

Enhanced Adsorption Dialysis in un paziente con Insufficienza Renale Acuta da mieloma micromolecolare

Maria D'Amico, Luigi Campo, Gaspare Giorlando, Francesca Incalcaterra, Francesco Paolo Sieli, Vito Barraco

UOC Nefrologia e Dialisi, P.O. S. Antonio Abate, Trapani

Corrispondenza a:
Dott.ssa Maria D'Amico
via S. Martorana 22, 91100 Trapani
cell: 3476799039 Fax: 0923 8094000
e-mail: mariucciadamico@hotmail.it



Maria D'Amico

ABSTRACT

L'insufficienza renale è una delle cause principali di morbilità e mortalità nei pazienti con mieloma multiplo. Circa il 10% dei pazienti cui viene diagnosticato il mieloma multiplo necessita di trattamento dialitico per l'insorgenza di Insufficienza Renale Acuta (IRA) causata dall'accumulo di catene monoclonali libere leggere (FLCs) sia Kappa che Lambda. Per aumentarne la rimozione occorre emodializzare con dializzatori protein-leaking. La serie di filtri in Polimetilmetacrilato (PMMA BK-F) è risultata particolarmente idonea ad adsorbire le FLCs. L'adsorbimento ha la sua massima efficacia nelle prime ore del trattamento dialitico, mentre è quasi assente nella seconda parte della dialisi quando la membrana è satura. La Enhanced Adsorption Dialysis (EAD) attraverso l'utilizzo di un secondo filtro, PMMA BK-F, e di una seconda linea ematica raddoppia la capacità adsorbitiva. Descriviamo il caso di un paziente di 70 anni che viene alla nostra osservazione per IRA in fase anurica. L'immunofissazione sierica positiva per catene k e la presenza all'Rx di lesioni osteolitiche al bacino, alla colonna vertebrale e alla teca cranica ha posto il sospetto di mieloma micromolecolare, per cui il paziente è stato sottoposto a trattamento dialitico in EAD con riduzione del 33% delle catene k, successiva ripresa della diuresi e parziale miglioramento dei parametri di funzione renale.

PAROLE CHIAVE: Mieloma micromolecolare, Catene libere leggere, Enhanced Adsorption dialysis

ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) is one of the main causes of morbidity and mortality in patients with multiple myeloma. Approximately ten per cent of patients with diagnosis of multiple myeloma is in need of dialysis owing to AKI from accumulation of monoclonal free light chains (FLC) both K and lambda.

In order to increase their removal haemodialysis with protein-leaking dialyzers is necessary.

It is clear that the series of filters with Polymethylmethacrylate (PMMA BK-F) is particularly able to absorb the FLC.

The absorption has the greatest efficacy in the first hours of the dialysis, whereas it is almost lacking in the second part of dialysis, when the membrane is saturated.

The Enhanced adsorption dialysis (EAD), through the use of a second dialyzer, PMMA BK-F and of a second haematic line, doubles the absorption capacity.

We describe the case of a 70 years old patient, that comes to our examination owing to AKI in anuria. The positive serum immunofixation through K chains and osteological lesions, marked by RX, at the backbone and at the braincase, arouse suspicions of micromolecular myeloma, so the patient underwent dialytic treatment in EAD with halving of FLC lambda values and a 33 per cent decrease, following recovery of diuresis and partial betterment of renal function parameters.

KEYWORDS: Micromolecular Myeloma, free light chains, Enhanced Adsorption dialysis

INTRODUZIONE

Il Mieloma Multiplo è una discrasia plasmacellulare che rappresenta circa il 10% di tutte le neoplasie ematologiche. Il mieloma micromolecolare è una variante di mieloma in cui le plasmacellule producono in eccesso solo una parte delle immunoglobuline, le catene leggere (FLCs). Il 50% dei pazienti con mieloma presenta all'esordio insufficienza renale, che nel 10% dei casi richiede trattamento emodialitico (1–2–3).

La complicanza più frequentemente riscontrata è la cast nephropathy dovuta alla deposizione di FLCs circolanti nei tubuli renali (4–5–6). Tale evento è una diretta conseguenza dell'alta concentrazione plasmatica ed urinaria di FLCs prodotte dal clone plasmacellulare neoplastico; è quindi evidente che un precoce trattamento chemioterapico sia il gold standard per ridurre la produzione delle FLCs e ottenere contemporaneamente il recupero della funzione renale.

Le tecniche di plasma-afesi sono risultate inefficaci nel ridurre i livelli ematici di FLC la cui rimozione può essere incrementata attraverso trattamento dialitico con dializzatori protein-leaking.

La serie di filtri in PMMA BK-F è risultata essere particolarmente idonea ad adsorbire le FLCs. L'adsorbimento ha la sua massima efficacia nelle prime ore del trattamento dialitico, mentre è quasi assente nella seconda parte della dialisi quando la membrana è satura. La Enhanced Adsorption Dialysis (EAD) attraverso l'utilizzo di un secondo dializzatore, PMMA BK-F, raddoppia la capacità adsorbitiva. Il risultato è un aumento significativo delle rimozioni delle FLCs, con una metodica in bicarbonato dialisi semplice, sicura ed economica.

CASO CLINICO

Si tratta di un paziente di anni 70 che veniva alla nostra osservazione per un quadro di IRA in fase oligo-anurica. Dall'Anamnesi patologica remota si evinceva che il paziente aveva storia di ipertrofia prostatica con valori di PSA elevati per cui aveva effettuato biopsia con esito negativo. Dalla raccolta dell'anamnesi patologica prossima si evidenziava un decremento ponderale di circa 10 Kg negli ultimi tre mesi, associato a dolori ossei localizzati al dorso ed al torace.

Il paziente si recava al pronto soccorso per riferita contrazione della diuresi nelle ultime 48 ore associata a nausea e vomito. Agli esami di laboratorio effettuati all'ingresso in Ospedale, si riscontravano i seguenti valori: Azotemia 260 mg/dl, Creatinina 17, 6 mg/dl, Potassio 5, 4 mEq/l, Sodio 143 mEq/l. All'emocromo vi era una severa anemia (Hb 7, 5 gr/dl Hct 24%) con leucociti e piastrine nei limiti. Uricemia e calcemia erano nella norma. L'Ecografia dell'apparato urinario effettuata in urgenza mostrava: "reni in sede e di normale morfo-volumetria con ipercogenicità della corticale ed assenza di segni di stasi urinaria".

Il paziente dopo posizionamento di catetere venoso centrale in vena Femorale, veniva avviato a trattamento emodialitico urgente e sottoposto ad emotrasfusione per correzione dello stato anemico. Il successivo riscontro di proteinuria di Bence Jones e di immunofissazione urinaria e sierica (rapporto k/λ uguale a 11.1) positive e la contemporanea presenza lesioni osteolitiche alle vertebre dorsali, al bacino e alla teca cranica sono stati gli elementi che hanno indotto a sospettare un mieloma. Pertanto veniva effettuato l'aspirato midollare che mostrava un midollo ipercellulare caratterizzato da infiltrazione di plasmacellule e plasmoblasti in ragione di circa il 50%; la serie eritrocitaria e la serie granulocitaria si presentavano relativamente ipoplasiche con note di displasia; la serie megacariocitaria era ben rappresentata e displastica. Veniva posta diagnosi di mieloma micromolecolare K allo stadio III B.

Durante la degenza il paziente era pertanto sottoposto a otto sedute emodialitiche con tecnica EAD della durata di 4 ore ciascuna, con ritmo giornaliero. Abbiamo effettuato prelievo prima e dopo il trattamento dialitico per dosaggio delle catene leggere con nefelometria.

Inoltre durante il ricovero è stato intrapreso trattamento chemioterapico con Prednisone + Melfalan e terapia con Bifosfonati per tentare di ridurre le lesioni osteolitiche.

RISULTATI

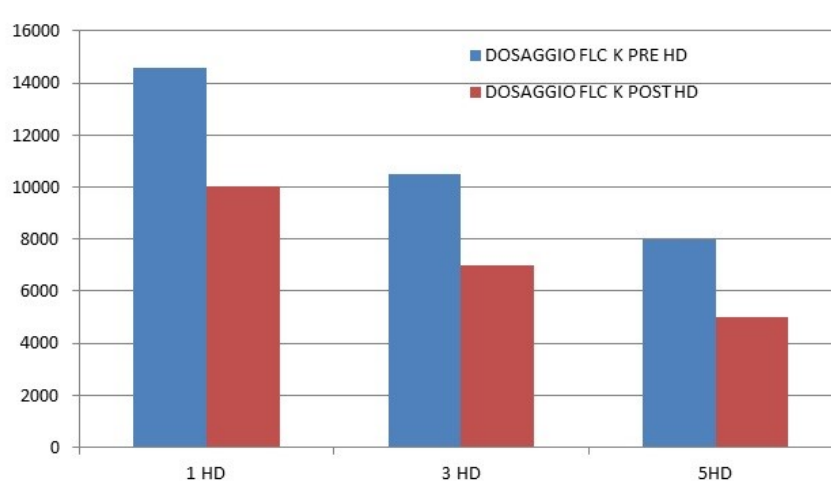
Nel nostro paziente si è avuta una riduzione del 33% delle catene k (Figura 1).

Si è assistita a ripresa della diuresi e parziale recupero della funzione renale con successiva sospensione del trattamento emodialitico.

Alla dimissione il paziente presentava una creatininemia di 2,1 mg% con Clearance della Creatinina di 28 ml/min.

Il paziente sta proseguendo cicli di chemioterapia con Bortezomib ed è in follow-up ematologico.

Figura 1.



33% Percentuale media di riduzione F.L.C. Kappa

DISCUSSIONE

L'insufficienza renale acuta è una complicanza frequente nei pazienti con mieloma multiplo di cui peggiora la prognosi e complica le strategie terapeutiche (2). Il danno renale è la conseguenza diretta della produzione neoplastica di FLCs che, una volta superata la capacità di riassorbimento delle cellule epiteliali del tubulo prossimale, raggiungono il tubulo distale dove si legano alla proteina di Tamm Horsfall e precipitano sotto forma di cilindri ostruendone il lume. La conferma diagnostica di rene da mieloma o "Cast nephropathy" la si ottiene soltanto con l'esecuzione della biopsia renale, necessaria per definire il tipo di danno renale e con utili risvolti prognostici e terapeutici. Nel nostro caso in considerazione delle scadenti condizioni cliniche del paziente si è preferito non procedere con biopsia renale.

Il danno renale acuto, se non trattato prontamente e in modo adeguato, progredisce verso un quadro di insufficienza renale terminale con necessità di dialisi cronica.

Secondo Durie e Salmon (7) la prognosi dei pazienti al III Stadio B era infausta e non superava i 15 mesi di vita.

In atto la strategia terapeutica ha come scopo principalmente quello di diminuire celermente la concentrazione delle FLCs riducendone sia la produzione attraverso trattamento chemioterapico sia la concentrazione plasmatica mediante metodiche di rimozione extracorporea (9–17).

Negli ultimi anni la prognosi di questi pazienti è notevolmente migliorata grazie alle nuove strategie terapeutiche che comprendono l'impiego di protocolli chemioterapici, nell'ambito dei quali il farmaco di riferimento è il Bortezomib, che inoltre risulta essere ben tollerato nei pazienti con insufficienza renale non richiedendo adeguamenti posologici e dimostrando una rapidità d'azione nettamente superiore a tutte le altre molecole precedentemente utilizzate (8–11)

I risultati della plasmaferesi in pazienti con insufficienza renale acuta secondaria a mieloma sono controversi e deludenti; ciò è probabilmente da imputarsi alla brevità della durata dei singoli trattamenti con conseguente rimozione inadeguata di FLCs (17).

Di recente alcuni studi (12-13) hanno evidenziato che l'emodialisi con membrane ad alto cut-off associata a chemioterapia consente un'efficace riduzione delle FLCs (> 50%) e spesso il recupero della funzione renale (14). Un altro trattamento utile per la rimozione delle FLCs è l'emodialisi con filtri in polimetilmetacrilato. In particolare i filtri in PMMA della serie BKF grazie alle loro caratteristiche di ultraporosità di membrana sono risultati efficaci nell'adsorbimento di FLCs, soprattutto nelle prime ore di trattamento. La enhanced adsorption dialysis (EAD) attraverso l'utilizzo di un secondo filtro, PMMA BK-F, raddoppia la capacità adsorbitiva (15).

Un recente studio (16) ha dimostrato come la EAD determina un effettivo miglioramento nella rimozione delle catene libere leggere (FLCs).^[16] Infatti mentre con una dialisi a singolo filtro PMMA BK-F^[16] si ottiene una rimozione pari al 15% (valori pre-trattamento^[16] di 2096±179 mg/l e valori post-trattamento di 1776 ± 225 mg/l) passando alla tecnica EAD la rimozione risulta essere del 53.1% (valori pre-trattamento pari a 2105±505 mg/l e^[16] valori post-trattamento pari a 986 ±168 mg/l).

Nel caso descritto la percentuale di riduzione post EAD delle FLCs è del 33% e pertanto corrisponde a quella osservata nel precedente studio ed inoltre si è osservato il parziale recupero funzione del rene. Sono comunque necessari ulteriori studi per valutare come l'uso dell'EAD associato a chemioterapia possa influenzare la prognosi di questi pazienti.

CONCLUSIONI

L'insufficienza renale in corso di mieloma multiplo rappresenta uno dei fattori prognostici negativi più importanti per la sopravvivenza di questi pazienti. Le strategie terapeutiche sono finalizzate ad inibire la produzione di FLCs tramite la chemioterapia e a ridurre la concentrazione plasmatica celermente tramite la rimozione extracorporea. La terapia nefrologica non può prescindere dalla terapia ematologica e da una stretta collaborazione tra nefrologo ed ematologo. In questo caso clinico la tecnica EAD, contestualmente ad un precoce trattamento chemioterapico della malattia ematologica, si è dimostrata efficace nel ridurre la percentuale di FLCs e nel determinare parziale recupero della funzione renale. Inoltre, tale tecnica, di facile utilizzo e poco costosa, garantisce, accanto alla rimozione delle FLCs, selettività (ridotta perdita di albumina ed altri costituenti fisiologici), buona tolleranza dialitica e buona biocompatibilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Archives of internal medicine* 1998 Sep 28;158(17):1889-93.
2. Chow CC, Mo KL, Chan CK et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma. *Hong Kong medical journal = Xianggang yixue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine* 2003 Apr;9(2):78-82.
3. Hutchison CA, Blade J, Cockwell P et al. Novel approaches for reducing free light chains in patients with myeloma kidney. *Nature reviews. Nephrology* 2012 Feb 21;8(4):234-43.
4. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D et al. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Archives of internal medicine* 1990 Aug;150(8):1693-5.
5. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nature reviews. Nephrology* 2011 Nov 1;8(1):43-51.
6. Lucia Barbara De Sanctis, Elena Sestigiani, Veronica Sgarlato, et al ; Il coinvolgimento renale nelle gammatie monoclonali e nel mieloma: G. It. Nefrol.2010 ; 27.
7. Durie BGM, Salmon SE: A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 36 : 842 -854, 1975.
8. Morabito F, Gentile M, Ciolli S et al. Safety and efficacy of bortezomib-based regimens for multiple myeloma patients with renal impairment: a retrospective study of Italian Myeloma Network GIMEMA. *European journal of haematology* 2010 Mar;84(3):223-8.
9. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *Journal of the American Society of Nephrology* : *JASN* 2007 Mar;18(3):886-95.
10. Hutchison CA, Cook M, Heyne N et al. European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy(EuLITE): a randomised control trial. *Trials* 2008 Sep 28;9:55.
11. Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV et al. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *The New England journal of medicine* 2011 Jun 16;364(24):2365-6.
12. Cantaluppi V, Medica D, Quercia AD, Gai M et al. High Cut-off hemodialyzers efficiently remove immunoglobulin free light chains and reduce tubular injury induced by plasma of patients with multiple myeloma. (abs) CRRT 18°international conference on continuous renal replacement therapies, 2013, San Diego, USA.
13. Pasquali S, Mancini E, Santoro A et al. Removal of free circulating light chains by a high cut-off membrane: different dialysis strategies. (abs) America society of Nephrology (ASN), Annual Meeting, 2008, Philadelphia, USA.
14. Elisa Buti, Egrina Dervishi, Giulia Ghiandai et al. La rimozione delle catene leggere libere in corso di AKI da mieloma multiplo : ruolo delle membrane ad alto cut- off. *G. Ital. Nefrol.* 2014; 31(6).
15. Fabbrini et al. Dialisi con polimetacrilato nella terapia dell'ira da mieloma multiplo. *Atti Congresso Nazionale Aferesi Terapeutica* 2010.
16. Corsello et al. Implementazione di un nuovo circuito per l'utilizzo di filtri per emodialisi in polimetilmetacrilato per la rimozione di catene leggere (poster congresso ante 2011).
17. Hutchison CA, Bladé J, Cockwell P et al. Novel approaches for reducing free light chains in patients with myeloma kidney. *Nature reviews. Nephrology* 2012 Feb 21;8(4):234-43.