de otros autores, podría cuestionar la utilidad del procedimiento o bien indicar la inadecuada selección de la problemática inmunopatológica objeto de tratamiento (9).

En la MAT esporádica del adulto, la práctica de PF con reposición de plasma fresco se ha descrito como método capaz de promover resoluciones satisfactorias de la función renal en un cierto porcentaje de casos (10). Nuestra experiencia se

aproxima, sin embargo, a la de los autores con peores resultados, hecho éste que obliga a reflexionar respecto de las posibilidades del método en función del tiempo, características lesionales, etc., elementos éstos, en suma, de virtual trascendencia en la selección del paciente candidato a tratamiento (11).

La reducción, inclusive negativización, del criocrito en pacientes afectados de CME, obtenible mediante PF, sugiere una clara indicación de los intercambios plasmáticos (5). Nuestra reducida experiencia -2 casos- es alentadora en virtud de los satisfactorios resultados obtenidos, si bien es de señalar la ausencia en ambos casos de insuficiencia renal y proliferación epitelial. En la actualidad, sin embargo, la validez de las PF en el tratamiento de la CME sigue siendo objeto de controversia (7), particularmente en presencia de insuficiencia renal asociando lesiones de GNRP.

Nuestros resultados en 9 casos afectados de GNRP (4 de ellos con lesiones de GNRP secundaria atribuibles a vasculitis) se corresponden con los satisfactorios logros frecuentemente observados en pacientes afectados de GNRP inmunopositivas, inmunonegativas o asociadas a angeítis necrotizante. Estas experiencias han promovido un elevado consenso respecto de la utilidad de la práctica de PF en estos casos, inclusive si presentan insuficiencia renal con requerimientos dialíticos (12,

13). A destacar, sin embargo, que este consenso tampoco se halla exento de posible crítica a causa de las insuficientes series randomizadas que se han publicado (7).

Los decepcionantes resultados en términos de función renal, observados en los 2 únicos casos de síndrome de Goodpasture presentes en esta serie, sirven para subrayar —como ya ha sido señalado en la literatura— el contenido pronóstico de signos clínicos —como la presencia de severa IR o anuria— o patológicos como el grado de proliferación epitelial y esclerosis (14). En ambos, análogamente a otras casuísticas, la favorable evolución del cuadro pulmonar se asoció al aclaramiento plasmaféretico del anticuerpo anti-MBG circulante. La favorable respuesta de la hemorragia pulmonar a los recambios plasmáticos, la posibilidad de mejorar la función renal, así como la evidencia del papel patogénico del anticuerpo antimembrana basal circulante, constituyen las bases por las que puede resultar deontológicamente discutible la no realización de recambios en este tipo de pacientes (14, 15, 7).

Los favorables resultados en términos de remisión parcial del síndrome nefrótico y mejoría de la función renal apreciados en los 4 casos afectos de GNMC I, merece un comentario debido al reducido contenido y pobres resultados que de tal casuística ofrece la literatura (12). La posibilidad de observar grados variables de remisión espontánea del SN y de la IR en un contexto de brote nefrótico es conocida y no puede excluirse que tal evolución pudiese haberse dado en alguno de nuestros casos; sin embargo, tanto la extensión del beneficio como su relación en el tiempo con la terapéutica aplicada sugiere una posible correlación causa-efecto. Aun aceptada tal posibilidad resulta imposible discernir, sin embargo, el papel terapéutico individualmente atribuible a cada componente —PF, esteroides, ciclofosfamida— de la triple terapia indicada.

El LES, expresión por excelencia de la enfermedad sistémica mediada por ICC, fue una de las primeras patologías que recibió tratamiento plasmaféretico. Nuestros resultados, analizables en el contexto de la nefropatía lúpica severa —con lesiones de proliferación epitelial en 2 casos— serían similares a los descritos en una revisión de 70 casos publicada en 1982, donde se precisó la baja incidencia de mejorías (19 %), así como los mejores resultados —en términos de prevención de recidivas y evolución a medio plazo— observables en los tratados con asociación de ciclofosfamida (17). Con todo, y en ausencia de datos concluyentes, cuya aparición se plantea próxima, la presunción de efectos positivos en caso de expresión neurológica o renal graves sugieren la necesidad de establecer tratamiento combinado citostático y plasmaféretico (18).

El fracaso renal agudo en el curso del mieloma constituye una eventualidad infrecuente y de mal pronóstico (19). Aunque no valorables, nuestros resultados podrían corresponderse con las superiores frecuencias en términos de mejoría del FRA observable tras aplicaciones de recambios plasmáticos, cuya infrecuencia sobre la evolución a medio y largo plazo resta aún por dilucidar (20).

Aun cuando la mejoría de un solo paciente afecto de Guillain-Barré tratado con PF no permite extrapolaciones, cabe señalar que como resultado de un extensa serie de estudios randomizados se coincide en señalar la más rápida y satisfactoria evolución de la enfermedad, tanto en la fase aguda como en los 6 subsiguientes meses de seguimiento de los pacientes tratados mediante recambios plasmáticos en régimen intensivo (21).

Con excepción de las patologías vinculadas a factores tóxicos presentes en el plasma, todavía en la actualidad se hace difícil argumentar los mecanismos a través de los cuales las plasmaféresis pueden incidir favorablemente sobre los mecanismos inmunológicos de lesión o sus mediadores, razón por la que los primeros planteamientos mantienen vigencia (22).

La rápida normalización de los niveles de anticuerpos anti-MBG, así como la normalización del C1q BA y criocrito observados en nuestra casuística, coinciden con lo descrito por otros autores y si bien este efecto sigue constituyendo la razón indicativa básica, su empirismo se patentiza en tanto que reducción/normalización de anticuerpos anti-MBG o ICC puede verse tanto esporádicamente como en pacientes tratados con recursos farmacológicos (23). Las modificaciones observadas en cuanto al seguimiento de los valores de fracciones de complemento, inmunoglobulinas, rininas y fibrinógeno son análogas a las de otras experiencias y pudieran constituir —como se ha sugerido— elementos formalmente efectivos en la terapéutica de este grupo de nefropatías, incluso en ausencia de alteraciones específicas (24, 25).

Aunque se ha insistido en que el más grave de los riesgos en los pacientes tratados mediante PF, esteroides y citostáticos es la infección sistémica (26), nuestra experiencia —como las comunicadas por otros grupos— nos sugiere que tal riesgo puede reducirse a mínimos aceptables mediante una intensiva vigilancia de los parámetros inmunológicos, hematológicos y de la situación pulmonar, conjuntamente con la delicada manipulación de los accesos vasculares y la detección precoz de la presencia de infección/trombosis a su nivel (27).

Conclusiones

— La PF resulta efectiva en el aclaramiento de ICC, AAMBG, Ig, factores del C y fibrinógeno,

factores todos ellos implicados en medida varia en la patogenia de las enfermedades tratadas.

- Los resultados sugieren una posible dependencia del tipo de evolución según el tipo de lesión, el nivel de alteración funcional y la extensión de la exclusión fibrosa de glomérulos o intersticio.
- La PF, en términos probados, se mostró escasamente eficaz en el tratamiento del rechazo vascular del riñón trasplantado.
- En la GNRP idiopática, la GNMC con semilunas y la GNRP asociada a angeítis de hipersensibilidad, la inclusión de PF ha permitido mejorar los resultados obtenidos con corticoides y citostáticos.
- Los resultados clínicos y biológicos no sugirieron diferencias entre la plasmofiltración o la plasmoseparación con centrifuga.

Bibliografía

1. Cardella, C. J.; Sutton, D.; Udarr, P. R.; de Veger, G. A.: Intensive plasmaexchange and renal transplant resection. *Lancet*, i: 264-267, 1977.
2. Bukowski, R. M.; King, J. W.; Hewlett, J. S.: Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 50: 413-417, 1977.
3. Lockwood, C. M.; Boulton-Jones, J. M.; Lowenthal, R. M.; Simpson, I. J.; Peters, D. K.; Wilson, C. B.: Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. *British Med. J.*, 2: 252-254, 1975.
4. Lockwood, C. M.; Rees, A. J.; Pinching, A. J.; Pussell, B.; Sweny, P.; Uff, J.; Peters, D. K.: Plasma-exchange and immunosuppression in the treatment of fulminating immune-complex crescentic nephritis. *Lancet*, i: 63-67, 1977.
5. Bombardieri, S.; Maggiore, Q.; L'Abbate, A.; Bartolomeo, F.; Ferri, C.: Plasma-exchange in essential mixed crioglobulinemia. *Plasma Ther. Transfus. Technol.*, 2: 101-109, 1981.
6. Jones, J. V.; Cumming, R. H.; Bacon, P. A.; Evers, J.; Fraser, I. D.; Bothamley, J.; Tribe, C. R.; Davis, P.; Hugues, G. R. S.: Evidence for a therapeutic effect of plasmapheresis in patients with systemic lupus erythematosus. *Quart. J. Med.*, 48: 555-576, 1979.
7. Shumak, K. H.; Rock, G. A.: Therapeutic plasma-exchange. *New Engl. J. Med.*, 310: 762-771, 1984.
8. Vangelista, A.; Frasca, G. M.; Bonomini, V.: Parameters for indication of plasmapheresis and the interpretation of results. *Clin. Nephrol.*, 126: Suppl. 1: S64-S69, 1986.
9. Bonomini, V.; Vangelista, A.; Frauca, G. M.; Di Felice, A.; Liviano-D'Arcangelo, G.: Effects of plasmapheresis in renal transplant rejection. A controlled study. *Proc. ASAIO*, 31: 699, 1985.
10. Hakim, R. M.; Schulman, G.; Churchill, W. H.; Lazarus, J. M.: Successful management of thrombocytopenia, microangiopathic anaemia, and acute renal failure by plasmapheresis. *Am. J. Kid. Dis.*, 5: 170-176, 1985.
11. Neild, G.: The haemolytic uraemic syndrome: A review. *Quarterly J. Med.*, 63: 367-376, 1987.
12. Heaf, J. G.; Jorgensen, F.; Nielsen, L. P.: Treatment and prognosis of extracapillary glomerulonephritis. *Nephron*, 35: 217-224, 1983.
13. Hind, C. R. K.; Paraskewakou, H.; Lockwood, C. M.; Evans, D. J.; Peters, D. K.; Rees, A. J.: Prognosis after immunosuppression of patients with crescentic nephritis requiring dialysis. *Lancet*, i: 263-267, 1983.
14. Lockwood, C. M.: New advances in understanding the treatment of glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.*, 26: suppl. 1: S76-S80, 1986.
15. Lerner, R. J.; Glasscock, R. J.; Dixon, F. J.: The role of antiglomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of glomerulonephritis. *J. Exp. Med.*, 126: 989-1.004, 1967.
16. Woo, K. T.; Edmonson, R. P. S.; Yap, H. K.; Wu A. Y. T.; Chiang, G. S. C.; Lee, A. J. C.; Pwee, H. S.; Lim, C. H.: Effects of triple therapy on the progression of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Clinical. Nephrol.*, 27: 56-64, 1987.
17. Jones, J. V.: Plasmapheresis in S.L.E. *Clin. Rheumat. Dis.*, 8: 243-260, 1982.
18. Jones, J. V.: Response to apheresis: Problems of assessment in immune disease. *Clinical. Nephrol.*, 26: Suppl. S70-S75, 1986.
19. Cohen, D. J.; Sherman, W. H.; Osserman, E. F.; Appel, G. B.: Acute renal failure in patients with multiple myeloma. *Amer. J. Med.*, 76: 247-252, 1984.
20. Pozzi, C.; Pasquali, S.; Donini, V.; Casanova, S.; Banfi, G.; Tiraboschi, G.; Furci, L.; Porri, M. T.; Ravelli, M.; Lupo, A.; Schena, F. P.; Brunati, C.; Imbasciati, E.; Locatelli, F.: Prognostic factors and effectiveness of treatment in acute renal failure due to multiple myeloma: A review of 50 cases. *Clinical. Nephrol.*, 28: 1-9, 1987.
21. The Guillain-Barré Syndrome Study Group: Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology*, 35: 1.096-1.104, 1985.
22. Glassman, A. B.: Immune responses: The rationale for plasmapheresis. *Plasma Ther.*, 1: 13-18, 1979.
23. Mauri, J. M.; González, M. T.; Poveda, R.; Seron, D.; Torras, J.; Andujar, J.; Andrés, E.; Alsina, J.: Therapeutic plasma-exchange in the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis. *Plasma Ther. Transfus. Technol.*, 6: 587-591, 1985.
24. Keller, A. J.; Urbaniak, S. J.: Intensive plasma-exchange on the cell separator: Effects on serum immunoglobulins and complement components. *British. J. Haematol.*, 38: 531-540, 1978.
25. Kaplan, A. P.: Activation of the kinin forming pathway of human plasma. *Plasma Ther. Transfus. Technol.*, 4: 143-149, 1983.
26. Infections complications with plasmapheresis in rapidly progressive glomerulonephritis. *J. Amer. Med. Ass.*, 244: 2.423-2.428, 1980.
27. Sutton, D. M. C.; Cardella, G. J.; Uldall, P. R.; Deveber, G. A.: Complications of intensive plasma-exchange. *Plasma Ther. Transfus. Technol.*, 2: 19-23, 1981.