

## Lipidoafèresi ed LDL-afèresi in gravidanza

C. STEFANUTTI<sup>1</sup>, G. PERRONE<sup>2</sup>, O. CAPRI<sup>2</sup>, C. MOROZZI<sup>1</sup>

RIASSUNTO: Lipidoafèresi ed LDL-afèresi in gravidanza.

C. STEFANUTTI, G. PERRONE, O. CAPRI, C. MOROZZI

La gravidanza e il parto in una donna con una severa dislipidemia geneticamente determinata è un evento raro, ma non impossibile. L'aumento della mortalità e morbilità sia della madre che del bambino, dovuto ad una grave dislipidemia già esistente o indotte da cambiamenti della concentrazione di ormoni sessuali, può verificarsi durante la gravidanza. Devono essere intraprese ragionevoli misure terapeutiche per prevenire le complicanze altrimenti inevitabili. Tuttavia, è anche noto che i farmaci che riducono i livelli plasmatici dei lipidi e delle lipoproteine, sono controindicati in gravidanza. Nonostante ciò, quando si verificano condizioni cliniche critiche, vi è la necessità di accedere rapidamente ad un'opzione terapeutica. L'afèresi dei lipidi e delle lipoproteine - ovvero un trattamento extracorporeo a carattere invasivo per i disturbi gravi del metabolismo lipidico e lipoproteico - è riconosciuta come metodica terapeutica efficace e ragionevolmente sicura. L'afèresi terapeutica non selettiva dei lipidi (il plasma-exchange, la filtrazione a cascata) e l'afèresi selettiva delle lipoproteine (dextrano-solfato, H.E.L.P. e D.A.LI) la LDL-afèresi (Low Density Lipoprotein-Apheresis) offrono un'alternativa realistica, da utilizzare in casi selezionati per ridurre gli elevati livelli di colesterolo LDL o l'aumento delle lipoproteine ricche in trigliceridi nel plasma, così come si verifica durante la gravidanza. Le più attuali evidenze suggeriscono che l'afèresi dei lipidi e delle lipoproteine non interferisca apparentemente con gli adattamenti fisiologici del metabolismo lipidico e lipoproteico che avvengono durante la gravidanza nei soggetti con dislipidemia. Questa breve rassegna ha lo scopo di riportare le esistenti evidenze scientifiche e cliniche su come le donne con ipercolesterolemia grave ad elevato rischio cardiovascolare, che erano state sottoposte da lungo tempo ad afèresi dei lipidi e/o delle lipoproteine rimaste incinte e quelle colpite da grave ipertrigliceridemia ed iperchilomicronemia nella stessa condizione, esposte al rischio di pancreatite acuta durante la gravidanza, sono state sottoposte a trattamento mediante tecniche di afèresi terapeutica dei lipidi e delle lipoproteine. Le linee guida esistenti e le inerenti raccomandazioni sono state recensite.

SUMMARY: Lipid and lipoprotein (Low Density Lipoprotein) apheresis in pregnancy.

C. STEFANUTTI, G. PERRONE, O. CAPRI, C. MOROZZI

Pregnancy and delivery in a woman with a severe genetically determined hyperlipidemia is a rare, but not impossible event. Increasing morbidity and mortality of both mother and child due to severe hyperlipidemia already existing, or induced by change of sex hormones concentration may occur during pregnancy. Reasonable therapeutic measures are to be undertaken to prevent complications, inevitably. However, it is also well-known that lipid lowering drugs are contraindicated during pregnancy. Notwithstanding, when critical clinical conditions occur there is the need to provide a therapeutic option. Lipid and Lipoprotein apheresis are recognized effective and reasonably safe, although invasive treatment for severe disorders of lipid and lipoprotein metabolism. Therapeutic Lipid apheresis (Plasma-exchange, Cascade Filtration) and Lipoprotein apheresis (Dextran Sulphate, H.E.L.P., and D.A.LI. Low Density Lipoprotein apheresis) offer an alternative, to be used in selected cases to reduce high LDL-cholesterol levels or insurmountable elevation of Triglyceride-rich lipoproteins in plasma, during pregnancy. The existing evidence suggested that Lipid and Lipoprotein apheresis do not interfere with physiologic adaptations of lipid and lipoprotein metabolism during pregnancy in hyperlipidemic subjects, seemingly. This review is aimed at reporting existing clinical evidence on how women with severe hypercholesterolemia who became pregnant on long-term Lipid and/or Lipoprotein apheresis treatment, or affected by severe hypertriglyceridemia and hyperchilomicronemia, who were treated by therapeutic apheresis because of their acute exposure to the risk of pancreatitis during pregnancy, have been treated. Existing guidelines and recommendations are also reviewed.

KEY WORDS: Lipidoafèresi - LDL-afèresi in gravidanza - Ipercolesterolemia familiare e severa dislipidemia in gravidanza.  
Lipid-apheresis - LDL-apheresis in pregnancy - Familial Hypercholesterolemia and Severe Hyperlipidemia in pregnancy.

"Sapienza" Università di Roma, Az. Policlinico "Umberto I", Roma, Italia  
<sup>1</sup> U.O. Tecniche Terapeutiche Extracorporee - U.O.C. Immunematologia e Medicina Trasfusionale - Dipartimento di Medicina Molecolare - Ambulatorio Aterosclerosi e Centro Ricerca  
<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Ginecologico-Ostetriche e Scienze Urologiche

## Introduzione

Durante la gravidanza fisiologica avvengono cambiamenti del metabolismo dei lipidi e delle lipoproteine secondari alle mutate condizioni ormonali: il colesterolo LDL (*Low Density Lipoprotein-cholesterol*) aumenta fino al 42% alla 36<sup>a</sup> settimana; la concentrazione del colesterolo HDL (*High Density Lipoprotein-cholesterol*) al momento del parto è superiore del 15-24%; i trigliceridi sono elevati dalla 14<sup>a</sup> settimana e triplicati alla 36<sup>a</sup> settimana; la Lp(a) [(Lipoproteina (a))] aumenta durante tutta la gravidanza (1-4). Tali modificazioni non comportano rischi o problemi nella maggior parte delle donne. Tuttavia, esistono alcune condizioni cliniche per le quali la gravidanza diventa una situazione particolarmente critica sia per la madre che per il feto e che necessitano un approccio terapeutico tempestivo e specifico. I disordini gravi del metabolismo lipidico in gravidanza devono essere trattati, perché le loro complicanze possono drammaticamente aumentare la mortalità e la morbilità sia della madre che del bambino (5). Negli individui normali l'aumento dei trigliceridi in gravidanza risulta modesto, mentre è gravissimo nei soggetti affetti da deficit della lipoproteinlipasi o della apoproteina C II (iperlipidemie familiari I, IV, V). La grave ipertrigliceridemia è una condizione relativamente rara e la sua causa usuale è la predisposizione genetica combinata con obesità, il diabete o l'abuso di alcool. Alcuni tipi di farmaci, così come la gravidanza, possono rappresentarne la causa scatenante (6). L'iperlipemia combinata può evolvere in gravidanza determinando un aumento della concentrazione dei trigliceridi tale da causare una pancreatite. In questi casi la terapia dovrebbe mirare a ridurre la produzione dei chilomicroni con una dieta a basso contenuto di grassi o francamente alipidica e a sopprimere la secrezione di colesterolo VLDL (*Very Low Density Lipoprotein-cholesterol*) con acidi grassi omega-3. Nei casi che non rispondono al trattamento convenzionale si deve ricorrere alla plasmaferesi o alla LDL-afèresi (7). La pancreatite rappresenta la complicanza grave della ipertrigliceridemia (valore soglia: 11 nmoli/L o 1000 mg/dL) e si verifica con frequenza pari a 1/1060 parti (5,8). A volte però l'eziologia della pancreatite risulta complessa e così come riportato da Graesdal nella sua esperienza clinica, il trattamento conservativo si rivela insufficiente. Pertanto, si rendono necessari trattamenti quali la plasmaferesi terapeutica o la LDL-afèresi (6). La plasmaferesi terapeutica (*Plasma Exchange*) riduce i trigliceridi del 60% in una singola procedura (9,10).

## Lipidoafèresi e LDL-afèresi

Nei casi di pancreatite acuta la afèresi delle lipoproteine intesa come *plasma exchange* è stata indicata quale alternativa terapeutica all'alimentazione parenterale totale. La LDL afèresi e la lipidoafèresi possono essere considerate nel trattamento delle gravidanze complicate dall'aumento rapido delle LDL e/o dei trigliceridi (5,11). Tali condizioni si configurano nelle pazienti affette da ipercolesterolemia familiare nella forma eterozigote che assumevano statine prima della gravidanza (ovviamente solo in casi selezionati per la particolare severità del quadro clinico), pazienti già in trattamento con afèresi prima della gravidanza, affette da ipercolesterolemia familiare omozigote, pazienti con ipertrigliceridemia affette da iperlipoproteinemia familiare di tipo I e V e casi isolati di gravi ipertrigliceridemie secondarie a diabete (12-15). Esistono descrizioni di alcune procedure di LDL afèresi in pazienti in gravidanza affette da ipercolesterolemia familiare, con esiti positivi sia per la madre che per il feto (13, 16-21). La presenza di livelli elevati di colesterolo LDL si correla ad un aumento di rischio di ischemia del miocardio; in particolare per quelle donne affette da ipercolesterolemia familiare, precoce aterosclerosi delle coronarie e stenosi aortica (12). Anche se l'infarto acuto è un evento raro (0.1%), bisogna considerare che la morbilità materna e fetale è pari al 30 %; livelli elevati di lipoproteine aterogene possono essere associati a ritardo di crescita in utero ed aterosclerosi infantile (22). In casi estremi si è considerata l'ipotesi di interrompere la gravidanza o affrontare un taglio cesareo in epoca molto precoce con le secondarie complicanze della grave prematurità (12). I farmaci che abitualmente vengono utilizzati per il trattamento delle ipercolesterolemie familiari e delle ipertrigliceridemie possono essere prescritti in gravidanza e durante l'allattamento dopo una accurata valutazione dei rischi e dei benefici, ma le statine sono comunque controindicate perché sospette di teratogenicità. Procedure terapeutiche specifiche sono la plasmaferesi terapeutica ed in particolare la LDL afèresi. La società americana di afèresi indica la plasmaferesi terapeutica come intervento di tipo III (probabilmente efficace) nel trattamento delle pancreatiti secondarie ad ipertrigliceridemie (23). Esistono ad oggi poche valutazioni in gravidanza e spesso effettuate in condizioni di emergenza, proprio perché (probabilmente) la gravidanza stessa è fortemente scoraggiata (Tabella1) (5, 9,16,19,20,24-32). Già nel 1993 Swoboda et al. trattarono con successo 5 casi di donne gravide con pancreatite indotta da grave ipertrigliceridemia con plasmaferesi (in 4 casi il trattamento è stato effettuato dopo il parto, in 1 caso una plasmaferesi mensile è stata utilizzata per te-

TABELLA 1 - ESPERIENZA RIPORTATA IN LETTERATURA DI DONNE IN GRAVIDANZA TRATTATE CON LIPIDOAFERESI ED LDL-AFERESI IN GRAVIDANZA.

Autore	Anno	Tecnica utilizzata	Numero di donne in gravidanza trattate con plasmateresi / diagnosi etiologica	Esito
Swoboda et al.	1993	Plasmateresi	5 / Pancreatite	Favorevole
Perrone et al.	1996	Plasmateresi	1 / Ipertrigliceridemia severa	Favorevole
Sattler et al.	2003	H.E.L.P.	1 / Pancreatite recidivante	Favorevole
Wang et al.	2006	H.E.L.P.	9 / Eclampsia	Favorevole
Ertorer et al.	2008	Filtrazione per cascata	1 / Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote	Favorevole
Anedda et al.	2011	H.E.L.P.	1 / Ipercolesterolemia Familiare Autosomica Recessiva 1 / Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote	Favorevole
Ido et al.	2012	Emodiafiltrazione Liposorber®	1 / Pancreatite	Favorevole

nera sotto controllo l'ipertrigliceridemia sino al raggiungimento della vitalità fetale in modo da consentire il parto) (19). Nel 2008 Ertorer ME et al. hanno riportato il caso di una paziente affetta da ipercolesterolemia familiare eterozigote con livelli particolarmente elevati delle LDL sottoposta ad aferesi terapeutica mediante la tecnica di filtrazione per cascata, comunemente utilizzata anche per altre indicazioni, sebbene non selettiva come la LDL-aferesi (33). Tre anni più tardi, Anedda et al. hanno sottoposto a trattamento mediante sistema H.E.L.P. (*Heparin induced Extracorporeal LDL precipitation*) di LDL-aferesi selettiva due pazienti sarde in gravidanza affette una da ipercolesterolemia familiare autosomica recessiva e l'altra da ipercolesterolemia familiare eterozigote. Gli Autori confermano l'efficacia e la sicurezza del trattamento extracorporeo in gravidanza (34). Dati non riportati in letteratura da Hirada-Shiba M et al. confermano la possibilità di uso della LDL-aferesi (Liposorber®) e della filtrazione per cascata in due donne giapponesi affette da ipercolesterolemia familiare eterozigote, già esposte ad alto rischio cardiovascolare, documentato. Entrambe le donne sono riuscite a condurre a termine la gravidanza con esito favorevole, in un caso con parto cesareo, nell'altro con parto naturale (*European Society for Artificial Organs – ESAO – Rostock, Germania, 26-29 settembre 2012*). Un evento del tutto particolare, certamente severo ed impegnativo sotto il profilo clinico e terapeutico è rappresentato dall'evenienza di una gravidanza complicata da una grave iperchilomicronemia. In realtà la plasmateresi terapeutica mediante *Plasma-Exchange* nella patologia summenzionata era già stata riportata (35). Sattler AM et al. (2003) hanno sottoposto a trattamento con LDL-aferesi una paziente di 24 anni che mostrava elevatissimi livelli di trigliceridemia (11.500 mg/dL), che aveva già sofferto di pancreatite acuta nel passato e che si era ricoverata in Ospedale con i sintomi di una pancreatite recidivante ed elevati livelli di trigliceridi plasmatici e

chilomicroni, che intanto era rimasta incinta. È noto come in pazienti predisposte come la giovane signora in questione, la gravidanza e le sue variazioni ormonali siano fortemente suscettibili di aumento dei lipidi e delle lipoproteine plasmatiche. Nel caso specifico gli Autori hanno scelto di utilizzare una metodica selettiva quale la H.E.L.P. LDL-aferesi, poco adatta alla rimozione della elevata quantità di particelle lipoproteiche ricche in trigliceridi circolanti nel plasma. Infatti, gli stessi Autori riportano la necessità estremamente frequente di sostituire il filtro precipitato del sistema per l'aumento della pressione di membrana dovuta alla alta concentrazione molecolare delle particelle che attraversavano il filtro. Questa condizione tecnica non di rado conduce all'emolisi intra-filtro e nei tubatismi o anche al fenomeno del *clotting* (coagulazione) all'interno degli stessi. Comunque il trattamento risultò essere ben tollerato al punto che la paziente mostrava la risoluzione dei sintomi nel giro di 30 minuti circa. La concentrazione plasmatica dei trigliceridi alla fine della indagine e complessa procedura extracorporea era pari a 6.600 mg/dL. Successivamente, la paziente fu sottoposta a trattamento con una dieta ipolipidica (<30 grammi di grassi/24 h) e senza ulteriori recidive sintomatologiche ha potuto condurre a termine la gravidanza alla 39a settimana, partorendo un bimbo sano. Gli Autori concludono che la LDL-aferesi è possibile in condizioni cliniche quali quelle descritte, anche con un sistema selettivo di aferesi terapeutica (36). Più di recente, Ido et al. riportano un *case report* del 2012 riguardante una donna incinta, al secondo trimestre di gravidanza, di 29 anni, ricoverata con sospetta pancreatite acuta. Al momento del ricovero, i livelli sierici degli enzimi pancreatici, del colesterolo totale e dei trigliceridi erano marcatamente elevati, suggerendo l'insorgenza di una pancreatite acuta con associata iperlipidemia. Il trattamento consisteva di emodiafiltrazione a ciclo continuo ed LDL aferesi associate a terapia insulinica. Al ventiquattresimo

mo giorno di degenza, la signora è stata sottoposta a parto cesareo, che si è concluso con la nascita di un bambino sano. In questo caso quindi, il trattamento extracorporeo integrato si è rivelato molto efficace (37). Inoltre, in considerazione dell'effetto della LDL afèresi diretto a migliorare la microcircolazione e la funzione endoteliale, una ulteriore indicazione potrebbe essere la preeclampsia anche se la documentazione attuale è molto scarsa. La preeclampsia è una patologia a carattere ipertensivo correlata alla gravidanza con conseguente sostanziale morbilità e mortalità materna e neonatale. Wang et al. hanno verificato la fattibilità del procedimento aferetico in pazienti con preeclampsia e hanno valutato i suoi potenziali effetti sul sangue placentare e sui marcatori di preeclampsia. Nove pazienti con preeclampsia sono state trattate con H.E.L.P. Il trattamento è stato da tutte ben tollerato. Otto dei nove neonati sono sopravvissuti senza reliquati durante la fase neonatale. Un bambino è morto di sepsi ad insorgenza tardiva. La H.E.L.P. ha ridotto in modo significativo i livelli circolanti di trigliceridi, di colesterolo totale e LDL, la Lp (a), il fibrinogeno, la *hs-CRP* (*high-sensitivity C-Reactive Protein*), il TNF TNF (*Tumor Necrosis Factor*), la sVCAM-1 (*soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1*), la E-selectina, la

proteina legante i polisaccaridi (LBP: *Lipopolisaccaride Binding Protein*), l'omocisteina e la viscosità plasmatica (37-39). La H.E.L.P., secondo gli Autori, ha quindi ridotto i livelli circolanti di *markers* proinfiammatori e della coagulazione materni e la viscosità del plasma, senza evidenti effetti collaterali, materni o neonatali (39,40).

## Conclusione

La Lipidoafèresi intesa come *Plasma Exchange* è indicata nelle pancreatiti acute secondarie ad ipertrigliceridemie gravi; alcune esperienze ne suggeriscono l'uso nel trattamento delle ipertrigliceridemie come prevenzione della pancreatite. Per le pazienti ipercolesterolemiche familiari omozigoti è consigliabile la programmazione della gravidanza con un adeguato *counseling* genetico; la terapia farmacologica non è appropriata. La LDL afèresi è indicata nelle pazienti eterozigoti trattate con le statine prima della gravidanza, che siano a documentato alto rischio cardiovascolare individuale e nelle pazienti eterozigoti o omozigoti già sottoposte a trattamento continuativo con tecniche aferetiche prima della gravidanza.

## Bibliografia

- Fahraeus L, Larsson Cohn U, Wallentin L. Plasma lipoproteins include high density lipoprotein subfractions during normal pregnancy *Obstetrics Gynecol* 1985;66:468.
- Potter JM, Nestel PJ. The hyperlipidemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:165-70.
- Sattar N, Clark P, Greer IA, Shepherd J, Packard CJ. Lipoprotein (a) levels in normal pregnancy and in pregnancy complicated with pre eclampsia. *Atherosclerosis* 2000;148:407-11.
- Zechner R, Desoye G, Schweditsch MO, Pfeiffer KP, Kostner GM. Fluctuations of plasma lipoprotein -a concentrations during pregnancy and postpartum. *Metabolism* 1986;35:333-6.
- Klingel R, Gohlen B, Schwarting A, Himmelsbach F, Straube R. Differential indication of lipoprotein apheresis during pregnancy. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2003;7(3):359-364.
- Graesdal A. Severe hypertriglyceridemia—an important cause of pancreatitis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2008 May 1;128(9):1053-6.
- Wierzbicki AS, Mikhailidis DP, Wray R. Drug treatment of combined hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001;1(5):327-36.
- Nies BM, Dreiss RJ. Hyperlipemic pancreatitis in pregnancy: a case report and review of the literature. *Am J Perinatol* 1990;7:166-9.
- Sivakumaran P, Tabak SW, Gregory K, Pepkowitz SH, Klapper EB. Management of familial hypertriglyceridemia during pregnancy with plasma exchange. *J Clin Apheresis* 2009;24:42-46.
- Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivencio A, Labbadia G, Mazza F, D'Alessandri G, Russi G, De Silvestro G, Marson P. Therapeutic plasma exchange in patients with severe hypertriglyceridemia: A multicenter study. *Artificial Organs* 2009;33(12):1096-1102.
- Perrone G, Critelli C. Ipertrigliceridemia grave in gravidanza. *Minerva Ginecologica* 1996;vol 48;12:573-6.
- Hameed AB, Padrini P, Goodwin TM. Unstable angina during pregnancy in two patients with premature coronary atherosclerosis and aortic stenosis in association with familial hypercholesterolemia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1152-5.
- Thompson GR. HEART UK LDL Apheresis Working Group. Recommendation for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2008;198:247-255.
- Beigel Y, Bar J, Cohen M, Hod M. Pregnancy outcome in familial homozygous hypercholesterolemic females treated with long term plasma exchange. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:603-08.
- Mora C, Teruel JL, Navarro JF. Low density lipoprotein apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2001;88:202-3.
- Dittrich E, Schmaldienst S, Langer M, Jansen M, Horl WH, Derfler K. Immunoabsorption and Plasma Exchange in Pregnancy. *Kidney Blood Press Res* 2002;25:232-9.
- Lin SY, Wang YY, Shiao SW, Lin HD, Tsai ST. Gestational pancreatitis complicating uncontrolled diabetes mellitus. *Postgraduate Med J* 1999;75:241-3.
- Teruel JL, Lasuncion MA, Navarro JF, Carrero P, Ortuno J. Pregnancy in a patient with homozygous familial hyperchole-

- sterolemia undergoing low density lipoprotein apheresis by dextran sulfate adsorption. *Metabolism* 1995;44(7):929-33.
19. Swoboda K, Derfler K, Koppensteiner R, Langer M, Pamberger P, Brehm R, Ehringer H, Druml W, Widhalm K. Extracorporeal lipid elimination for treatment of gestational hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterology* 1993;104:1527-1531.
  20. Achard JM, Westeel PF, Moriniere P, Lalan JD, de Cagny B, Fournier A. Pancreatitis related to severe acute hypertriglyceridemia during pregnancy: treatment with lipoprotein apheresis. *Intensive Care Med* 1991;17(4):236-7.
  21. Kroon AA, Swinkels DW, van Dongen PWJ, Stalenhoef AFH. Pregnancy in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia treated with long term low density lipoprotein apheresis. *Metabolism* 1994;43:1164-70.
  22. Palinski W, Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis. Maternal hypercholesterolemia, and cholesterol lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. *Faseb J* 2002;16:1348-60.
  23. Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarde R, Schwartz J, Shaz BH, Weinstein R, Wirk A, Winters JL. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice Evidence based approach from the Clinical Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010;25(3):83-177.
  24. Bildirici I, Esinler I, Deren O, Durukan T, Kabay B, Onderoglu L. Hyperlipidemic pancreatitis during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:468-70.
  25. Lennertz A, Parhofer KG, Smetleben W, Bosch T. Therapeutic plasma exchange in patients with chylomicronemia syndrome complicated by acute pancreatitis. *Ther Apher* 1999;3:227-33.
  26. Extrabajat V, Morel J, De Filippis JP, Tourne G, Jospe R, Abojer C. Hypertriglyceridemia –induced pancreatitis in pregnancy: a case report. *Am Fr Anesh Reanim* 2007;26:677-679.
  27. Niro J, Sapin V, Constatin JM, Cotte B, Lebel A, Roszyk L, Eglizot L, Tauveron I, Jacquetin B, Lémery D, Gallot D. Management of gestational hypertriglyceridemia by plasmapheresis. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35:1133-1135.
  28. Makino H, Harada-Shiba M. Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial* 2003 Aug;7(4):397-401.
  29. Schlienger JL, Brignon P, Grunenberger F. Treatment by LDL-apheresis during pregnancy. *Presse Med* 2003 Apr 5;32(13 Pt 1):603.
  30. Cashin Hemfill L, Noone M, Abbott J, Waksmanski CA, Lees R. Low density apoprotein apheresis therapy during pregnancy. *Am J Cardiol* 2000;86:1160,A10.
  31. Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Management of familial hypercholesterolemias in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011 Jun;5(3 Suppl):S38-45.
  32. Stefanutti C. The 2009 2nd Italian Consensus Conference on LDL-apheresis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010 Dec;20(10):761-2.
  33. Ertorer ME, Guvenc B, Haydardedeoglu B, Tekinturhan F. A case report of the cascade filtration system: a safe and effective method for low-density lipoprotein apheresis during pregnancy. *Ther Apher Dial* 2008 Oct;12(5):396-400.
  34. Anedda S, Mura S, Marcello C, Pintus P. HELP LDL-apheresis in two cases of familial hypercholesterolemic pregnant women. *Transfus Apher Sci* 2011 Feb;44(1):21-4.
  35. Stefanutti C, Gozzer M, Pisciotto L, D'Eufemia P, Bosco G, Morozzi C, Papadia F, Shafii M, Di Giacomo S, Bertolini S. A Three Month-Old Infant With Severe Hyperchylomicronaemia: Molecular Diagnosis And Extracorporeal Treatment. *Atherosclerosis Supplement*, 2012 (accepted for publication).
  36. Sattler AM, Bock K, Schmidt S, Maisch B, Schaefer JR. LDL-Apheresis for the treatment of hyperchylomicronemia-induced pancreatitis. *Z Kardiol.* 2003;92(Suppl 3):III64-7.
  37. Ido Y, Gushima R, Ozaki T, Maki Y, Nonaka K, Kaku E, Muro T, Naoe H, Yokomine K, Sakurai K, Sasaki Y. A case of severe acute pancreatitis with hyperlipidemia in a pregnant woman. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2012;109(7):1236-42.
  38. Stefanutti C, Vivencio A, Di Giacomo S, Mazzarella B, Ferraro P M, Abbolito S. Treatment of symptomatic hyperLp(a)lipidemia with LDL-apheresis vs. usual care. *Transfusion and Apheresis Science* 2010;42(1):21-26.
  39. Stefanutti C, Vivencio A, Di Giacomo S, Ferraro PM. Cytokines profile in serum of homozygous familial hypercholesterolemia is changed by LDL-apheresis. *Cytokine* 2011;55(2):245-250.
  40. Wang Y, Walli AK, Schulze A, Blessing F, Fraunberger P, Thaler C, Seidel D, Hasbargen U. Heparin-mediated extracorporeal low density lipoprotein precipitation as a possible therapeutic approach in preeclampsia. *Transfus Apher Sci* 2006 Oct;35(2):103-10.