

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di Ricerca in

*FISIOPATOLOGIA DELL'INSUFFICIENZA RENALE*

Ciclo XXIII°

*L'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA DA  
MIELOMA MULTIPLO: IL RUOLO DELLA  
RIMOZIONE DELLE CATENE LEGGERE  
MEDIANTE DEPURAZIONE EXTRACORPOREA  
IN ASSOCIAZIONE ALLA CHEMIOTERAPIA*

Coordinatore:  
Chiar.mo Prof. Carlo Buzio

Tutor:  
Chiar.mo Prof. Carlo Buzio

Dottorando: Dott.ssa Achiropita Bovino

## INDICE

	<b>Pagina</b>
<b>Introduzione</b>	1
- Coinvolgimento Renale in corso di Mieloma Multiplo	2
- Biologia della produzione delle catene leggere	3
- Clearance renale delle catene leggere	3
- Patogenesi dell'Insufficienza Renale	4
- Myeloma Cast Nephropathy	5
- Amiloidosi AL e Malattia da Depositi di Catene Leggere	7
- Manifestazioni cliniche e Prognosi	9
- Insufficienza Renale Acuta	9
- Proteinuria	10
- Manifestazioni cliniche extrarenali	11
- Aspetti Istologici	12
- Terapia	16
<b>Scopo dello Studio</b>	21
<b>Casistica nel nostro Centro</b>	22
<b>Pazienti e schema terapeutico</b>	23
<b>Cenni sulla modalità dialitica HFR</b>	23
<b>Caso Clinico 1</b>	25
<b>Caso Clinico 2</b>	26
<b>Caso Clinico 3</b>	27
<b>Risultati</b>	28
- <b>Correlazione tra livelli sierici di catene leggere e creatininemia</b>	29
<b>Discussione</b>	30
<b>Ringraziamenti</b>	36
<b>Bibliografia</b>	37

## INTRODUZIONE

Il Mieloma Multiplo (MM) si caratterizza per la proliferazione neoplastica di un singolo clone midollare di cellule B superiore al 10% che risultano in grado di produrre Immunoglobuline (Ig) monoclonali (proteina M) in quantità > a 3 g/dL. In circa il 50% dei casi la componente monoclonale è di tipo IgG, nel 20% IgA e nel restante 20% Micromolecolare, ossia a catene leggere  $\kappa$  o  $\lambda$ ; solo in rari casi, la componente monoclonale è di tipo IgM, IgD, IgE [1].

Dal punto di vista epidemiologico, l'incidenza di MM negli USA è di 4.3 per 100.000 abitanti; in Europa di 3-4 per 100.000 abitanti. In Italia sono riportati circa 2000 nuovi casi l'anno. E' più frequente nei soggetti anziani osservandosi un'incidenza di circa il 7.5% dopo i 70 anni, del 5% nella fascia di età compresa tra i 50 e i 70 anni, del 3% prima dei 50 anni [2,3,4].

L'interessamento renale in corso di Mieloma Multiplo è noto da oltre un secolo. Già nel 1800 infatti H. Bence-Jones e W. Macintyre [5,6] per la prima volta descrissero la presenza di componenti urinarie anomale in un paziente con dolori ossei ed edema.

Nel 1962 [7] tali componenti urinarie furono identificate con proteine costituite da Immunoglobuline anomale monoclonali.

Sin dall'esordio della malattia ematologica si può osservare una riduzione della funzione renale dal 20 al 50% dei casi. Dalle varie casistiche riportate in letteratura si deduce che circa il 50% dei pazienti con MM può presentare una creatininemia  $\geq 1.3$  mg/dL [8]; in un 20% si può osservare una compromissione funzionale grave (creatininemia  $\geq 2.0$  mg/dL) con necessità di terapia dialitica in circa il 10% dei casi [9,10]. Il coinvolgimento renale e soprattutto la necessità di terapia emodialitica sostitutiva rappresentano un fattore di rischio indipendente di mortalità [2,10,11]. Vi è infatti una correlazione tra presenza ed entità di malattia renale all'esordio clinico e sopravvivenza del paziente; le casistiche riportano una sopravvivenza ad un anno di circa l'80% per valori di creatininemia intorno a 1.5 mg/dL; la stessa si riduce invece al 50%, per valori di creatininemia > 2.3 mg/dL [8].

Anche la risposta renale alla terapia ha un significativo valore prognostico: nei

casi in cui si rende necessario trattamento sostitutivo cronico della funzione renale si osserva una riduzione della mediana di sopravvivenza a 3.5 mesi versus i 28 mesi dei pazienti che presentano completo recupero della funzione renale [9,10].

Da tali considerazioni si deduce che il Mieloma Multiplo che si manifesta con Insufficienza Renale necessita di un'attenta ed accurata diagnosi e di uno schema terapeutico il più tempestivo possibile ed adeguato, dal momento che, in circa ¼ dei pazienti precocemente nel decorso della malattia, si osservano recupero della funzione renale e mancata necessità di terapia dialitica e ciò può determinare importanti effetti benefici sulla sopravvivenza [3,10,11].

### **COINVOLGIMENTO RENALE IN CORSO DI MIELOMA MULTIPLO**

Nelle Gammopatie Monoclonali quali il *Mieloma Multiplo*, l'*Amiloidosi AL* e la *Malattia da Depositi di Catene Leggere* possono essere danneggiate tutte le strutture renali, dai glomeruli ai tubuli e all'interstizio con un'ampia varietà di quadri clinici ed isto-morfologici di presentazione non correlati tra loro [13].  
(**Tabella I**).

**TABELLA I - POLIMORFISMO DELLE LESIONI RENALI IN CORSO DI GAMMOPATIE MONOCLONALI**

Sede delle lesioni	Lesioni elementari	Quadro istologico	Quadro clinico
Glomerulo	Microtubuli	-Gn crioglobulinemica	Ematuria
	Fibrille		Proteinuria
	Depositi granulari	-Amiloidosi AL	Sindrome nefrosica
		-MIDD	Sindrome nefritica acuta Insufficienza renale
Tubulo	Depositi granulari	MIDD	Sindrome di Fanconi
	Casts intratubulari	MCN	Acidosi renale
	Cristalli intrac.	NC	Diabete insipido Insufficienza renale
Vaso	Fibrille	Amiloidosi AL	Proteinuria
	Depositi granulari	MIDD	Sindrome nefritica acuta
	Necrosi fibrinoide	Vasculite da crio	Insufficienza renale

NC= nefropatia da cristalli; MIDD= malattia da depositi di immunoglobuline monoclonali; MCN= myeloma cast nephropathy

**Tratta da:** L. B. De Sanctis et al.: *IL COINVOLGIMENTO RENALE NELLE GAMMOPATIE MONOCLONALI E NEL MIELOMA* *Giornale Italiano di Nefrologia* 2010; 27 (S50): S19-S33

Le proteine monoclonali rilasciate dal clone possono essere:

- *immunoglobuline intatte*, frequentemente associate con *catene leggere libere*  $\kappa$  o  $\lambda$ ;
- molto frequentemente *catene leggere libere*  $\kappa$  o  $\lambda$ ;
- più raramente, catene pesanti immunoglobuliniche

Nella maggior parte dei casi il danno renale è secondario alle *catene leggere libere*  $\kappa$  o  $\lambda$ . Ciò, in conseguenza della cinetica della clearance delle stesse da parte del rene per cui qualsiasi alterazione strutturale o funzionale a livello renale e/o un eccesso nella produzione delle *catene leggere* può determinare deposizione o precipitazione *in situ*.

#### Biologia della produzione delle catene leggere [13]

Sebbene tutte le cellule della linea B possano produrre *catene leggere libere*, la maggior parte viene prodotta dalle Plasmacellule. E' noto che ciascuna molecola immunoglobulinica oltre che da 2 catene pesanti, è costituita da 2 *catene leggere* identiche,  $\kappa$  o  $\lambda$ . La corretta struttura delle immunoglobuline richiede che la produzione di *catene leggere* sia > del 40% rispetto alle catene pesanti, l'eccesso di catene leggere libere viene poi rilasciato a livello sierico. La produzione dell'isotipo  $\kappa$  di immunoglobuline è circa il doppio rispetto all'isotipo  $\lambda$  tanto che a livello sierico il rapporto  $\kappa/\lambda$  è circa 1.8:1.

Tuttavia, sebbene i 2/3 della secrezione delle *catene leggere* sia di isotipo  $\kappa$ , ciò non si riflette poi nella concentrazione sierica relativa di *catene leggere* in conseguenza della maggiore differenza nella clearance renale *delle catene*  $\kappa$  e  $\lambda$  che si verifica in condizioni fisiologiche [14].

#### Clearance renale delle catene leggere [13]

Nel siero, le *catene leggere*  $\kappa$  sono presenti come monomeri, con peso molecolare di 22.5 kDa, hanno una clearance del 40% ed un'emivita di 2-4 ore. Le *catene leggere*  $\lambda$  sono dei dimeri di peso molecolare di 45 kDa, hanno una clearance del 20% ed un'emivita di 3-6 ore [15]. Nei soggetti con normale funzione renale, ne deriva un rapporto  $\kappa/\lambda$  di circa 0.58 (range 0.26-1.65) con

una mediana di concentrazione per le *catene leggere*  $\kappa$  di 7.3 mg/L (range 3.3-19.4 mg/L) e per le *catene leggere*  $\lambda$  di 12.7 mg/L (range 5.7-26.3) [14].

Grazie a tali parametri, è possibile stabilire la monoclonalità delle *catene leggere* (se il rapporto  $\kappa/\lambda$  è  $> 1.65$  la monoclonalità è per le *catene leggere*  $\kappa$ ; se  $< 0.26$  la monoclonalità è per le *catene leggere*  $\lambda$ ) e monitorare nel tempo l'andamento della malattia ematologica di base.

Il 90% delle *catene leggere* circolanti, in virtù del basso peso molecolare e della carica positiva, viene liberamente filtrato a livello glomerulare e quindi riassorbito a livello del t. prossimale dove vengono infine degradate. I processi di riassorbimento/catabolismo tubulare sono mediati da un sistema recettoriale di trasporto localizzato a livello del brush-border delle cellule tubulari. Il sistema cubulina/megalina lega le *catene leggere* che, grazie all'azione della claritina, passano all'interno della cellula tubulare e sono quindi catabolizzate da enzimi litici lisosomiali. In corso di severa Insufficienza Renale, la principale via metabolica è rappresentata dal sistema reticolo-endoteliale e l'emivita delle *catene leggere* aumenta fino a 32 ore e oltre [16,17,18].

La capacità riassorbitiva tubulare è elevata infatti, in condizioni fisiologiche, in un giorno il rene può metabolizzare dai 10 ai 30 g di *catene leggere* a fronte di una produzione giornaliera di 0.5-1 g. Di conseguenza la quota che si riscontra a livello urinario nel soggetto sano è molto bassa [18].

Quando il processo recettoriale viene saturato perché la quota di *catene leggere* è elevata, le stesse raggiungono il tubulo distale e sono quindi escrete con le urine. Inoltre la saturazione recettoriale può stimolare un eccessivo rilascio di enzimi litici lisosomiali che conducono ad un'alterazione acuta delle c. tubulari con vacuolizzazione, frammentazione e desquamazione delle stesse.

### **PATOGENESI DELL'INSUFFICIENZA RENALE**

L'eziologia dell'Insufficienza Renale in corso di MM è riconducibile principalmente ad un'overproduzione di *catene leggere nefrotossiche*.

Nel determinarne la nefrotossicità contribuiscono sia il grado di autoaggregazione delle *catene leggere* sia la ridotta degradazione lisosomiale a livello delle cellule del t. prossimale che però, non sempre, dipendono dalla

concentrazione delle *catene leggere* [19]. Infatti, pazienti con elevate concentrazioni di *catene leggere* libere possono avere una funzione renale normale, mentre un'alterazione funzionale può osservarsi anche in quei pazienti che presentano bassi livelli sierici di *catene leggere*.

L'Insufficienza Renale può essere la manifestazione clinica d'esordio, potendosi osservare ancor prima che compaiano gli altri segni e sintomi del MM [20].

Dai dati istologici derivanti da pazienti con MM e sottoposti a biopsia renale [21] si deduce che l'alterazione più frequente è rappresentata dal Myeloma Cast Nephropathy (40-63%) e si osserva nei pazienti in cui la discrasia plasmacellulare è in fase avanzata. Seguono poi la Malattia da Depositi di Catene Leggere (19-26%) e l' Amiloidosi AL (7-30%).

#### 1. Myeloma Cast Nephropathy

Si caratterizza per la presenza di depositi extracellulari ed intratubulari di *catene leggere* libere degradate e legate alla *glicoproteina di Tamm-Horsfall*.

L'esatto meccanismo attraverso cui le *catene leggere* determinano Insufficienza Renale Acuta non è completamente noto, ma sembrano essere di primaria importanza 2 fattori: - la formazione di precipitati proteici endo-tubulari distali (casts) ; - la tossicità tubulare diretta [22].

Studi sperimentali [23] suggeriscono che un fattore determinante nella formazione dei cilindri intratubulari è rappresentato dall'affinità delle *catene leggere* per la *mucoproteina di Tamm-Horsfall*, una glicoproteina anionica di 616 aminoacidi prodotta a livello del tratto ascendente spesso dell'Ansa di Henle. E' stato identificato uno specifico sito di legame per *le catene leggere* sulla *proteina di Tamm-Horsfall* che consiste in una sequenza lineare di 9 aminoacidi. Le *catene leggere* con elevata affinità di legame sembrano essere maggiormente in grado di produrre cilindri intratubulari, ma tuttavia anche *catene leggere* che presentano solo una moderata affinità per la *proteina di Tamm-Horsfall* possono determinare la formazione di cilindri intratubulari se vi è un'ipovolemia sottostante [24].

Un altro fattore che sembra contribuire all'affinità per la *proteina di Tamm-Horsfall* e predisporre alla *Cast Nephropathy* è il punto isolettico delle *catene*

*leggere* [22, 25]. In presenza di un punto isoelettrico di 5.1 (che equivale circa al pH del liquido tubulare nel nefrone distale), le *catene leggere* hanno carica positiva il che facilita l'interazione con la *proteina di Tamm-Horsfall* a carica negativa. L'alcalinizzazione urinaria dovrebbe ridurre tale affinità di legame in quanto rende le *catene leggere* meno cationiche e cambia la carica a livello di un residuo di istidina nel sito di legame della *proteina di Tamm-Horsfall* [25].

L'Insufficienza Renale Acuta che si osserva nella *Cast Nephropathy* è correlata anche ai livelli di *catene leggere* [26]; quando le *catene leggere* superano la capacità di endocitosi delle cellule del t. prossimale, passano nel t. distale dove si legano al residuo aminoacidico della *proteina di Tamm-Horsfall* con formazione dei cilindri (casts) e conseguente ostruzione tubulare, riduzione nella filtrazione glomerulare e talvolta nefrite interstiziale conseguente alla rottura delle cellule tubulari [23].

Come già accennato nel paragrafo relativo alla *clearance renale delle catene leggere* (pag.3), se presenti a concentrazioni tali da saturare il sistema recettoriale a livello del t. prossimale responsabile del loro catabolismo, si può verificare necrosi ed apoptosi cellulare [23]. A livello del t. prossimale l'endocitosi delle *catene leggere* determina infatti una reazione infiammatoria attraverso l'attivazione dell'NF- $\kappa$ B, fattore di trascrizione nucleare, con rilascio di citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-8), TNF- $\alpha$  ed MCP-1, TGF- $\beta$  e conseguente flogosi-fibrosi interstiziale [27,28].

Questo rende conto delle tipiche lesioni istologiche che si osservano alla biopsia renale: alterazioni del t. prossimale, presenza di cilindri intratubulari a livello distale, nefrite interstiziale.

Occorre infine sottolineare che importanti fattori di rischio per la *Cast Nephropathy* sono rappresentati da:

- Ipercalcemia: conseguente all'eccessiva azione riassorbitiva degli osteoclasti ed alla ridotta formazione ossea indotte dalle plasmacellule neoplastiche e mediate da alcune citochine (tra cui IL-6) attivanti gli osteoclasti. E' di comune riscontro in corso di MM, potendosi osservare in circa il 15% dei pazienti una calcemia > 11 mg/dL al momento della diagnosi. L'ipercalcemia può contribuire all'insorgenza di Insufficienza



Renale Acuta perché determina vasocostrizione, oltre a deposizione intratubulare di calcio e probabilmente anche attraverso un aumento della nefrotossicità delle *catene leggere* filtrate [29]

- condizioni di deplezione volêmica che, attraverso la riduzione del flusso a livello tubulare, possono favorire la formazione dei cilindri intratubulari [22, 30];
- diuretici dell'ansa, mediante aumento della concentrazione endoluminale di sodio che favorisce l'affinità delle *catene leggere* per la *proteina di Tamm-Horsfall* [23, 27];
- mezzi di contrasto iodati: anche se raramente (< 1.5% dei casi), in seguito a somministrazione di mezzo di contrasto nei pazienti con MM si può osservare Insufficienza Renale Acuta in considerazione della presenza di 2 fattori favorenti quali la deplezione volêmica e l'escrezione urinaria di *catene leggere* [31]
- infine, anche i FANS per i noti effetti di vasocostrizione intrarenale possono determinare ulteriore peggioramento della funzione renale nei pazienti con MM.

## 2. Amiloidosi AL e Malattia da Depositi di Catene Leggere

Sono altre due patologie, ad interessamento sistemico, che si osservano abbastanza frequentemente in corso di discrasie plasmacellulari e conseguenti alla deposizione delle *catene leggere* a livello tissutale.

L'Amiloidosi AL si osserva in circa il 30% dei pazienti con MM e si caratterizza per la deposizione extracellulare di materiale fibrillare, ben individuabile alla M. Elettronica, e positivo alla colorazione Rosso Congo (con caratteristica birifrangenza verde-mela al microscopio a luce polarizzata). Per il 75% dei casi le fibrille di amiloide derivano dalle *catene leggere*  $\lambda$  e nella restante percentuale da quelle  $\kappa$  [32].

Nella Malattia da Depositi di Catene Leggere (LCDD) i depositi tissutali sono di tipo granulare e non fibrillare, negativi alla colorazione con Rosso Congo e, nella maggior parte dei casi, sono costituiti da *catene leggere*  $\kappa$  [33].

Nel determinare la natura fibrillare o granulare dei depositi sembrano essere le

caratteristiche biochimiche delle *catene leggere* [34]; studi in vitro suggeriscono infatti che, a favorirne la natura amilodogenetica, potrebbe essere la presenza di alcuni residui aminoacidici o la carica netta delle proteine [35].

Anche la particolare affinità per le cellule mesangiali potrebbe essere riconducibile a sostituzioni di aminoacidi a livello della regione variabile delle *catene leggere*. Il mesangio svolge un ruolo chiave nelle patologie come l'Amilodosi AL e la Malattia da Depositi di Catene Leggere in cui le *catene leggere* interagiscono con uno specifico recettore localizzato sulle c. mesangiali e simile a quello tubulare. In seguito a questa interazione, si ha un'alterazione dell'omeostasi della c. mesangiale che conduce ad una cascata di eventi, coinvolgenti diversi fattori di crescita e citochine, che comportano una trasformazione fenotipica delle c. mesangiali stesse. Più in dettaglio, nella Amiloidosi AL le cellule assumono un fenotipo macrofagico da cui derivano maggiori capacità litiche e conseguente mesangiolisi; nella Malattia da Depositi di Catene Leggere la trasformazione fenotipica è in senso miofibroblastico cui ne consegue produzione ed accumulo di proteine ad azione sclerosante [36].

(Fig. 1,2)

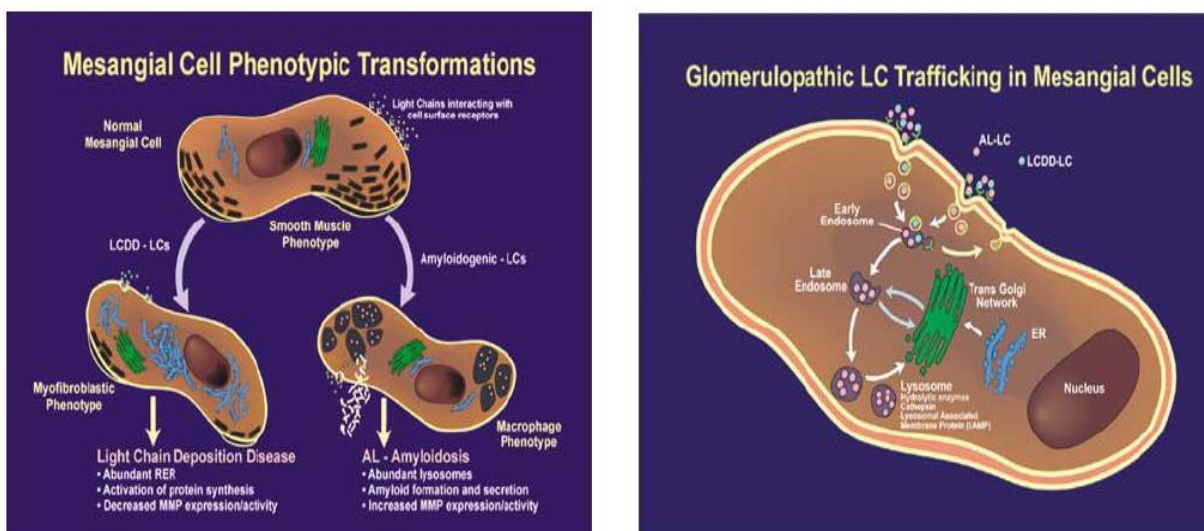


Figura 1.

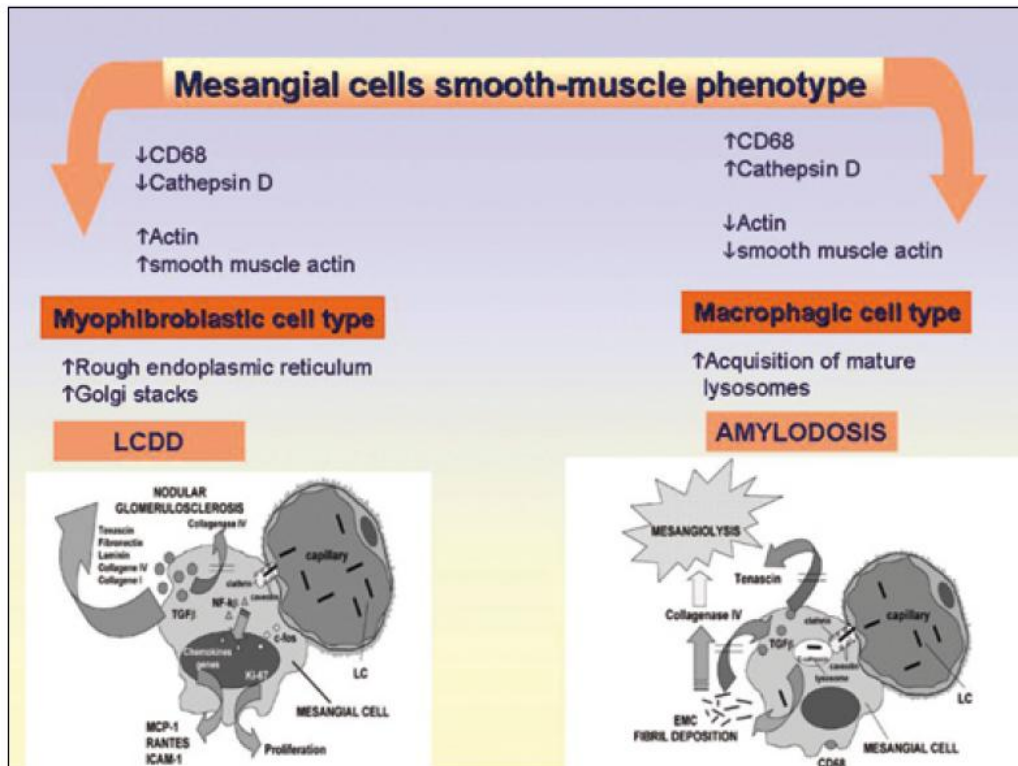


Figura 2

## MANIFESTAZIONI CLINICHE E PROGNOSI

Essendo il rene la principale sede del catabolismo delle *catene leggere*, un'alterazione funzionale renale solitamente domina il decorso clinico della malattia ematologica potendosi osservare sia Insufficienza Renale Acuta (IRA) che quadri in Insufficienza Renale Rapidamente Progressiva (IRRP) o di Insufficienza Renale Cronica (IRC) associata a proteinuria > 1 g/die.

### Insufficienza Renale Acuta

Il 15-20% dei pazienti affetti da MM presenta un quadro di Insufficienza Renale Acuta all'esordio e nel 70% di questa essa costituisce la prima manifestazione del MM con importante impatto sulla sopravvivenza del paziente [37].

La causa del danno renale è da imputare nel 90% dei casi alla presenza delle *catene leggere*, ovvero alla precipitazione a livello tubulare delle paraproteine filtrate con conseguente ostruzione e/o necrosi tubulare. E' stato riscontrato che il rischio di sviluppare un' Insufficienza Renale Acuta è tanto maggiore quanto

più probabile è la presenza di *catene leggere*; si va infatti da un'incidenza del 14% nei mielomi IgG, fino ad un'incidenza del 60% nei mielomi micromolecolari. L'IRA può manifestarsi anche in assenza di lesioni istologiche ed essere di tipo funzionale (secondaria a deplezione volemica, FANS ecc..) oppure essere infine l'espressione di una necrosi tubulare acuta.

Come già detto, fattori di rischio per l'insorgenza di IRA sono rappresentati da: infiltrazione plasmacellulare, ipercalcemia, diuretici dell'ansa, uso di FANS, condizioni di deplezione volemica, mezzi di contrasto iodati.

L'IRA è reversibile in circa il 50% dei casi; occorre inoltre nuovamente sottolineare che la persistenza di compromissione della funzione renale, rappresenta un fattore prognostico sfavorevole, determinando un significativo aumento della morbilità e mortalità dal momento che al quadro clinico del MM si sovrappone quello dell'uremia.

La sopravvivenza media dei pazienti è di circa 36 mesi, la sopravvivenza a 5 anni è 18-27% e l'insufficienza renale è la più comune causa di morte dopo le infezioni. Possono esservi infine forme di Insufficienza Renale Rapidamente Progressiva: nei pazienti con Malattia da Depositi di Catene Leggere tale quadro clinico si può osservare fin nel 60% dei casi.

### **Proteinuria**

Si può osservare fino all'80% dei casi nei pazienti con MM ed è riconducibile principalmente alla perdita urinaria di *catene leggere* anche massiva (> 10 g/die). E' inoltre possibile il riscontro di proteinuria di origine glomerulare; infatti l'Amiloidosi AL, in oltre il 50% dei casi si manifesta con sindrome nefrosica con o senza compromissione funzionale mentre per la Malattia da Depositi di Catene Leggere tale percentuale è pari al 30%.

Per quest'ultima, un aspetto da considerare è che spesso la nefropatia è misconosciuta anche perché in una percentuale non trascurabile dei casi, non si osserva una componente monoclonale sierica o urinaria; ciò rispecchia il fatto che, nel determinarne la deposizione, svolge un ruolo di primaria importanza l'affinità tissutale delle *catene leggere*, piuttosto che i livelli sierici circolanti [38]. Inoltre, come dimostrato in uno studio multicentrico del 2003 [39] su una

casistica di 63 pazienti, anche per la Malattia da Depositi di Catene Leggere importanti fattori prognostici negativi sono rappresentati dall'entità della compromissione renale all'esordio clinico e dalla necessità di terapia emodialitica cronica.

Considerando infine che lo stesso gruppo di pazienti è a rischio di presentare Amiloidosi AL e Myeloma Cast Nephropathy (20% circa) e che la Malattia da Depositi di Catene Leggere non può essere esclusa a priori in pazienti senza paraproteine, se ne deduce che solo un'attenta valutazione istologica (comprensiva di M. Ottica, Colorazione Rosso Congo, IMF con anti-sieri anti-catene  $\kappa$  e anti-catene  $\lambda$  e M. Elettronica) consente la diagnosi di Malattia da Depositi di Catene Leggere, Amiloide AL o Myeloma Cast Nephropathy, da sola o in associazione.

### **Manifestazioni Cliniche Extrarenali e Prognosi**

I segni e sintomi extrarenali dipendono dagli organi coinvolti dalla deposizione di *catene leggere*. La prognosi sia per l'Amiloidosi AL che per la Malattia da Depositi di Catene Leggere è severa: la sopravvivenza media è di 6 mesi a causa dell'insufficienza cardiaca o epatica o delle complicanze infettive

Nei pazienti affetti da Amiloidosi AL si osservano frequentemente: ipotensione ortostatica, neuropatia periferica, cardiomiopatia dilatativa, epatomegalia.

Anche per la Malattia da Depositi di Catene Leggere prevalgono il coinvolgimento cardiaco ed epatico, meno frequente è invece l'interessamento del sistema nervoso, del tratto gastrointestinale e polmonare.

La Cast Nephropathy, la Malattia da Depositi di Catene Leggere e l'Amiloidosi AL hanno una prognosi differente sia riguardo alla reversibilità dell'insufficienza renale cronica che riguardo alla sopravvivenza del paziente. Il recupero funzionale renale si osserva in meno del 50% dei pazienti con Cast Nephropathy ed in meno del 10% in quelli con Malattia da Depositi di Catene Leggere, ma la sopravvivenza mediana del paziente è di 12 mesi in presenza di Cast Nephropathy, 24 mesi in presenza di Amiloidosi e 36 mesi per la Malattia da Depositi di Catene Leggere [10].

## ASPETTI ISTOLOGICI

### 1. Myeloma Cast Nephropathy (Figura 3)

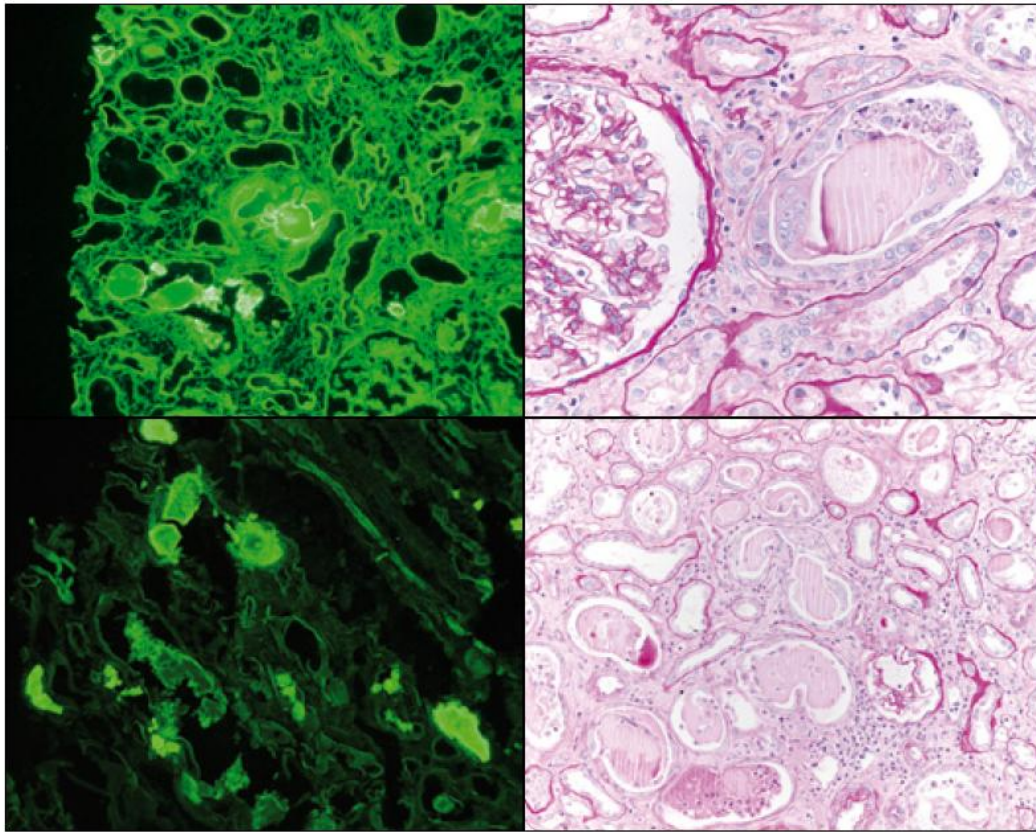
Microscopia Ottica: il quadro caratteristico che definisce il “*Rene da Mieloma*” è rappresentato dalla presenza di voluminosi cilindri intratubulari (costituiti dalle *catene leggere* e dalla *proteina di Tamm-Horsfall*) circondati da cellule giganti multinucleate. I cilindri hanno struttura lamellare e rime di frattura e sono intensamente eosinofili, PAS positivi, policromi alla tricromica.

Nella maggior parte dei casi i cilindri si rinvengono soprattutto a livello dei t. distali e nei collettori, ma talvolta possono formarsi anche nei tubuli prossimali. La progressiva apposizione di nuovo materiale determina ingrandimento dei cilindri, dilatazione del tubulo, appiattimento dell'epitelio di rivestimento e, talora rottura della membrana basale, cui fa seguito diffusione di materiale nell'interstizio e sviluppo di una reazione infiammatoria. Non solo a livello dei tubuli che contengono cilindri, ma anche in quelli che ne sono privi si possono osservare: dilatazione del lume, atrofia, appiattimento e degenerazione dell'epitelio, fenomeni di necrosi.

A livello interstiziale si può osservare un vario grado di fibrosi e la presenza di infiltrati infiammatori acuti o cronici. I glomeruli sono solitamente indenni, raramente presentano un'ipercellularità mesangiale con espansione della matrice, oppure un ispessimento/raggrinzimento ischemico della m. basale capillare.

Immunofluorescenza: mediante l'utilizzo di antisieri anti- $\kappa$  e anti- $\lambda$  si osserva una positività a livello dei cilindri tubulari; gli anticorpi marcati si dispongono solitamente alla periferia dei cilindri, che appaiono intensamente fluorescenti, lasciando negativa la porzione centrale.

Microscopia Elettronica: evidenzia il tipico aspetto frammentato dei cilindri che sembra derivare dalla presenza di cristalli proteici di diverse dimensioni. La matrice dei cilindri può apparire densa ed omogenea oppure grossolanamente fibrillare.



*Figura 3. Rene da Mieloma*

## 2. Malattia da Depositi di Catene Leggere (*Figura 4*)

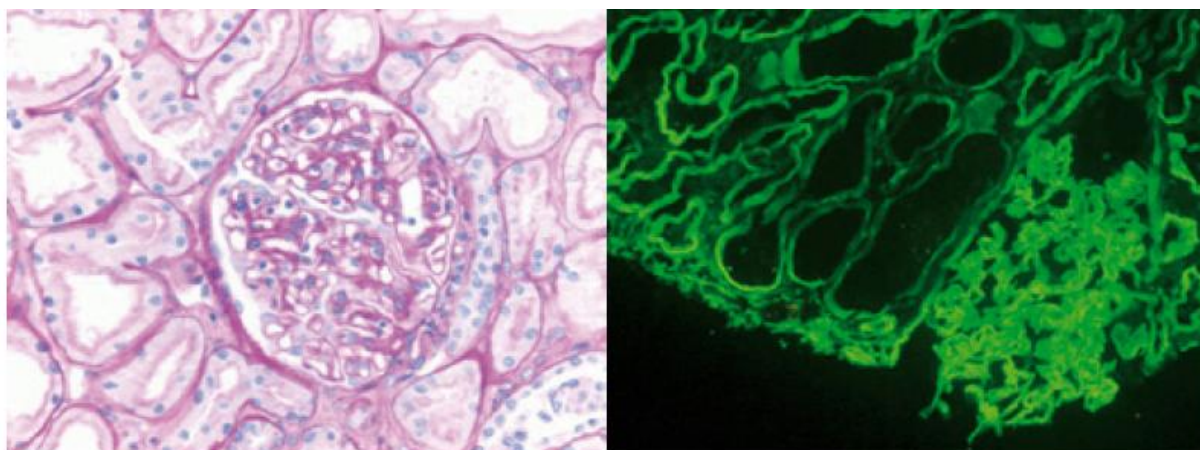
Gli aspetti morfologici alla M. Ottica spesso non sono caratteristici per cui diventano fondamentali l'immunofluorescenza e la microscopia elettronica.

Microscopia Ottica: le lesioni sono molto varie, quella più caratteristica è rappresentata dall'ispessimento delle membrane basali glomerulari e tubulari, nonché delle pareti vasali, riconducibile alla deposizione di materiale eosinofilo, PAS positivo. In circa il 50% dei casi la tipica lesione glomerulare è costituita dalla sclerosi nodulare, con noduli eosinofili, PAS positivi, negativi al Rosso Congo, con i nuclei delle cellule mesangiali spinti alla periferia e modesta dilatazione dei capillari circostanti. Si osserva anche ispessimento delle membrane basali tubulari, atrofia ed appiattimento delle cellule epiteliali. L'interstizio presenta vario grado di fibrosi, infiltrati di cellule linfoplasmacitarie ed anche a livello dei vasi di piccolo e medio calibro si possono osservare depositi PAS positivi, segni di necrosi e trombi occludenti il lume.

Immunofluorescenza: l'utilizzo di antisieri specifici anti- $\kappa$  e anti- $\lambda$  evidenzia una

fluorescenza lineare lungo le membrane basali tubulari, con un'intensità maggiore rispetto a quella che si osserva a livello dei glomeruli e dei vasi.

Microscopia Elettronica: il reperto ultrastrutturale caratteristico è rappresentato da depositi lineari elettrondensi, finemente granulari, lungo le membrane basali glomerulari e tubulari oltre che lungo le pareti vascolari.



*Figura 4. Malattia da Depositi di Catene Leggere*

### 3. Amiloidosi AL (Figura 5)

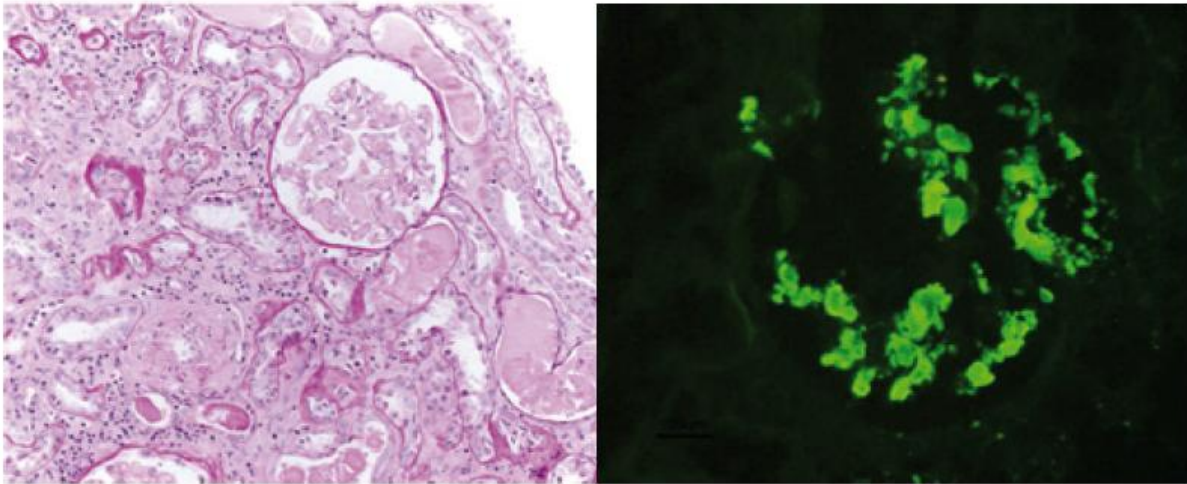
Microscopia Ottica: i depositi di amiloide possono essere osservati in tutti i distretti renali (glomeruli, tubuli, vasi ed interstizio). Alla colorazione ematossilina-eosina risultano di aspetto jalino amorfo, sono PAS positivi ma la colorazione che li caratterizza è il Rosso Congo che al M.O. conferisce ai depositi un aspetto rosa pallido, al microscopio a luce polarizzata essi assumono una tipica birifrangenza verde-mela.

Nelle fasi iniziali della malattia i depositi si osservano solo a livello mesangiale, mentre nelle fasi avanzate tutta l'architettura glomerulare è alterata osservandosi ipercellularità, assottigliamento delle pareti capillari ed obliterazione dei lumi. Anche a livello interstiziale e dei vasi di piccolo e medio calibro è frequente il riscontro di depositi di amiloide con aspetti simil-jalinosi o necrosi fibrinoide per completa occlusione dei lumi.

Immunofluorescenza: evidenzia una marcata fluorescenza di catene leggere  $\lambda$  a livello dei glomeruli e dei vasi, mentre è meno intensa, a livello interstiziale.



Microscopia Elettronica: all'esame ultrastrutturale i depositi di amiloide hanno un aspetto fibrillare con distribuzione random e con diametro di 7-12 nm. La loro distribuzione è prevalente a livello mesangiale nelle fasi iniziali, mentre successivamente compaiono nella parete dei capillari periferici dove occupano lo spazio subendoteliale o subepiteliale.



*Figura 5 Amiloidosi AL*

## TERAPIA

Nel trattamento delle nefropatie che si osservano in corso di discrasia plasmacellulare il principale obiettivo è rappresentato dalla rimozione del clone plasmacellulare anomalo mediante chemioterapia associata o meno al trapianto di midollo.

Nello stesso tempo, vanno messe in atto tutte le opportune misure sintomatiche quali la correzione della deplezione volumica e/o dell'ipercalcemia, l'alcalinizzazione, la sospensione dei FANS ecc.) volte a minimizzare tutti i fattori favorevoli all'insufficienza renale.

A tutt'oggi non vi sono specifici schemi terapeutici per le complicanze renali anche se stanno emergendo diverse segnalazioni dalla letteratura che potrebbero migliorare in modo significativo la prognosi dei pazienti.

Per quanto riguarda l'Amiloidosi AL studi sperimentali hanno dimostrato la possibilità di risoluzione dei depositi tissutali. L'utilizzo nel topo di un Ab monoclonale diretto contro un epitopo di *catena leggera* amiloidogenetica pare poter determinare la scomparsa dei depositi [40]. E' possibile inoltre che i livelli circolanti di serum amyloid protein possano essere ridotti da una molecola (CPHPC) che previene il legame della stessa e le proteine amiloidee.

Infine, sempre nel topo, la scomparsa dei depositi è stata ottenuta mediante l'utilizzo di Ab anti- serum amyloid protein che possono essere utilizzati in associazione a CPHPC [41].

Nel Myeloma Cast Nephropathy un fattore determinante nel recupero della funzione renale è rappresentato dalla precoce riduzione delle *catene leggere* circolanti [42]. Due fasi cruciali nella gestione del paziente con "*Rene da Mieloma*" sono rappresentati quindi dalla precoce diagnosi e dal trattamento tempestivo. Modelli animali dimostrano infatti che, dopo 1 mese di ostruzione tubulare da parte dei cilindri, si produce un danno irreversibile per il nefrone [43]. Ciò indica che vi è una breve finestra terapeutica rivolta alla riduzione delle *catene leggere* e facilitare il recupero della funzione renale.

Da alcuni studi riportati in letteratura sembra che il *Bortezomib*, oltre ad agire in maniera efficace nel controllare la proliferazione del clone di plasmacellule,

possa inibire in modo diretto il danno renale agendo attraverso l'*NF-κB* [44].

Infine, un approccio promettente potrebbe essere fornito dalla proteina *PACAP38 (Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polipeptide)* che oltre a sopprimere la crescita cellulare delle cellule mielomatose, sembra essere in grado di migliorare gli effetti pro-infiammatori delle *catene leggere* sulle cellule tubulari prossimali [45].

Un discorso più dettagliato meritano i trattamenti extracorporei tra cui **la plasmateresi** è stato il primo tipo di terapia depurativa utilizzata.

Già nel 1988 *Zucchelli et al.* [46] hanno dimostrato l'utilità e l'efficacia della plasmateresi in casi selezionati.

In un recente lavoro, *Leung et al.* [47] hanno preso in esame 40 pazienti con MM ed insufficienza renale sottoposti a plasmateresi. Nella casistica valutata, 28 pazienti sono stati sottoposti a biopsia renale e, in 18 di questi, la diagnosi istologica era di Cast Nephropathy.

Il trattamento si è rivelato essere efficace in termini di risposta renale (definita come riduzione del 50% della creatininemia rispetto all'esordio e non necessità di terapia emodialitica sostitutiva) in caso di:

1. conferma istologica di Myeloma Cast Nephropathy ;
2. riduzione dei livelli sierici di *catene leggere* di almeno il 50% rispetto ai valori basali.

In realtà, sono diversi gli aspetti che limitano l'utilizzo della plasmateresi:

1. la presenza di insufficienza renale acuta con deficit funzionale renale severo che richiede trattamento emodialitico per la rimozione delle tossine uremiche da effettuare in associazione alla plasmateresi;
2. la rimozione, in corso di plasmateresi, di proteine plasmatiche importanti (fattori della coagulazione, anticorpi, vitamine ecc);
3. la necessità di grandi quantità di plasma e albumina come liquido di sostituzione.

Da pochi anni sono in corso di valutazione altre tecniche di rimozione delle *catene leggere*. Risultati positivi sembrano emergere dall'associazione tra chemioterapia e **terapia emodialitica mediante l'utilizzo di filtri ad alto cut-off**. Tali filtri, già utilizzati nel trattamento extracorporeo della sepsi, sono

risultati efficaci nel ridurre i livelli circolanti di citochine pro-infiammatorie, mediante maggiore clearance di tipo diffusivo non solo in emofiltrazione continua ma anche con trattamenti intermittenti. Considerato che il peso molecolare delle *catene leggere*  $\kappa$  è uguale a quello dell'IL-6 (22.000 daltons per entrambe; 44.000 daltons è invece quello delle *catene leggere*  $\lambda$ ) si è pensato all'utilizzo degli stessi filtri per la rimozione diffusiva delle *catene leggere*. In tal modo, si ha anche il vantaggio di ottenere la depurazione dalle tossine uremiche evitando al paziente 2 trattamenti extracorporei separati.

In uno studio del 2009 [48], *Hutchinson et al.* hanno valutato la correlazione tra i livelli sierici di *catene leggere* e l'outcome clinico di 19 pazienti sottoposti a trattamento emodialitico con filtri ad alto cut-off in associazione alla chemioterapia. Tutti i pazienti avevano elevati livelli sierici di *catene leggere* ed un quadro di Myeloma Cast Nephropathy confermato istologicamente.

Lo schema dialitico era così impostato: durata di 8 ore/die per i primi 5 gg, poi 8 ore/gg alterni per altri 12 gg e quindi 6 ore/die per 3 vv/settimana.

Gli schemi chemioterapici comprendevano in caso di Mieloma di nuova diagnosi: Thalidomide, Vincristina/Doxorubicina ed alte dosi di DEXA; Doxorubicina/Bortezomib ed alte dosi di DEXA per le forme di Mieloma Refrattario.

Nel 68% dei casi (13 pazienti) si è ottenuta una riduzione sostenuta delle *catene leggere* con completo recupero della funzione renale senza necessità di terapia dialitica. Tali dati supportano l'ipotesi che, nella rimozione delle *catene leggere*, unitamente agli schemi chemioterapici, diventano importanti i trattamenti extracorporei con filtri ad alto cut-off che ne consentono una riduzione più efficace e persistente.

Risultati positivi in tal senso derivano anche da un recente studio [49] effettuato su 19 pazienti con Mieloma Multiplo di nuova diagnosi o refrattario ed Insufficienza Renale Acuta con necessità di terapia emodialitica. Oltre a schemi di trattamento chemioterapico comprendente il Bortezomib come principale agente, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad emodialisi della durata di 6 ore con filtri ad alto cut-off. La terapia combinata ha determinato una precoce riduzione delle *catene leggere* dopo una mediana di 13 giorni (range 4-48) e di

6 trattamenti emodialitici (range 3-22). Il tempo necessario per la riduzione delle *catene leggere* era più breve nei pazienti con completo recupero della funzione renale (la totale indipendenza dall'emodialisi è stata osservata nel 74 % dei casi).

Inoltre, a conferma dei dati preliminari pubblicati nel 2009 *Hutchinson et al.* hanno reclutato, in un trial prospettico multicentrico randomizzato (*EuLITE*), 90 pazienti con Cast Nephropathy, Insufficienza Renale Acuta dipendente dalla dialisi e Mieloma Multiplo di nuova diagnosi [50]. Dal punto di vista chemioterapico i farmaci utilizzati comprendono: Bortezomib, Doxorubicina e DEXA. Il trattamento emodialitico prevede l'utilizzo di filtri ad alto cut-off per la rimozione delle *catene leggere*. L'endpoint primario è rappresentato dalla mancata necessità dialitica (intesa come  $GFR > 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  2 settimane dopo l'ultimo trattamento dialitico) a 3 mesi dall'arruolamento. Come endpoints secondari sono presi in considerazione: durata dell'emodialisi, la riduzione dei livelli sierici di *catene leggere*, risposta midollare e sopravvivenza.

Dati presentati nel 2008 all'ASN da *Pasquali S. et al.* [51] fanno riferimento all'utilizzo dei filtri ad alto cut-off in emodiafiltrazione che, come noto, utilizza metodiche diffusivo-convettive di trasporto dei soluti, allo scopo di rendere il più efficace possibile la rimozione delle *catene leggere* sia  $\kappa$  che  $\lambda$ .

Infine, è in corso uno studio, in vitro e in vivo, con una tecnica aferetica di tipo adsorbitivo, la *CPFA (Coupled Filtration Plasma Adsorption)* [52].

La *CPFA* è già ben nota in campo clinico e non solo sperimentale, quale trattamento extracorporeo di supporto al complesso trattamento della sepsi, con o senza insufficienza renale. In questa metodica si associano una plasma-separazione, un trattamento aferetico di adsorbimento e un processo di emofiltrazione in post-diluizione (*figura 6*). Nel circuito si trovano infatti, in successione, un plasmafiltro (cut-off di 800 kDa) per separare il plasma dalla componente cellulare del sangue, una cartuccia contenente una resina idrofobica (stirene divinilbenzene; diametro medio dei singoli grani  $75 \mu$ , diametro dei pori 30 nm ed area di superficie  $700 \text{ gr/m}^2$ ) sulla quale viene perfuso il plasma uscito dal plasmafiltro (alla velocità di 30-40 ml/min) e, a valle,

un emofiltro nel quale rientra il plasma già trattato dalla resina, unitamente alla componente cellulare uscita dal plasmafiltro.

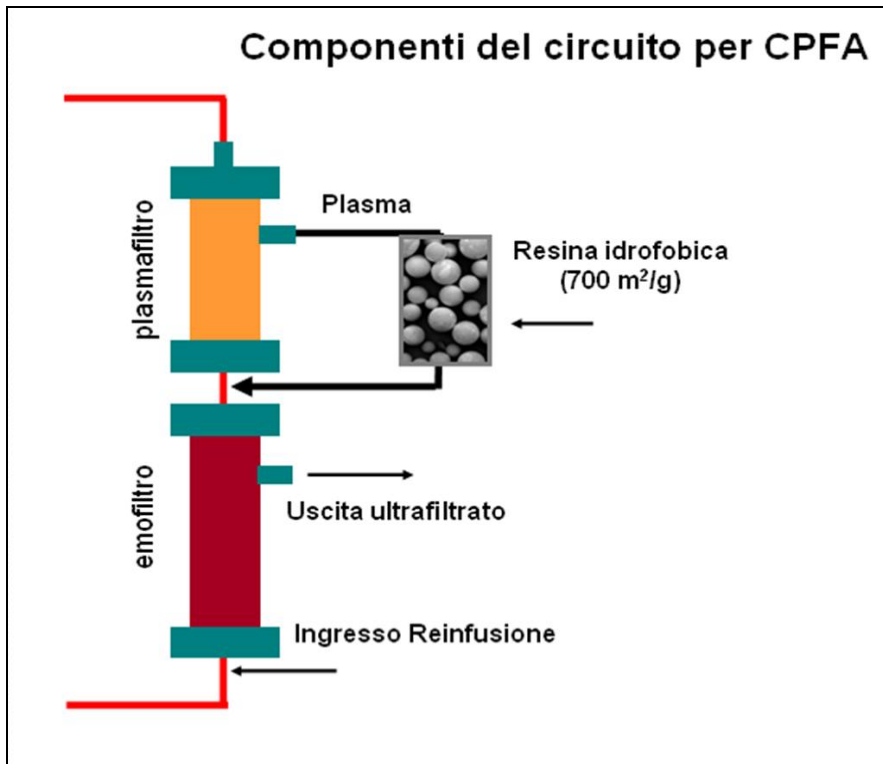


Figura 6

In CPFA, l'adsorbimento dei mediatori della sepsi da parte della resina è di tipo non selettivo in quanto vengono rimosse dalla cartuccia numerose interleuchine con diversa attività, sia pro- che anti-infiammatoria.

La stessa resina è risultata, in vitro, in grado di adsorbire le *catene leggere*  $\kappa$  e  $\lambda$ . I primi studi di cinetica clinica, eseguiti su 10 pazienti, hanno confermato che la CPFA è una tecnica efficace in termini di riduzione delle *catene leggere* circolanti [53].

In conclusione, da tali dati preliminari, pur con percentuali di rimozione delle *catene leggere* diverse a seconda delle tecniche e delle strategie utilizzate, emerge che, nel trattamento del danno acuto secondario a Discrasia Plasmacellulare, un fattore determinante è rappresentato dall'eliminazione delle *catene leggere* libere circolanti mediante tecniche extracorporee, in attesa che la chemioterapia agisca.

## SCOPO DELLO STUDIO

Nei pazienti che presentano Insufficienza Renale Acuta secondaria a Myeloma Cast Nephropathy si è cercato di:

1. Valutare l'efficacia del trattamento emodialitico con metodica HFR, mediante l'utilizzo di **filtri ad alto cut-off**, nella rimozione delle *catene leggere*;
2. Verificare l'effetto di tale rimozione sull'outcome clinico in termini di recupero della funzione renale.

## CASISTICA NEL NOSTRO CENTRO

Negli ultimi 5 anni abbiamo osservato 71 pazienti con discrasia plasmacellulare, di cui 49 (69%) sono stati sottoposti a biopsia renale. Come riportato nella Tabella II, la lesione istologica di più frequente riscontro si conferma essere il Rene da Mieloma - Myeloma Cast Nephropathy; reperti più rari sono la Malattia da Depositi di Catene Leggere e la Nefropatia da Depositi di Cristalli in accordo con i dati della letteratura [21].

Il quadro d'esordio più frequente è rappresentato dall'Insufficienza Renale Acuta che è stata osservata nel 55% dei casi, segue poi la sindrome nefrosica che complica il decorso clinico in circa 1/3 dei casi. In più della metà dei pazienti la diagnosi di discrasia plasmacellulare e nefropatia secondaria è stata posta consensualmente.

**Tabella II . Quadri istologici renali in corso di Discrasia Plasmacellulare  
(Casistica Reggio Emilia 2005-2010)**

<b>Nefropatia</b>	<b>N. Pazienti</b>
Myeloma Cast Nephropathy	26 (53%)
Amiloidosi AL	11 (22%)
MIDD	3 (6%)
Cristalli Intracellulari Tubulari	1 (0.2%)
Lesioni non correlate alla Discrasia Pasmacellulare	8 (16%)

*\*MIDD: Malattia Da Depositi di Immunoglobuline Monoclonali*



## PAZIENTI E SCHEMA TERAPEUTICO

Di seguito sono riportati 3 casi clinici di pazienti giunti alla nostra osservazione nel corso del 2011 per Insufficienza Renale Acuta (con contrazione della diuresi in un solo paziente) che è risultata essere la 1<sup>a</sup> manifestazione clinica della discrasia plasmacellulare sottostante e le cui caratteristiche orientavano verso una Cast Nephropathy; solo in uno dei 3 casi è stata effettuata la diagnosi istologica mediante agobiopsia renale.

La diagnosi della malattia ematologica era di Mieloma Micromolecolare in 2 casi, di cui uno a *catene leggere*  $\kappa$  e l'altro a *catene leggere*  $\lambda$ ; il 3° paziente presentava un Mieloma Multiplo di tipo IgG  $\kappa$ .

Per tutti e 3 i pazienti, in concomitanza all'inizio della chemioterapia (che comprendeva come principale farmaco il Bortezomib), è stato effettuato trattamento emodialitico **con filtri ad alto cut-off** (SUPRA HFR 17) per valutare l'efficacia della rimozione delle *catene leggere* oltre al trattamento dello stato uremico.

Le sedute dialitiche, della durata di 4 ore, sono state effettuate quotidianamente per i primi 8 giorni e poi a giorni alterni per un periodo variabile nei singoli pazienti.

### **Cenni sulla modalità dialitica HFR e rimozione delle catene leggere**

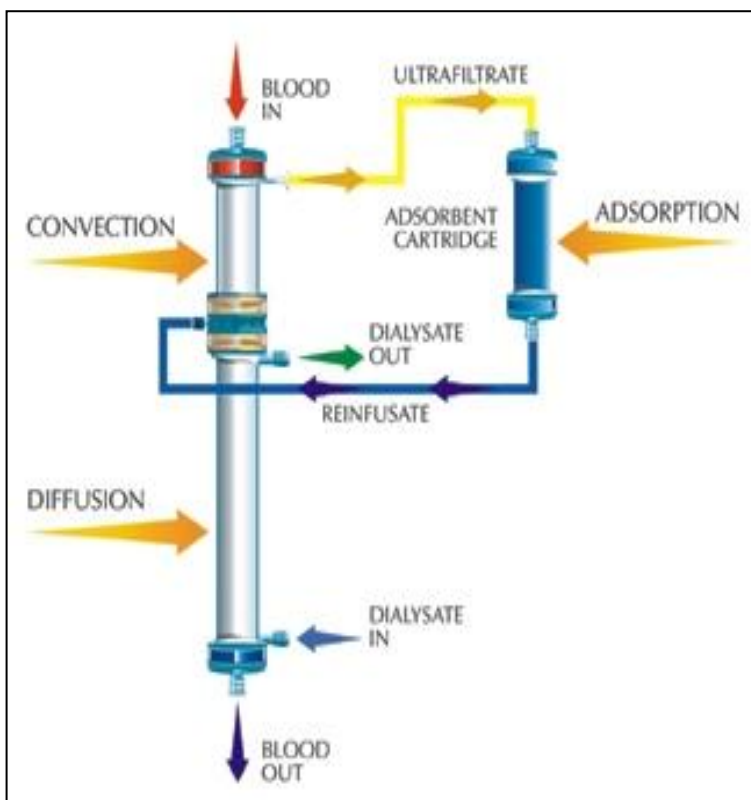
Come si evince dalla **Figura 7**, l'**HFR** è un particolare tipo di emodiafiltrazione (HDF), comprendente quindi una componente depurativa di tipo diffusivo ed una di tipo convettivo, associata alla presenza di una cartuccia adsorbente contenente 50 mL di resina stirenica idrofobica ad alta biocompatibilità, sterilizzata con calore umido.

In particolare, la **HFR** prevede l'utilizzazione, come liquido di reinfusione, dello stesso ultrafiltrato del paziente 'rigenerato' attraverso il passaggio nella cartuccia di resina stirenica idrofobica. Trattandosi di un sistema di 'produzione' di liquido di reinfusione in circuito chiuso, privo quindi di qualsiasi possibile contaminazione, permette di *by-passare* eventuali problemi legati alla non perfetta sterilità del liquido di reinfusione.

Questo, in associazione con la presenza di membrane sintetiche in polyphenylene ad alta biocompatibilità (Supra HFR) ed in assenza di acetato come stabilizzante, costituisce un valido presidio nella prevenzione della risposta infiammatoria alla dialisi.

Le membrane in polyphenylene hanno una superficie di 0.7 m<sup>2</sup>, per la sezione convettiva, e di 1.3-1.7 m<sup>2</sup> per la sezione diffusiva, un diametro dei pori di 8 nm ed una distribuzione dei pori molto regolare; il cut-off è di 43.000 Da.

Nella sezione convettiva del filtro avviene la maggior parte della rimozione delle *catene leggere* (peso molecolare catene  $\kappa$  22.000 Da, catene  $\lambda$  44.000 Da) le quali vengono poi adsorbite tramite il passaggio dell'ultrafiltrato attraverso la resina idrofobica.



**Figura 7. HFR SCHEMA**

### **Caso Clinico N. 1**

Donna di 56 anni, ricoverata per Insufficienza Renale Acuta a diuresi conservata (creatinemia 10.5 mg/dL, BUN 111 mg/dL; diuresi 1200 cc circa/die), Ipercalcemia (11.4 mg/dL), Iperuricemia (11.8 mg/dL). Proteinuria 6 g/24 ore

Anamnesi Farmacologica positiva per uso di FANS nell'ultimo mese precedente il ricovero per sintomatologia dolorosa secondaria a fratture costali riportate in seguito a caduta accidentale.

All'Ecografia: Reni di diametro bipolare > 11 cm; ecogenicità aumentata e modesta calicopielectasia dx.

Elettroforesi sierica: lieve ipogammaglobulinemia (10.1%; 0.71 g/dL) con **Componente Monoclonale in zona Gamma-Globuline** (4.5%; 0.32 g/dL)

Dosaggio Immunoglobuline: IgG 495 mg/dL, IgA 29 mg/dL, IgM 9.0 mg/dL.

Elettroforesi proteine urinarie: picco in zona gamma-globuline (91%, 0.3 g/dL), albumina 2%.

Immunofissazione sierica ed urinaria: **positiva per catene leggere monoclonali di tipo κ.**

Dosaggio catene leggere sieriche: **kappa 26.800 mg/L**, lambda 11.6 mg/L, **kappa/lambda 2310**

Mieloaspirato dalla cresta iliaca dx: **completa sostituzione midollare da parte di plasmacellule mielomatose ti tipo micromolecolare κ stadio IIIb**

Agobiopsia Renale **quadro compatibile con nefropatia tubulo-interstiziale da "Cast Nephropathy"**. *Negativa la ricerca di sostanza amiloide indagata anche con colorazione istochimica Rosso Congo. Gli esami in immunofluorescenza diretta (comprensivi anche delle catene leggere delle immunoglobuline) non hanno dimostrato la presenza di depositi di immunoglobuline e di frazioni del complemento.*

Rx Scheletro in toto: areole osteolitiche a livello della teca cranica ed omerale dx; successivamente fratture patologiche a livello dell'emitorace dx.

#### **Dal punto di vista terapeutico:**

1. Ciclo Chemioterapico con Velcade (1,3 mg/m<sup>2</sup>), Desametasone (40 mg gg 1,2-4,5-8,9-12,13), Talidomide (50 mg a gg alterni, sospesa dopo circa 2 mesi per marcata ipotensione ortostatica ed ipostenia agli arti inferiori);
2. Trattamento emodialitico mediante **filtri ad alto cut-off (SUPRA HFR 17)** della durata di 4 ore tutti i gg per i primi 8 gg, poi a gg alterni per un totale di 18 sedute.

#### **A distanza di 1 mese dalla terapia**

**Dosaggio catene leggere: kappa 191 mg/L**, lambda 5.56 mg/L, **kappa/lambda 34.35**

**Dopo 1 mese dalla sospensione del trattamento dialitico** completo recupero della funzione renale: BUN 15 mg/dL, creatininemia 1.0 mg/dL, GFR > 60 ml/min.

### **Caso Clinico N. 2**

Donna di 66 anni, ricoverata per Insufficienza Renale Acuta a diuresi conservata (creatininemia 9.1 mg/dL, BUN 83 mg/dL; diuresi 1500 cc circa/die), severa Ipercalcemia (14.8 mg/dL) ed Iperuricemia (15.5 mg/dL).

Anamnesi farmacologica positiva per uso di FANS

All'Ecografia: Reni di diametro bipolare > 11 cm; ecogenicità aumentata

Elettroforesi sierica: lieve ipogammaglobulinemia (10.5%; 0.68 g/dL) con Componente Monoclonale in zona Gamma-Globuline (10.5%; 0.68 g/dL)

Dosaggio Immunoglobuline sieriche: IgG 251 mg/dL, IgA 24 mg/dL, IgM 7.0 mg/dL.

Elettroforesi proteine urinarie: picco in zona beta e gamma-globuline (71% e 11.2 % rispettivamente), albumina 7.2%.

Immunofissazione sierica ed urinaria: **positiva per catene leggere monoclonali di tipo  $\lambda$ .**

Dosaggio catene leggere: kappa 34.7 mg/L, **lambda 14.700 mg/L, kappa/lambda 0.00**

Mieloaspirato sternale: **Mieloma micromolecolare  $\lambda$  stadio IIIb (plasmocitosi circa 50%)**

Rx scheletro in toto: non lesioni osteolitiche.

Agobiopsia renale non eseguita per l'elevata difficoltà tecnica della manovra legata al soma della paziente (Obesità grave con BMI > 40).

### **Dal punto di vista terapeutico:**

1. Ciclo Chemioterapico con Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup>), Desametasone (20 mg gg 1,2-4,5-8,9-12,13), Talidomide (50 mg a gg alterni);
2. Trattamento emodialitico mediante **filtri ad alto cut-off (SUPRA HFR 17)** della durata di 4 ore tutti i gg per i primi 8 gg, poi a gg alterni per un totale di 24 sedute.

### **A distanza di 1 mese e mezzo dalla terapia**

Dosaggio catene leggere: kappa 3.14 mg/L, **lambda 109 mg/L, kappa/lambda 0.02**

### **Dopo 1 mese dalla sospensione del trattamento dialitico**

solo parziale recupero della funzione renale: BUN 36 mg/dL, creatininemia 2.2 mg/dL, GFR 30 ml/min).

### **Caso Clinico N. 3**

Uomo di 77 anni, ricoverato per Insufficienza Renale Acuta anurica (creatininemia 10.22 mg/dL, BUN 100 mg/dL; diuresi 100 cc circa/die), Ipercalcemia (10.8 mg/dL) Iperuricemia (10 mg/dL).

All'Ecografia: rene sx nei limiti, rene dx ai limiti inferiori di norma con spessore parenchimale ridotto ed aspetto iperecogeno

Elettroforesi sierica: **Componente Monoclonale in zona Gamma-Globuline** (30.7%; 2.17 g/dL)

Dosaggio Immunoglobuline: IgG 2005 mg/dL, IgA 48 mg/dL, IgM 27 mg/dL.

Elettroforesi proteine urinarie: **picco in zona beta e gamma-globuline** (71% e 11.2 % rispettivamente, albumina 7.2%).

Immunofissazione sierica ed urinaria: **positiva per catene leggere monoclonali di tipo κ.**

Dosaggio catene leggere: **kappa 20.200 mg/L, lambda 9.8 mg/L, kappa/lambda 2061**

Mieloaspirato sternale: **Mieloma Multiplo IgGκ stadio IIIb (plasmocitosi circa 29%)**

Rx scheletro in toto: lesioni osteolitiche diffuse con fratture patologiche

Agobiopsia renale non eseguita

#### **Dal punto di vista terapeutico:**

1. Ciclo Chemioterapico con *Bortezomib* (1,3 mg/m<sup>2</sup>), *Desametasone* (20 mg gg 1,2-4,5-8,9-12,13) **sospeso precocemente per gli importante tossicità midollare**
2. Trattamento emodialitico mediante **filtri ad alto cut-off (SUPRA HFR 17)** della durata di 4 ore a gg alterni per un totale di 10 sedute.

**A distanza di 1 mese e mezzo dalla terapia**

**Dosaggio catene leggere: kappa 355 mg/L, lambda 9.53 mg/L, kappa/lambda 37.25**

**Dopo 1 mese dalla sospensione del trattamento dialitico**

**ripresa della diuresi, ma con severa compromissione della funzione renale:**

BUN 80 mg/dL, creatininemia 4.3 mg/dL, GFR 13 ml/min.

## RISULTATI

Già dopo 10 giorni dall'inizio del trattamento è stata osservata una significativa riduzione dei livelli sierici di *catene leggere* che si sono ulteriormente ridotti dopo 1 mese (**Tabella III**).

Il recupero della funzione renale, è stato completo in 1 paziente, e solo parziale negli altri 2, si è osservato dopo 30 giorni nel 1° caso e 45 giorni circa negli altri 2.

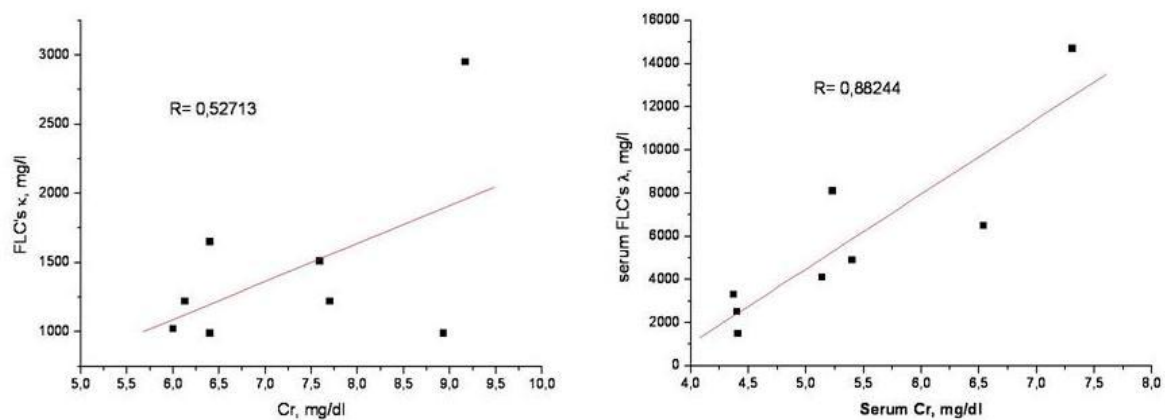
Il paziente che presentava anuria all'esordio clinico, ha successivamente avuto ripresa della diuresi, sia pure con persistenza di severa alterazione della funzione renale.

Infine, come si deduce dalla **Figura 7**, si è osservata una correlazione lineare tra livelli di *catene leggere* sieriche e valori di creatininemia: il recupero della funzione renale sembra infatti essere altamente associato con una significativa riduzione delle *catene leggere libere*.

**Tabella III. Catene Leggere sieriche e Creatininemia all'esordio clinico e dopo trattamento**

<b>ESORDIO CLINICO</b>	<b>PAZ. 1</b>	<b>PAZ. 2</b>	<b>PAZ. 3</b>
catene $\kappa$ sieriche (mg/L)	<b>26.800</b>	34.7	<b>20.200</b>
catene $\lambda$ sieriche (mg/L)	11.6	<b>14.700</b>	9.8
rapporto $\kappa/\lambda$	<b>2310</b>	<b>0.00</b>	<b>2061</b>
creatininemia (mg/dL)	<b>10.5</b>	<b>9.1</b>	<b>10.22</b>
<b>DOPO 6-10 GIORNI DI TP (media)</b>			
catene $\kappa$ sieriche (mg/L)	<b>11.550</b>		<b>8.800</b>
catene $\lambda$ sieriche (mg/L)		<b>4.200</b>	
<b>DOPO 40 GIORNI DI TP</b>			
catene $\kappa$ sieriche (mg/L)	<b>191</b>	3.14	<b>355</b>
catene $\lambda$ sieriche (mg/L)	5.56	<b>109</b>	<b>9.53</b>
rapporto $\kappa/\lambda$	<b>34.35</b>	<b>0.02</b>	<b>37.25</b>
creatininemia (mg/dL)	1.0	<b>2.2</b>	<b>4.3</b>

**Figura 7. Correlazione tra livelli sierici di catene leggere e creatininemia**



*Correlazione lineare tra catene leggere sieriche e creatininemia: il miglioramento della funzione renale sembra essere associato ad una significativa riduzione delle catene leggere*

## DISCUSSIONE

Il coinvolgimento renale in corso di Mieloma Multiplo è noto ormai da oltre un secolo. Infatti, già nel 1800 H. Bence-Jones e W. Macintyre [5,6] per la prima volta descrissero la presenza di componenti urinarie anomale in un paziente con dolori ossei ed edema. Nel 1962 [7] tali componenti urinarie furono identificate con proteine costituite da Immunoglobuline anomale monoclonali.

Sin dall'esordio della malattia ematologica si può osservare una riduzione della funzione renale dal 20 al 50% dei casi e l'insufficienza renale può essere difatti la manifestazione clinica iniziale, potendosi osservare ancor prima che compaiano gli altri segni e sintomi.

Le casistiche riportano valori di creatininemia > di 1.3 mg/dL in circa il 50% dei casi [8], nel 20% si può osservare una compromissione funzionale severa con necessità di terapia emodialitica in circa il 10% dei casi [9,10].

Il coinvolgimento renale ed il mancato recupero funzionale sono fattori di rischio indipendente di mortalità [2,10,11]. Infatti, per i pazienti che necessitano di terapia dialitica cronica la mediana di sopravvivenza è di 3.5 mesi, la stessa sale a 28 mesi qualora si abbia il completo recupero della funzione renale [9,10].

Da tali considerazioni si deduce che diventa di fondamentale importanza fare una diagnosi accurata e precoce al fine di intraprendere uno schema terapeutico il più tempestivo possibile ed adeguato.

Un altro aspetto di cui bisogna tener conto è che, in corso di gammopatie monoclonali, il danno renale è secondario alle *catene leggere libere circolanti*  $\kappa$  o  $\lambda$ , dal momento che il rene rappresenta la principale sede del loro catabolismo. Infatti, il 90% delle *catene leggere* circolanti, in virtù del basso peso molecolare e della carica positiva, viene liberamente filtrato a livello glomerulare e quindi riassorbito a livello del t. prossimale dove vengono infine degradate. I processi di riassorbimento/catabolismo tubulare sono mediati da un sistema recettoriale di trasporto localizzato a livello del brush-border delle cellule tubulari. La capacità riassorbitiva tubulare è elevata tanto che, in condizioni fisiologiche, in un giorno il rene può metabolizzare dai 10 ai 30 g di



*catene leggere* a fronte di una produzione giornaliera di 0.5-1 g. Di conseguenza la quota che si riscontra a livello urinario nel soggetto sano è molto bassa [18].

In corso di severa Insufficienza Renale, la principale via metabolica è rappresentata invece dal sistema reticolo-endoteliale e l'emivita delle *catene leggere* aumenta fino a 32 ore e oltre [16,17,18].

Inoltre, quando il processo recettoriale viene saturato perché la quota di *catene leggere* è elevata, le stesse raggiungono il tubulo distale e sono escrete con le urine. La saturazione recettoriale a livello del t. prossimale può infine stimolare un eccessivo rilascio di enzimi litici lisosomiali che conducono ad un'alterazione acuta delle c. tubulari con vacuolizzazione, frammentazione e desquamazione delle stesse. Nel determinare la nefrotossicità delle *catene leggere* contribuiscono sia il grado di autoaggregazione, sia la ridotta degradazione lisosomiale a livello delle c. del tubulo prossimale.

In corso di gammopatie monoclonali possono essere danneggiate tutte le strutture renali, dai glomeruli ai tubuli e all'interstizio con un'ampia varietà di quadri clinici ed isto-morfologici di presentazione non correlati tra loro [13].

Risulta quindi evidente che il dosaggio delle *catene leggere* e la biopsia renale sono due elementi di fondamentale importanza sia ai fini diagnostici che nel follow-up clinico.

Dai dati istologici derivanti da pazienti con Mieloma Multiplo e sottoposti a biopsia renale [23] si evince che l'alterazione più frequente è rappresentata dal Myeloma Cast Nephropathy (40-63%) e si osserva nei pazienti in cui la discrasia plasmacellulare è in fase avanzata. Seguono poi la Malattia da Depositi di Catene Leggere (19-26%) e l'Amiloidosi AL (7-30%).

La diagnosi istologica è di primaria importanza soprattutto se si tiene conto delle seguenti considerazioni:

1. nel 20% dei casi lo stesso gruppo di pazienti può presentare Amiloidosi AL in associazione al Myeloma Cast Nephropathy;
2. non molto infrequentemente la Malattia da Depositi di Catene Leggere resta non diagnosticata quando è assente la componente monoclonale sia sierica che urinaria. Come dimostrato in uno studio multicentrico del

2003 [39] su una casistica di 39 pazienti, anche per tale patologia, importanti fattori prognostici negativi sono rappresentati dall'entità della compromissione renale all'esordio clinico e dalla necessità di terapia emodialitica cronica.

Dei 3 quadri clinici suesposti, il "Rene da Mieloma" (Myeloma Cast Nephropathy) si manifesta con Insufficienza Renale Acuta e si caratterizza per la presenza di precipitati proteici endo-tubulari distali (casts) costituiti da *catene leggere* libere degradate e legate alla *mucoproteina di Tamm-Horsfall (uromodulina)*. Diversi sono i fattori favorenti la formazione di tali depositi intratubulari, quali la progressiva acidificazione del pH lungo il percorso endo-tubulare fino ai segmenti distali, la concentrazione crescente del fluido tubulare, la presenza di uromodulina libera. Inoltre, altri importanti fattori di rischio per la Cast Nephropathy sono rappresentati da: condizioni di deplezione volumica, ipercalcemia, diuretici dell'ansa, FANS, mezzi di contrasto iodati.

Malattia da Depositi di Catene Leggere e l'Amiloidosi AL sono le altre 2 patologie di frequente osservazione in corso di discrasia plasmacellulare e si caratterizzano per la deposizione tessutale delle *catene leggere*.

Nella patogenesi di entrambe le nefropatie svolge un ruolo chiave il mesangio, dal momento che le *catene leggere* interagiscono con uno specifico recettore localizzato sulle cellule mesangiali e simile a quello tubulare. L'interazione *catene leggere* - c. mesangiali determina un'alterazione dell'omeostasi cellulare con attivazione di fattori di crescita e citochine cui consegue trasformazione fenotipica delle cellule mesangiali stesse, che è di tipo miofibroblastico nella Malattia da Depositi di Catene Leggere con produzione ed accumulo di proteine ad azione sclerosante e, di tipo macrofagico ad azione litica nell'Amiloidosi AL da cui ne deriva mesangiolisi [36].

Entrambe si possono manifestare con proteinuria in range nefrosico associata o meno a compromissione della funzione renale; inoltre, fin nel 60% dei casi di Malattia da Depositi di Catene Leggere, si possono osservare forme rapidamente evolutive verso l'uremia terminale.

La Cast Nephropathy, la Malattia da Depositi di Catene Leggere e l'Amiloidosi AL hanno una prognosi differente sia riguardo alla reversibilità dell'insufficienza

renale cronica che riguardo alla sopravvivenza del paziente.

Il recupero della funzione renale si osserva in meno del 50% dei pazienti con *Cast Nephropathy* ed in meno del 10% in quelli con Malattia da Depositi di Catene Leggere, ma la sopravvivenza mediana del paziente è di 12 mesi in presenza di *Cast Nephropathy*, 24 mesi in presenza di Amiloidosi e 36 mesi per la Malattia da Depositi di Catene Leggere [10].

Per quanto riguarda il trattamento delle complicanze renali, ancora oggi non si dispone di specifici schemi terapeutici, anche se dalla letteratura emergono diverse segnalazioni che sembrano promettenti nel miglioramento della prognosi dei pazienti.

In particolare, nel recupero della funzione renale in pazienti con ***Myeloma Cast Nephropathy***, un fattore determinante è rappresentato dalla precoce riduzione delle *catene leggere* circolanti [42]. Modelli animali dimostrano infatti che, dopo 1 mese di ostruzione tubulare da parte dei cilindri, si produce un danno irreversibile per il nefrone [43].

Nell'ambito delle metodiche depurative extracorporee per la rimozione delle *catene leggere*, **la plasmferesi** è stato il primo tipo di terapia utilizzata e che è risultata essere efficace in casi selezionati [46].

In un recente lavoro, *Leung et al.* [47] hanno preso in esame 40 pazienti con MM ed insufficienza renale sottoposti a plasmferesi. Nella casistica valutata, 28 pazienti sono stati sottoposti a biopsia renale e, in 18 di questi, la diagnosi istologica era di *Cast Nephropathy*.

Il trattamento si è rivelato essere efficace in termini di risposta renale (definita come riduzione del 50% della creatininemia rispetto all'esordio e non necessità di terapia emodialitica sostitutiva) in caso di:

1. conferma istologica di *Myeloma Cast Nephropathy* ;
2. riduzione dei livelli sierici di *catene leggere* di almeno il 50% rispetto ai valori basali.

In realtà, sono diversi gli aspetti che limitano l'utilizzo della plasmferesi, tra cui: la rimozione di proteine plasmatiche importanti, la necessità di grandi quantità di plasma e di albumina come liquido di sostituzione ed inoltre, la concomitante presenza di Insufficienza Renale Acuta severa che spesso richiede terapia

emodialitica sostitutiva.

Negli ultimi anni sono in atto diversi studi allo scopo di valutare l'efficacia della **terapia emodialitica mediante filtri ad alto cut-off** (peraltro già utilizzati nel trattamento extracorporeo della sepsi), per il trattamento dei pazienti con insufficienza renale e mieloma multiplo. Considerato infatti che il peso molecolare delle *catene leggere*  $\kappa$  è uguale a quello dell'IL-6 e cioè pari a 22 kDa, si è pensato all'utilizzo degli stessi filtri per la rimozione diffusiva delle *catene leggere*.

In uno studio del 2009 [48], *Hutchinson et al.* hanno valutato la correlazione tra i livelli sierici di *catene leggere* e l'outcome clinico di 19 pazienti sottoposti a trattamento emodialitico con filtri ad alto cut-off in associazione alla chemioterapia. Tutti i pazienti avevano elevati livelli sierici di *catene leggere* ed un quadro di Myeloma Cast Nephropathy confermato istologicamente.

Nel 68% dei casi si è ottenuta una riduzione sostenuta delle *catene leggere* con completo recupero della funzione renale senza necessità di terapia dialitica.

A conferma di tali dati è tuttora in corso un trial multicentrico randomizzato su 90 pazienti che ha come endpoint primario la sospensione della terapia dialitica [50].

Infine, dati presentati nel 2008 all'ASN da *Pasquali S. et al.* [51] fanno riferimento **all'utilizzo dei filtri ad alto cut-off in emodiafiltrazione** che, come noto, utilizza metodiche diffusivo-convettive di trasporto dei soluti, allo scopo di rendere più efficace la rimozione delle *catene leggere*.

In tal senso, i risultati ottenuti sui nostri 3 pazienti trattati con **HFR** (in associazione alla chemioterapia) dimostrano che l'inizio tempestivo del trattamento dialitico consente una rapida e sostenuta rimozione delle *catene leggere* che può essere quantificata in circa il 70% della componente intravascolare per ogni seduta. Pur verificandosi, come noto, un rebound post-trattamento legato al riequilibrio extra-intravascolare delle catene leggere, nei casi presi in esame abbiamo osservato una riduzione significativa dei livelli sierici di *catene leggere* già dopo 6-10 giorni dall'inizio del trattamento. Tale drastico e precoce abbattimento delle *catene leggere* circolanti è verosimilmente riconducibile alla rimozione mediante i trattamenti extracorporei

effettuati, piuttosto che alla chemioterapia il cui effetto è stimato occorrere dopo circa 1 mese.

La precoce rimozione delle *catene leggere* sembra riflettersi in maniera positiva sull'outcome renale, osservandosi un recupero della funzione renale tale da poter sospendere il trattamento emodialitico.

In uno dei nostri 3 pazienti abbiamo infatti osservato un completo recupero funzionale a 30 giorni dal trattamento, mentre negli altri 2 casi è residua una moderata compromissione funzionale.

Comunque, al fine di valutare sia l'outcome renale che la sopravvivenza dei pazienti trattati, si rendono necessari un follow-up nel lungo periodo ed una casistica più numerosa.

### **Ringraziamenti**

*Il più sincero ringraziamento va alla Dr.ssa Sonia Pasquali, che è stata il mio principale riferimento durante la stesura di questa tesi.*

*Credo inoltre di potermi ritenere particolarmente fortunata di far parte della sua Unità Operativa. I due anni appena trascorsi sono stati infatti fondamentali per la mia crescita professionale e non solo, dal momento che, ogni giorno sa essere, per me, guida ineccepibile nel difficile percorso dell'essere medico.*

## BIBLIOGRAFIA

1. B. Wirk: *Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency*. Bone Marrow Transplantation 46: 771-783; 2011.
2. Haubitz M, Peest D.: *Myeloma- new approaches to combined nephrological-haematological management*. NDT 21: 582-590; 2006.
3. Tsakiris DJ, Stel VS, Finne P, et al: *Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease*. An ERA-EDTA Registry Study. NDT 25: 1200-1206; 2010.
4. Abbott KC, Agodoa LY: *Multiple myeloma and light-chain associated nephropathy at end-stage renal disease in the United States: Patient characteristics and survival*: Clin Nephrol 56: 207-210; 2001.
5. Macintyre W.: *Case of mollities and fragilitas ossium, accompanied with urine strongly charged with animal matter*. Med Chir Trans Lon 33: 211-232; 1850.
6. Bence-Jones H. : *Chemical Pathology* Lancet 2: 88-92; 1847.
7. Edelman GM, Gally JA: *The nature of Bence-Jones proteins. Chemical similarities to polypeptide chains of myeloma globulins and normal gamma-globulins*. J. Exp Med 116: 207-227; 1962.
8. Winearls CG: *Acute myeloma kidney*. Kidney Int. 48: 1347-1361; 1995.
9. Bladè J, Fernández-Llama P, Bosch F et al: *Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution*. Arch Intern Med. 158: 1889-1893; 1998.
10. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E: *Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on prognosis*. Eur J Haematol. 65: 175-181; 2000.
11. Haynes RJ, Read S, Collins GP Darby SC, Winearls CG: *Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: a 20 year experience from a single centre*. NDT 25: 419-426; 2010.

12. Kleber M, Ihorst G, Deschler B, Jakob C, et al: *Detection of renal impairment as one specific comorbidity factor in multiple myeloma; a multicenter study in 198 consecutive patient.* Eur J Haematol. 83: 519-527; 2009.
13. Hutchinson CA, Basnayake K, Cockwell P: *Serum free light chain assessment in monoclonal gammopathy and kidney disease.* Nature Reviews, Nephrology 5: 621-627; 2009.
14. Katzmann JA et al: *Serum reference intervals and diagnostic ranges for free  $\kappa$  and free  $\lambda$  immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains.* Clin Chem 48: 1437-1444; 2002.
15. Miettinen TA, Kekki M: *Effect of impaired hepatic and renal function on Bence Jones protein catabolism in human subjects.* Clin Chim Acta 18: 396-407; 1967.
16. Klassen RB, Allen PL, Batuman VK, Hammond TG: *Light chains are a ligand for megalin.* J Appl Physiol. 98: 257-263; 2005.
17. Batuman V et al: *Myeloma light chain are ligands for cubilin (gp280)* Am J Physiol. Renal Physiol. 275: F246-F254; 1998.
18. Hutchinson CA, et al.: *Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with type II diabetes: an early marker of diabetic kidney disease?* Expert Opin. Ther. Targets 12: 667-676; 2008.
19. Woodruff R, Sweet B: *Multiple myeloma and massive Bence Jones proteinuria and preservation of renal function.* Aust NZ J Med 7: 60-62; 1977.
20. Blade J, Rosinol L: *Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma.* Best Pract Res Clin Haematol 18: 635-652; 2005.
21. Montseny JJ, Kleinknecht D et al : *Longterm outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies.* NDT 13: 1438-1455; 1998
22. Sanders PW: *Pathogenesis and treatment of myeloma kidney.* J Lab Clin Med 124: 484-488; 1994.
23. Huang ZQ, Sanders PW: *Localization of a single binding site for*



- immunoglobulin light chains on human Tamm-Horsfall glycoprotein. J Clin Invest. 99 (4): 732-736; 1997*
24. Ying WZ, Sanders PW: *Mapping the binding domain of immunoglobulin light chains for Tamm-Horsfall protein. Am. J. Pathol. 158: 1859-1866; 2001.*
  25. Holland MD, Galla JH, Sanders PW, Luke RG: *Effect of urinary pH and diatrizoate on Bence Jones protein nephrotoxicity in the rat. Kidney Int. 27: 46-50; 1985.*
  26. Basnayake K, Cheung CK et al.: *Differential progression of renal scarring and determinants of late renal recovery in sustained dialysis dependent acute kidney injury secondary to myeloma kidney. J. Clin Patol. 63: 884-887; 2010.*
  27. Sengul S, Zwizinski C, Batuman V: *Role of MAPK pathways in light chain induced cytokine production in human proximal tubule cells. Am J Physiol. Renal Physiol. 284: F1245-F1254; 2003.*
  28. Sengul S, Zwizinski C, Simon EE, et al. *Endocytosis of light chains induces cytokine through activation of NF-kappaB in human proximal tubule cells. Kidney Int. 62: 1977-1988; 2002.*
  29. Smolens P, Barnes JL, Kriesberg R: *Hypercalcemia can potentiate the nephrotoxicity of Bence-Jones proteins. J Lab Clin Med 110: 460-465; 1987.*
  30. Sanders PW, Booker BB: *Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. J Clin Invest; 89: 630-639; 1992.*
  31. McCarthy CS, Becker JA: *Multiple myeloma and contrast media. Radiology 183: 519-521 ; 1992.*
  32. Zhou P, Comenzo RL, Olshen AB, et al. *CD32B is highly expressed on clonal plasma cells from patients with systemic light-chain amyloidosis and provides a target for monoclonal antibody-based therapy. Blood; 111: 3403. 2008*
  33. Pérez-Suárez G, Raya JM, Alvarez A, et al. : *Progressive renal failure as the first manifestation of monoclonal light-chain deposition disease with rapid multiple organ involvement. Clin Nephrol; 71: 314. 2009*

34. Bellotti V, Merlini G, Bucciarelli E, et al.: *Relevance of class, molecular weight and isoelectric point in predicting human light chain amyloidogenicity*. Br J Haematol; 74:65; 1990
35. Myatt EA, Westholm FA, Weiss DT et al: *Pathogenic potential of human immunoglobulin light chains: relationship of in vitro aggregation to in vivo organ deposition*. Proc Natl Acad Sci USA 91: 3034-3038; 1994
36. Keeling J, Teng J, Herrera GA: *AL-amyloidosis and light-chain deposition disease light chains induce divergent phenotypic transformations of human mesangial cells*. Lab Invest; 84:1322; 2004
37. Kyle RA, Getz MA et al: *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Mayo Clinic Proc 78:21-33; 2003
38. Ganeval D, et al: *Light-chain deposition disease: its relation with AL-type amyloidosis*. Kidney Int. 26: 1-9; 1984
39. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Pasquali S et al. *Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors*. Am J Kidney Dis 42:1154-1163; 2003
40. Hrnjic R, Wall J et al: *Antibody-mediated resolution of light chain-associated amyloid deposit*. Am J Pathol 157: 1239-1246; 2000
41. Bodin K, Ellmerich S, et al. : *Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits*. Nature 468: 93-97; 2010
42. Basnayake K, Stringer SJ, Hutchinson CA et al: *The biology of immunoglobulin free light chain and kidney injury*. Kidney Int 79: 1289-1301; 2011
43. Tanner GA, Evan AP: *Glomerular and proximal tubular morphology after single nephron obstruction*. Kidney Int 36: 1050-1060; 1989.
44. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, et al: *Reversibility of renal impairment in patients with multiple myeloma treated with bortezomib-based regimen : Identification of predictive factors*. Clin Lymphoma Myeloma 9: 302-306; 2009
45. Amura A, Li M, Batuman V: *Potential protective action of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP38) on in vitro and in vivo models of myeloma kidney injury*. Blood 107: 661-668; 2006

46. Leung N, MA Gertz et al: *Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains*. Kidney Int. 73: 1282-1288; 2008
47. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L et al: *Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma*. Kidney Int 33: 1175-1180; 1988
48. Hutchinson CA, Bradwell AR, Cook M et al: *Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis*. Clin J Am Soc Nephrol 4: 745-754; 2009
49. Heyne N, Denecke B et al: *Extracorporeal light chain elimination: high cut-off (HCO) hemodialysis parallel to chemotherapy allows for a high proportion of renal recovery in multiple myeloma patients with dialysis-dependent acute kidney injury*. Ann Hematol ; Accepted Nov 2011
50. Hutchinson CA , Cook M et al: *European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EuLITE): a randomized control trial* . Trias 2008: 9: 55-59
51. Pasquali S. Mancini E, Santoro A et al: *Removal of free circulating light chains by a high cut-off membrane: different dialysis strategies*. Abstract ASN 2008, Annual Meeting, Philadelphia
52. Mancini E, Sestigiani E, Gissara Z et al: *Light chain removal by means of adsorption in the extracorporeal treatment of myeloma-induced cast nephropathy*, Abstract XLVIII ERA-EDTA Congress 2011, Praga.