

**L'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA NEL MIELOMA:
QUANDO SI CONFIGURA L'URGENZA DEL TRATTAMENTO**

Dott. Adriano Piluso
Azienda USL Toscana Centro
SOC- Nefrologia e Dialisi Pistoia
(Resp. Dott. Alessandro Capitanini)

L'Insufficienza renale (IR) è una delle più frequenti complicanze del mieloma multiplo (MM) e si associa ad un aumento della mortalità.

INCIDENZA Insufficienza renale nel MM: circa il 50% dei casi

(Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. Mayo Clin Proc 1975)

Alla prima diagnosi di MM dal 20 al 50% hanno IRA o CKD

(Kyle RA et al. Review of 1027 patients whit newy diagnosed MM. Mayo Clin Proc 2003)

Nell'1-13% dei pz con MM c'è IR grave che richiede dialisi

(Torra R. et al: Br J Haematol 1995; Alexanian R et al. Arch Intern Med 1990)

SOPRAVVIVENZA: correla con la gravità dell' IR

80% ad 1 anno con creatinina < 1.3 mg/dl

50% ad 1 anno con creatinina > 2.3 mg/dl

30% ad 1 anno in pz in dialisi cronica e 10% dopo 3 anni

(Winearls CG. Kidney Int 1995; Reule S et al.: J Am Soc Nephrol 2016).

Il MM è caratterizzato dalla proliferazione maligna di plasmacellule associata alla produzione e al rilascio di Immunoglobuline e/o di catene leggere libere (FLC)

Possiamo avere:

- Immunoglobuline intatte associate a catene leggere K o λ
- Catene leggere libere Kappa o Lambda
- Catene pesanti immunoglobuliniche

Nella maggior parte dei casi il danno renale è secondario alle catene leggere libere Kappa o Lambda.

ALTERAZIONI RENALI NEL MIELOMA MULTIPLO

- MYELOMA CAST NEPHROPATHY (CN)
("RENE DA MIELOMA") 30-50% dei casi
- MALATTIA DA DEPOSITI DI CATENE LEGGERE
(LCDD) 19-26% dei casi
- AMILOIDOSI AL 7-30% dei casi

L'insufficienza renale grave che richiede emodialisi,
nel 90% dei casi è dovuta al Myeloma Cast Nephropathy

MYELOMA CAST NEPHROPATHY (CN)

È data da depositi extracellulari e intratubulari di FLC degradate e legate alla uromodulina (proteina di Tamm-Horsfall).

La CN è presente nel 30-50% dei casi di MM

(Pasquali S et al.: Clin Nephrol 1987; Nasr SH et al.: Am J Kidney Dis 2012)

(Ying WZ e Sanders PW: Am J Pathol 2001)

Il meccanismo per cui le FLC danno IRA è dovuto principalmente a due fattori:

- Formazione di precipitati proteici endo-tubulari distali (Casts)
- Tossicità tubulare diretta

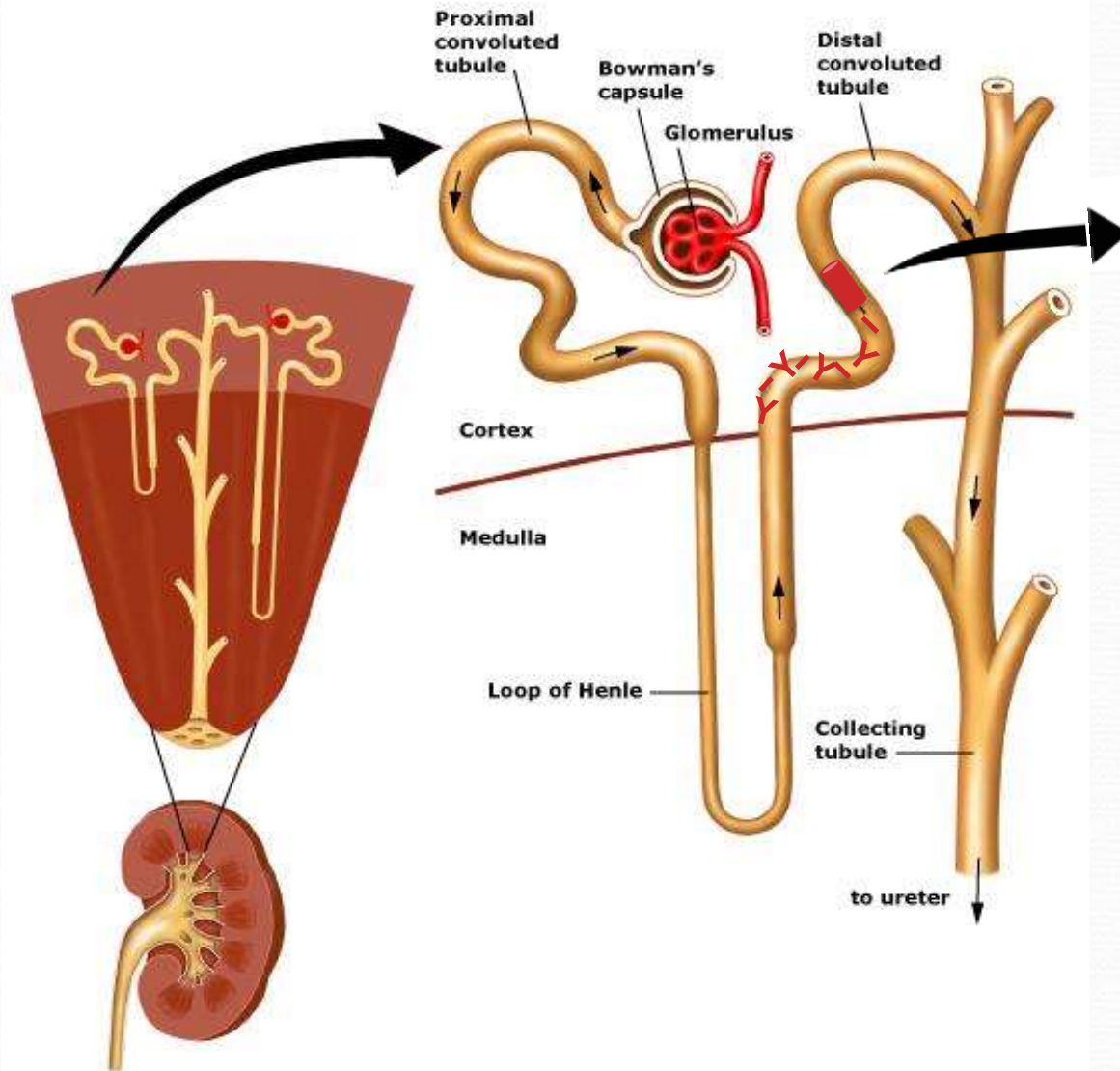
Gli aggregati proteici precipitano a livello del tubulo distale determinando una reazione infiammatoria con cellule giganti, flogosi interstiziale e fibrosi.

A seguire abbiamo ostruzione tubulare, riduzione del filtrato glomerulare (IR) e nefrite interstiziale per rottura delle cellule tubulari.

(Huang ZQ et al.: J Clin Invest 1997; Sanders PW et al.: J Clin Invest 1990)

In alcuni pazienti c'è un danno tubulare diretto dato dal riassorbimento delle FLC nelle cellule tubulari, con ridotta degradazione lisosomiale delle stesse.

Physiopathology Multiple Myeloma (cast nephropathy)



Accumulation of Free Light Chains (FLC) leads to:

Cast nephropathy

The most frequent damage **(30% - 50%)** in patients with myeloma

Presence of tubular cylinders in distal tubules

Cylinder composed by FLC and Tamm-Horsfall protein

The most frequent cause of renal failure in patients with myeloma

Fattori che favoriscono i depositi di FLC intratubulari

- Deplezione di volume circolante (Sanders PW J Lab Clin Med 1994)
- Acidosi metabolica (il basso pH urinario promuove il legame catene leggere/uromodulina)
(Huang ZQ et al.: J Clin Invest 1997)
- Diuretici dell'ansa usati nel tentativo di eliminare l'ostruzione, fanno però aumentare il sodio endoluminale che favorisce la formazione di cilindri
(Sanders PW J Clin Invest 1992)
- Ipercalcemia e l'aumento della calciuria determinano deplezione di volume e vasocostrizione renale
(Sanders PW J Lab Clin Med 1994; Smolens P et al.: J Clin Med 1987)
- Terapia con FANS che peggiorano l'IR nel 7-18% dei pz per vasocostrizione intrarenale
(Sakhuj V et al.: Ren Fail 2000; Magee C et al.: Ren Fail 1998)
- Mezzi di contrasto iodato (raramente < 1,5% dei casi)

APPROCCIO TERAPEUTICO IRA NEL MM

1. Interrompere o evitare terapie con farmaci nefrotossici:

- FANS
- ACE inibitori e Sartani

2. Correggere ipercalcemia se presente

3. Terapia idratante ev:

obiettivo ottenere una diuresi giornaliera di 3 litri salvo controindicazioni cliniche (es. insufficienza cardiaca o se è presente già IRA oligoanurica)

-Se c'è deplezione di volume (ipotensione, cute secca..) > infondere fluidi isotonici.

-Se non c'è deplezione di volume si inizia con isotonica a 150 mL/h mantenendo una produzione di urina tra 100-150 mL/h (circa 3 litri die).

Usare i diuretici solo in caso di ipervolemia

4. Iniziare schemi di chemioterapia

5. Trattamento dialitico nei pazienti con severo AKI

PERCHE'RIMUOVERE FLC NEL MM con IR

La sopravvivenza dei pazienti con MM è migliore quando essi rispondono alla chemioterapia palesando una netta riduzione dei livelli circolanti di FLC.

E'pertanto ipotizzabile che la rimozione delle FLC tossiche nell'attesa che la chemioterapia agisca sulle plasmacellule che le producono, possa costituire un valido ausilio terapeutico nella cast nephropathy tanto più efficace quanto più precocemente attuata.

Light chains removal by extracorporeal techniques in acute kidney injury due to multiple myeloma: a position statement of the Onconeurology Work Group of the Italian Society of Nephrology

P. Fabbrini¹ · K. Finkel² · M. Gallieni³ · G. Capasso⁴ · M. Cavo⁵ · A. Santoro⁶ · S. Pasquali⁷

Received: 25 May 2016 / Accepted: 16 August 2016
© Italian Society of Nephrology 2016

- ¹ Clinica Nefrologica, ASST Monza San Gerardo Hospital, University Milano-Bicocca, Osp San Gerardo, via Pergolesi 33, 20851 Milan, Monza, Italy
- ² UT Health Science Center, University of Texas, 6410 Fannin St., Ste. 606, Houston, TX 77030, USA
- ³ Department of Clinical and Biomedical Sciences, Nephrology and Dialysis Unit, San Carlo Borromeo Hospital, University of Milan, Milan, Italy
- ⁴ Chair of Nephrology, Department of Cardio-Vascular Medicine, Second University of Naples, Naples, Italy
- ⁵ Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine, Hematology/Oncology, Policlinico Sant'Orsola, Bologna, Italy
- ⁶ Nephrology, Dialysis, and Hypertension Unit, Sant'Orsola-Malpighi University Hospital, Bologna, Italy
- ⁷ U.O.C Nephrology and Dialysis, S. Maria Nuova Hospital, Reggio Emilia, Italy

CRITERI PER TRATTAMENTI EXTRACORPOREI IN MM

- 1. EVIDENZA DI IRA PROGRESSIVA**
- 2. SOSPETTO o CONFERMA BIOPTICA DI CN**
- 3. ELEGGIBILITA' PER TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO**
(La rimozione extracorporea è un supporto alla chemioterapia. Senza chemioterapia, la rimozione, con qualunque tecnica, è inefficace se non viene ridotta la produzione ed il rilascio di FLC)
- 4. FLC SIERICHE ≥ 500 mg/l**
(FLC < 500 mg/l, la diagnosi di CN deve essere attentamente riconsiderata e la sola chemioterapia dovrebbe bastare a ridurre le sFLC)

TUTTI I SUDDETTI CRITERI DEVONO ESSERE RISPETTATI

Selezione dei pazienti da trattare con dialisi per rimuovere FLC

Table 2 Patient selection criteria for extracorporeal removal of sFLC

Treatment indications

Severe acute kidney injury (AKI stage 3 [KDIGO])

Cast nephropathy (suspected or biopsy proven)

sFLC \geq 500 mg/l

Eligibility for chemotherapy with aim of remission

All conditions must be met to expect benefit from extracorporeal treatment for sFLC removal

Treatment contraindications

Histological forms other than cast nephropathy

Poor general prognosis in the short term

Conditions requiring careful evaluation for defining treatment indication

Delayed AKI diagnosis (>1 month)

Unstable cardiovascular condition

Recurrent multiple myeloma

Eligibility only for slowly acting chemotherapies

Solo nel caso di forte sospetto di Cast Nephropathy o dopo conferma bioptica, la rimozione dialitica delle FLC riduce la formazione di aggregati (casts) e previene il danno renale. Tutte le altre forme di nefropatia mediate dalle FLC non hanno indicazione alla rimozione. Altre indicazioni per la rimozione dialitica di FLC sono per quei pazienti in cui il trattamento dialitico è già indicato come l'instabilità cardiovascolare, i disturbi elettrolitici ed il sovraccarico di volume.

QUANDO INIZIARE LA DIALISI E LA DURATA

INIZIARE il trattamento dialitico nei PRIMI GIORNI, se non c'è stato recupero della funzione renale.

CONTINUARE fino a quando la chemioterapia non riduce la produzione delle FLC.

RECUPERO della funzione renale interrompere il trattamento indipendentemente dai livelli di FLC.

TEMPO DI TRATTAMENTO

La produzione di sFLC non è costante è dipende dalla attività neoplastica e dall'efficacia della chemioterapia.

La letteratura ci riporta buone risposte sia con trattamenti prolungati (dialisi di 6-8 ore per i primi 12 giorni) sia con trattamenti abituali di 4 ore tre volte alla settimana.

(Leung N et al.: Kidney Int 2008. Zannetti BA et al.: Am J Hematol 2015. Hutchinson CA Nephrol Dial Transplant 2012)

OBIETTIVO DEL TRATTAMENTO EXTRACORPOREO

L'obiettivo principale è di ridurre in maggior misura le FLC e minimizzare l'effetto rebound tra le sedute di dialisi.

Il grado di riduzione delle sFLC nei primi 21 giorni di trattamento è direttamente predittivo della ripresa della funzione renale.

Se dopo 21 giorni non c'è risposta sospendere il trattamento extracorporeo di rimozione FLC.

Se la riduzione delle FLC è significativa (almeno $>$ a 60%) ma non c'è ripresa della funzione renale passare a dialisi standard.

TRATTAMENTI EXTRACORPOREI

1. PLASMAFERESI non selettiva (PEX)
2. CPFA (Coupled plasma filtration adsorption
Plasmaferesi a cascata con resine adsorbenti)
3. HFR SUPRA
(Emodiafiltrazione con reinfusione endogena
Superior Dialysis Approach)
4. EMODIALISI CON MEMBRANE AD ALTO CUT-OFF
(Filtro HCO)
5. EMODIALISI CON FILTRI DOTATI DI MEMBRANE
ADSORBENTI (Polimetilmetacrilato PMMA)

PLASMAFERESI (PEX)

Primo tipo di terapia utilizzata.

Una revisione del 2010 non ha evidenziato benefici della PEX, indipendenti dalla chemioterapia, in termini di sopravvivenza, sospensione della dialisi e miglioramento della funzione renale (Gupta D et al.: Hemodialysis International 2010)

EMODIALISI CON FILTRI AD ALTO CUT-OFF

Associata alla chemioterapia ha dimostrato nel 68% dei casi, la riduzione sostenuta delle FLC con recupero della funzione renale senza necessità di continuare la dialisi.

(Hutchinson CA et al.: Clin J Am Soc Nephrol 2009)

Risultati positivi anche in pz con MM di nuova diagnosi o refrattario ed IRA con necessità di dialisi, sempre con la chemioterapia.

Riduzione delle FLC dopo una mediana di 13 giorni e 6 emodialisi.

Nel 74% di casi c'è indipendenza dalla dialisi.

(Heyne N et al.: Ann Hematol 2011)

EMODIALISI CON METODICA EAD-PMMA

I filtri in Polimetilmetacrilato (PMMA), hanno la caratteristica di avere una attività adsorbente oltre alla diffusiva e alla convettiva.

(Aoike I. NDT 2007)

L'adsorbimento permette di rimuovere sostanze ad alto peso molecolare ($PM > a 55 \text{ kDa}$) e quindi sono in grado di rimuovere sia le FLC K che Lambda nel pz con IRA da MM.

(Hutchinson CA et al.: J Am Soc Nephrol 2007. Cohen G et al.: NDT 2002)

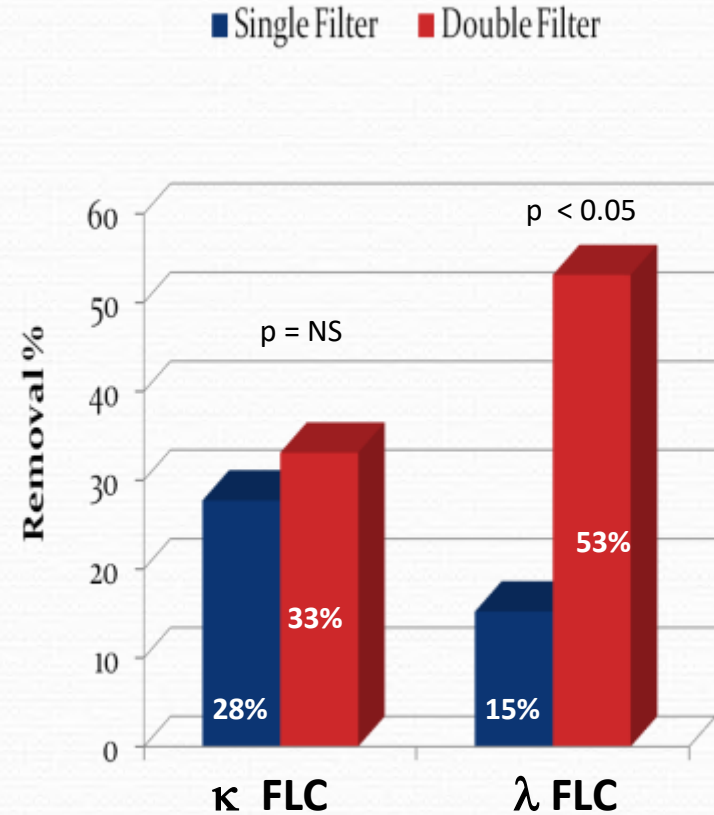
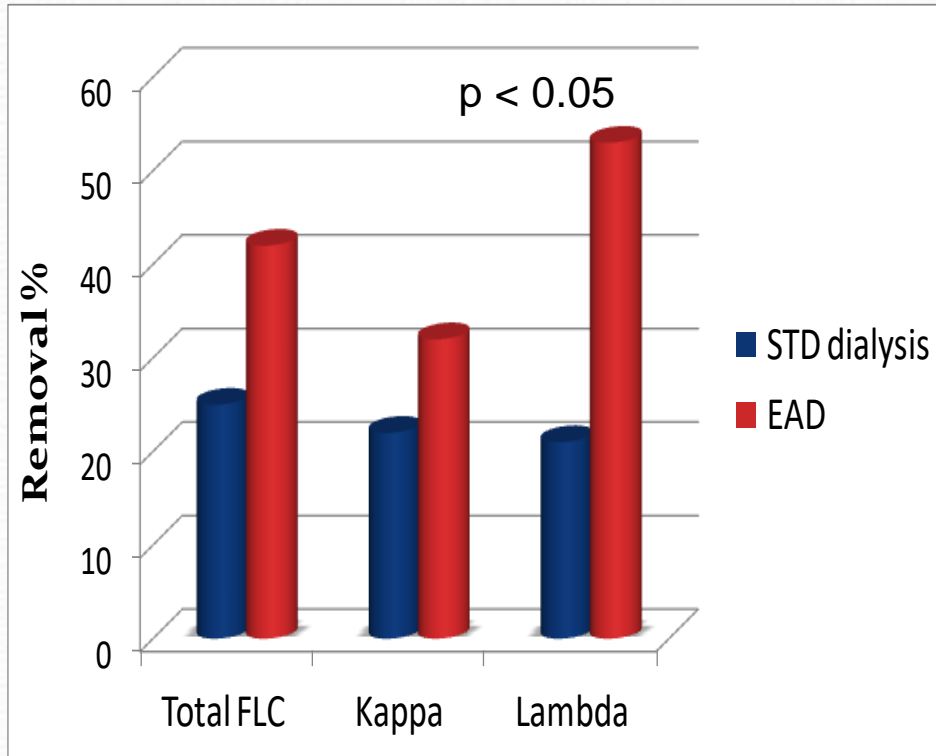
L'adsorbimento si riduce però dopo 2 ore.

La EAD (Enhanced Adsorbition Dialysis) prevede un secondo filtro in PMMA a metà dialisi aumentando la capacità totale adsorbente.

Come risultato si ha aumento significativo della rimozione delle FLC.

(Fabbrini P et al.: Blood Purif 2013. Santoro A. Blood Purof 2013)

EAD SYSTEM



Polymethylmethacrylate Membrane and Serum Free Light Chain Removal: Enhancing Adsorption Properties

P. Fabbrini^{a,c} S. Sirtori^{a,c} E. Casiraghi^{b,c} F. Pieruzzi^{a,c} S. Genovesi^{a,c}
 D. Corti^b R. Brivio^b G. Gregorini^c G. Como^d M.L. Carati^b M.R. Viganò^{a,c}
 A. Stella^{a,c}

Fabbrini et al. 2013

Adapted from Santoro A. et al,
 Blood Purification 2013; 35, Suppl. 2, 5-13

Studio di Coorte Retrospettivo Francese ha valutato dal 2007 al 2014, 17 pz con CN dialisi dipendenti trattati con chemioterapia e emodialisi con filtro PMMA.

Endpoint primario: Recupero della funzione renale, indipendenza dalla dialisi e la sopravvivenza.

Il 71% (12pz) ha recuperato la funzione renale.

La riduzione maggiore delle FLC si è avuta al 12° e al 21° giorno
I pz con riduzione delle FLC > al 50% al 21° giorno avevano anche una riduzione significativa della mortalità.

Conclusioni:

La precoce riduzione delle FLC con filtri PMMA si associa ad un alto tasso di recupero della funzione renale e della sopravvivenza.

Nephrology
Original Report: Patient-Oriented, Translational Research

Am J Nephrol 2017;46:355–363
DOI: 10.1159/000481461

Received: July 8, 2017
Accepted: September 2, 2017
Published online: October 10, 2017

Effectiveness of IHD with Adsorptive PMMA Membrane in Myeloma Cast Nephropathy: A Cohort Study

Florence Sens^{a,d} Deborah Chaintreuil^a Anne Jollivet^a
Fitsum Guebre-Egzlabher^a Philip Robinson^f Lionel Karlin^{c,g}
Frank Bridoux^h Laurent Juillard^{a,c,h,i}

Sens F. et al, AJN – Sept 2017

CONCLUSIONI 1

L'IRA è una complicanza frequente del MM, ne peggiora la prognosi e complica il trattamento terapeutico.

Il danno renale acuto, se non prontamente trattato ed in modo adeguato, progredisce verso l'uremia terminale con necessità di dialisi cronica.

Fino a poco tempo fa nei casi di MM con IR severa che necessitavano di terapia dialitica, il recupero della funzione renale e l'interruzione della dialisi, anche con i nuovi farmaci chemioterapici, avveniva solo nel 20-25% dei casi trattati.

CONCLUSIONI 2

La prognosi è notevolmente migliorata con protocolli chemioterapici abbinati alla rimozione delle FLC mediante emodialisi con membrane ad alto flusso ed elevato cut-off. Il recupero della funzione renale avviene in più del 50% dei casi trattati.

(Hutchinson CA et al.: Nephrology 2012; CJASN 2009

Cokwell P: Current opinion in nephrology and ipertension 2010

Morabito F et al.: Italian Myeloma Network GIMEMA. European journal of hematology 2010)

Risultati migliori, sia sulla rimozione delle FLC che sul recupero della funzione renale si ottengono con i filtri PMMA e la tecnica EAD.

High cut-off hemodialysis for myeloma cast nephropathy – Do we finally have an answer?

Kevin Finkel¹, Paolo Fabbrini²

(Fabbrini P. et al, J Nephrol. 2016 Dec;29(6):735-746)

JON
ISSN 2399-3693

J Onco-Nephrol 2017; 1(2): 67-70
DOI: 10.5301/jon-n.5000018

EDITORIAL

“Forse io sono un’innata ottimista ma penso che ci sia
sempre qualcosa che ci salva”
(Rita Levi Montalcini 1909-2012)

GRAZIE PER L’ATTENZIONE