

## Trattamento della Cast Nephropathy

### In depth review

**Emanuele De Simone<sup>1</sup>, Roberta Fenoglio<sup>1</sup>, Simone Cortazzi<sup>1</sup>, Andrea Careddu<sup>1</sup>, Giovanni Geraci<sup>1</sup>, Federico Bugliosi<sup>1</sup>, Savino Sciascia<sup>1</sup> e Dario Roccatello<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> University Center of Excellence on Nephrological, Rheumatological and Rare Diseases (ERK-net, ERN-Reconnect and RITA-ERN Member) including Nephrology and Dialysis Unit and Center of Immuno-Rheumatology and Rare Diseases (CMID), Coordinating Center of the Interregional Network for Rare Diseases of Piedmont and Aosta Valley (North-West Italy), San Giovanni Bosco Hub Hospital, ASL Città di Torino and Department of Clinical and Biological Sciences of the University of Turin, Turin, Italy

#### Corrispondenza a:

Emanuele De Simone

Indirizzo: Nefrologia & Dialisi – CMID, Università di Torino e Ospedale San Giovanni Bosco, Piazza del Donatore di Sangue 3, 10154, Torino, Italia

Telefono: +39 0112402056

Email: ema.desimone@gmail.com

#### ABSTRACT

La cast nephropathy è la causa più comune di AKI nei pazienti affetti da mieloma multiplo. Il caposaldo del trattamento della cast nephropathy è la terapia diretta contro il clone plasmacellulare, mirata ad abbattere la produzione e di conseguenza la deposizione di catene leggere a livello renale. Misure di supporto sono rappresentate dall'induzione di un elevato volume di urine alcaline, laddove possibile. La rimozione extracorporea delle catene leggere è una pratica terapeutica dai vantaggi clinici ancora non completamente chiariti. L'utilizzo di filtri e tecniche dialitiche sicure ed economiche può favorire l'implementazione di queste metodiche, in modo da precisare quale ruolo possano avere nella pratica clinica.

**PAROLE CHIAVE:** mieloma multiplo, cast nephropathy, dialisi

In corso di mieloma multiplo (MM) la probabilità di sviluppare un danno renale acuto è piuttosto elevata. Si stima infatti che l'incidenza di *acute kidney injury* (AKI) sia intorno al 35%, anche se in letteratura esistono dati discordanti perché in passato nelle casistiche ematologiche l'AKI veniva stimato attraverso il GFR e solo più di recente attraverso le classificazioni idonee [1]. Quando presente, l'AKI è spesso severa [1] e la sua presenza influisce negativamente sulla prognosi dei pazienti con MM [2].

Da un punto di vista eziologico l'AKI in corso di MM può essere schematicamente ricondotto a due gruppi di cause. Il primo gruppo è rappresentato dalle AKI secondarie a un danno provocato dall'immunoglobulina patologica o da una sua frazione. Tra queste la cosiddetta "myeloma cast nephropathy" (MCN) è la causa di gran lunga più frequente (oltre la metà dei casi). Altri quadri possibili sono l'amiloidosi, la *light or heavy chain deposition disease*, la sindrome di Fanconi, etc. Il secondo gruppo di cause di AKI in corso di MM è quello da eziologie indipendenti dalla proteina M, come l'ipercalcemia, la disidratazione, la lisi tumorale e soprattutto i danni iatrogeni (per es. da FANS, da inibitori del proteasoma, da bifosfonati, etc.).

La MCN è il quadro più tipico e frequente di AKI in corso di MM perché è l'espressione della massiva produzione di catene leggere (CL) che si depositano nei tubuli renali. È stato dimostrato che la MCN di fatto non si realizza se il paziente non presenta un livello sierico di CL di almeno 500 mg/L e di solito sono necessari valori sierici ben più alti [3]. Questo spiega come mai la MCN sia descritta sostanzialmente solo in caso di MM (o raramente in corso di altre patologie neoplastiche ematologiche come il linfoma linfoplasmocitico e la leucemia linfatica cronica) ma non nelle condizioni precancerose, come la cosiddetta *monoclonal gammopathy of renal significance*.

La presenza di alti livelli di CL è un requisito indispensabile ma non sufficiente allo sviluppo della MCN. È noto infatti come non tutti i pazienti con MM e alti livelli di CL sviluppino MCN. Inoltre i livelli di CL non correlano con la gravità dell'interessamento renale [3]. Il motivo è da ricercarsi nell'interazione tra le CL e l'uromodulina, elemento chiave per la deposizione dei cilindri di CL all'interno dei tubuli renali. L'interazione delle CL con l'uromodulina avviene attraverso il legame della regione ipervariabile cdr3 delle CL con una specifica sequenza di 9 aminoacidi dell'uromodulina [4]. Ne consegue che ogni singolo clone di CL abbia una sua specifica affinità per l'uromodulina e ciò giustifica la precipitazione per concentrazioni diverse. Inoltre è stato anche dimostrato come altri fattori quali il pH possano influire sulla precipitazione delle CL [5].

Da un punto di vista istologico il quadro della MCN è caratterizzato da cilindri con struttura lamellare e aspetto fratturato, spesso intensamente eosinofili. Questi cilindri determinano una reazione infiammatoria con cellule giganti nell'interstizio che può esitare nella rottura della membrana basale tubulare e quindi in fibrosi e atrofia tubulo-interstiziale [6]. È stato dimostrato che il numero di cilindri per mm<sup>2</sup> di corticale renale correla con il danno renale a lungo termine e che tale informazione istologica non può essere desunta dai dati di laboratorio al momento della biopsia [7]. I dati ottenuti dalla biopsia renale ci consentono quindi non solo di chiarire quale sia l'eziologia dell'AKI in corso di MM, che come abbiamo visto non è sempre imputabile alla MCN [8], ma forniscono anche insostituibili informazioni di carattere prognostico.

Il trattamento più importante della MCN è costituito dalla terapia *clone based*. Tanto più rapidamente ed efficacemente questa terapia riesce ad abbattere la produzione di CL, portandone i valori sierici al di sotto della soglia di precipitazione, tanto più è probabile un recupero della funzione renale. Come misure adjuvanti si può tentare di ridurre il rischio di ulteriore precipitazione delle CL attraverso la diluizione in volumi urinari elevati, maggiori di 3 L, e possibilmente in urine alcaline [9]. Vanno evitati però i diuretici dell'ansa che favoriscono la precipitazione delle CL [5]. Inoltre è necessario correggere l'ipercalcemia laddove presente ed evitare l'utilizzo di farmaci nefrotossici.

È evidente che in pratica clinica possa risultare in certi casi complesso ottenere volumi urinari elevati in pazienti con AKI severa senza utilizzare diuretici dell'ansa, così come indurre una diuresi alcalina evitando però di peggiorare l'ipercalcemia attraverso l'alcalosi metabolica.

Un altro aspetto da considerare è che l'emivita delle CL, normalmente piuttosto breve, è molto allungata in caso di AKI severa e quindi, anche in presenza di una chemioterapia tempestiva ed efficace, queste restano in circolo per diversi giorni a livelli sierici elevati potendo potenzialmente continuare a precipitare e aggravare il danno renale. Pertanto nei pazienti con AKI severa che richiedono emodialisi, il trattamento extracorporeo può essere sfruttato anche per rimuovere efficacemente le catene leggere.

Le prime esperienze pionieristiche in questo ambito sono state effettuate con la plasmaferesi [10], tecnica che tuttavia non abbina la depurazione renale e che è limitata nella rimozione delle CL dai bassi volumi di liquido trattati. Le CL infatti hanno un volume di distribuzione maggiore delle Ig intatte, ma dato il loro peso molecolare contenuto possono essere efficientemente rimosse anche da filtri con cut-off minore rispetto ai plasmafiltri. Per questo motivo sono stati impiegati in questo ambito i filtri cosiddetti high cut-off (HCO) [11]. Questi filtri sono in grado di rimuovere efficacemente le CL, sia kappa che lambda (quest'ultima normalmente dimerica e quindi di peso molecolare doppio, 45 kDa circa, rispetto alla monomerica kappa). L'impiego di questi filtri si è dimostrato efficace nei primi lavori sperimentali, consentendo una buona rimozione delle CL e anche un miglioramento sugli end-point clinici [12]. Tuttavia questi filtri sono gravati da una perdita di albumina abbastanza marcata, che ne richiede la supplementazione al termine di trattamenti intensivi come quelli previsti per la rimozione delle CL (di norma quotidiani e prolungati).

Sono stati quindi disegnati due grandi trial randomizzati e controllati, il MYRE [13] e l'EuLite [14], per validare l'impiego dei filtri HCO nel contesto di pazienti con MCN. Questi studi hanno reclutato solo pazienti con MCN istologicamente documentata, che sono stati randomizzati a ricevere dialisi tradizionale o con HCO in aggiunta alla terapia *standard of care*. Entrambi i trial hanno fallito nel loro *end point* primario, ovvero dimostrare un miglioramento della prognosi renale dei pazienti dopo 3 mesi. Nonostante questo era evidenziabile un trend favorevole nel braccio di trattamento, così come il raggiungimento di alcuni end points secondari. Si è quindi ipotizzato che i trial non fossero sufficientemente potenti per dimostrare il vantaggio fornito dai filtri HCO rispetto alle metodiche convenzionali. La mancanza di potenza è stata attribuita al fatto che tra i primi lavori con filtri HCO ai due trial menzionati prima, si è verificato un grande avanzamento nel trattamento del MM con l'introduzione in terapia degli inibitori del proteasoma. La disponibilità di terapie più efficaci e rapide nel contrastare il MM potrebbe aver reso meno rilevante il lavoro effettuato sulla clearance delle CL dai trattamenti extra-corporei. Di conseguenza per evidenziare un vantaggio clinico minore sarebbe stato necessario calibrare diversamente i trial rispetto a quanto fatto sulla base dei primi dati disponibili (i vantaggi sulla prognosi renale erano stimati intorno al 30%). Tuttavia dal trial EuLITE è emerso anche un aumentato rischio infettivo nel braccio di trattamento. Questo allarme, insieme alla mancanza di una chiara efficacia dei trattamenti, alla complessità di gestione e ai costi degli stessi ha limitato la diffusione dei filtri HCO per questa indicazione.

Nel frattempo ulteriori lavori hanno dimostrato che anche altre metodiche emodialitiche, sfruttando soprattutto il principio dell'adsorbimento e non solo della filtrazione, possono essere in grado di fornire una certa rimozione delle CL nei pazienti con MCN. Sono stati pubblicati diversi lavori, in particolare circa l'impiego di filtri a base di PMMA [15, 16] e delle resine di stirene [17], tutte metodiche in grado di adsorbire le CL. Nonostante i tassi di rimozione non siano allo stesso livello dei filtri HCO, queste metodiche presentano dei vantaggi relativi alla semplicità di gestione, alla sicurezza e ai costi. Nel nostro centro abbiamo utilizzato la metodica HFR-SUPRA col raggiungimento di buoni risultati sia in termini di riduzione delle CL che prognostici [18]. Un'altra alternativa potrà

essere rappresentata dai filtri a medium cut off, introdotti nella pratica clinica più di recente e che non sono gravati da sostanziali perdite di albumina [19].

Se da un lato quindi non abbiamo dati conclusivi sull'opportunità di impiegare trattamenti specifici per la rimozione extra-corporea delle CL nei pazienti con MCN, dall'altro la possibilità di impiegare metodiche semplici e a basso costo, in pazienti comunque destinati al trattamento emodialitico, sembra una scelta logica e supportata da un razionale fisiopatologico chiaro. Inoltre, con il cronicizzarsi delle patologie oncologiche è sempre più frequente imbattersi in pazienti che presentano recidive e che impiegano seconde e terze linee di trattamento, a volte con tempi di azione più lunghi. La possibilità di impiegare in questi casi dei trattamenti efficienti e sicuri rappresenta una possibilità da non trascurare per limitare l'impatto del danno renale e quindi le sue conseguenze.

## BIBLIOGRAFIA

1. Shi H, Zhang W, Li X, et al. Application of RIFLE criteria in patients with multiple myeloma with acute kidney injury: a 15-year retrospective, single center, cohort study. *Leukemia & Lymphoma*. 2014;55:1076-1082. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.820284>
2. Yadav P, Hutchison CA, Basnayake K, et al. Patients with multiple myeloma have excellent long-term outcomes after recovery from dialysis-dependent acute kidney injury. *European journal of haematology*. 2016;96:610-617. <https://doi.org/10.1111/ejh.12644>
3. Yadav P, Sathick IJ, Leung N, et al. Serum free light chain level at diagnosis in myeloma cast nephropathy—a multicentre study. *Blood cancer journal*. 2020;10: 28. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-0295-4>
4. Huang ZQ, Sanders PW. Localization of a single binding site for immunoglobulin light chains on human Tamm-Horsfall glycoprotein. *The Journal of clinical investigation*. 1997; 99:732-736. <https://doi.org/10.1172/JCI119218>
5. Sanders PW, Booker BB, Bishop et al. Mechanisms of intranephronal proteinaceous cast formation by low molecular weight proteins. *The Journal of clinical investigation*. 1990;85:570-576. <https://doi.org/10.1172/JCI114474>
6. Bridoux F, Cockwell P, Glezerman I, et al. Kidney injury and disease in patients with haematological malignancies. *Nature Reviews Nephrology*. 2021; 17: 386-401. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00405-7>
7. Royal V, Leung N, Troyanov S, et al. Clinicopathologic predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: a multicenter retrospective study. *Blood The Journal of the American Society of Hematology*. 2020;135:1833-1846.
8. Ecotièrè L, Thierry A, Debiais-Delpech C, et al. Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy: a retrospective study of 70 patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2016;31:64-72. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv283>
9. Bridoux F, Leung N, Belmouaz M, et al. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma. *Kidney international*. 2021; 99:570-580. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.010>
10. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, et al. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney international*. 1998;33:1175-1180. <https://doi.org/1038/ki.1988.127>
11. 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*. 2007;18:886-895. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006080821>
12. Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2009;4:745. <https://doi.org/10.2215/CJN.04590908>
13. Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, et al. Effect of high-cutoff hemodialysis vs conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy: a randomized clinical trial. *Jama*. 2017;318: 2099-2110. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17924>
14. Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V, et al. High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet Haematology*. 2019;6: e217-e228. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30014-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30014-6)
15. Fabbrini P, Sirtori S, Casiraghi, et al. Polymethylmethacrylate membrane and serum free light chain removal: enhancing adsorption properties. *Blood purification*. 2013;35:S52-58. <https://doi.org/10.1159/000350849>
16. Santoro A, Grazia M, Mancini E. The double polymethylmethacrylate filter (DELETE system) in the removal of light chains in chronic dialysis patients with multiple myeloma. *Blood purification*. 2013;35:S5-13. <https://doi.org/10.1159/000350837>
17. Pasquali S, Iannuzzella F, Corradini M et al. A novel option for reducing free light chains in myeloma kidney: supra-hemodiafiltration with endogenous reinfusion (HFR). *Journal of nephrology*. 2015;28:251-254. <https://doi.org/10.1007/s40620-014-0130-8>
18. Murgia S, Quattrocchio G, Roccatello D, et al. SP230 Treatment with HFR-Supra of patients with severe Acute Kidney Injury (AKI) due to Cast Nephropathy: case series. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019; 34(Supplement\_1), gfz103-SP230.
19. Koniman R, Teo SH, Kaushik M et al. The use of medium cutoff dialyzers in patients with multiple myeloma and acute kidney injury requiring hemodialysis: A systematic review. *In Seminars in Dialysis*. 2023;36:1:12-17.