

RENE E MIELOMA

Gherardo Buccianti

Direttore

Dipartimento di Medicina

Divisione di Nefrologia e Dialisi

Ospedale "E. Bassini" - Cinisello Balsamo

Azienda Ospedaliera San Gerardo

Caso clinico (1):

- Paziente maschio di 66 anni
- APR: ipertensione arteriosa da tempo imprecisato
- A 58 anni intervento di colecistectomia
- A 64 anni intervento di prostatectomia endoscopica

Caso clinico (2):

- APP: un mese fa comparsa di astenia marcata
- Nel mese di dicembre episodio sincopale con nausea e vomito per il quale si recava nel Pronto Soccorso dell'Ospedale di Gravedona; i primi esami ematochimici effettuati mostravano una compromissione della funzionalità renale (Cr: 3.8)

Caso clinico (3):

- Accertamenti eseguiti:

TAC torace-addome: lesione espansiva infiltrante extrapleurica di 6 cm a carico dell'arcata costale anteriore del tratto medio di destra

RX scheletro: non ulteriori lesioni

Esami ematochimici: Hb: 8.2; T-prot: 5.4; albumina: 2.7; EF: albumina: 51%; α 1: 4.2%; α 2: 19.8%; β : 19.8%; γ : 6%; calcemia 2,3mmol/L, uricemia 14mg%, proteinuria di Bence-Jones: positiva; immunoelettroforesi: catene leggere di tipo kappa in posizione gamma

BOM: infiltrazione midollare diffusa di plasmacellule discretamente differenziate(70-80%); midollo residuo pari ad 1/3 della quota cellulata.

Caso clinico (4):

DIAGNOSI: MIELOMA MULTIPLO
MICROMOLECOLARE DI TIPO κ

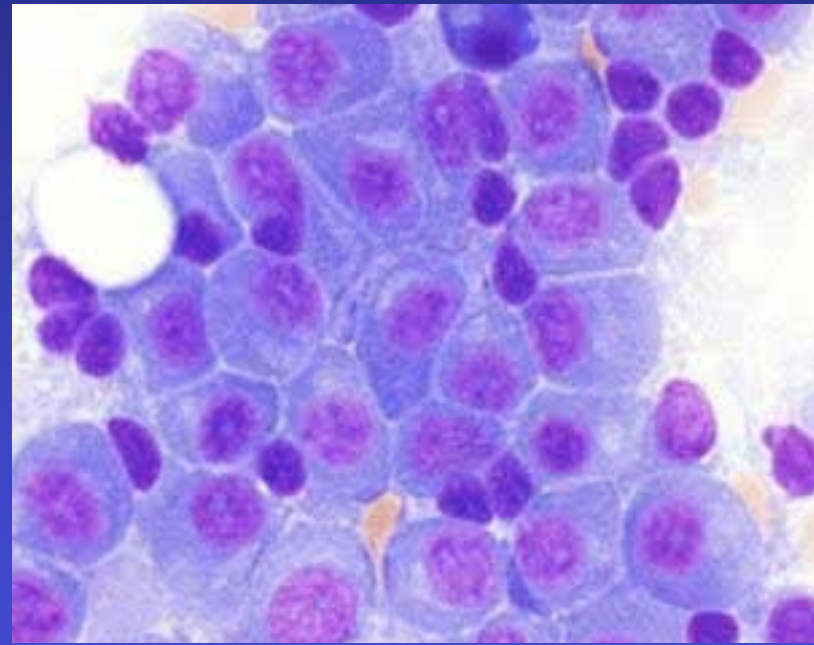
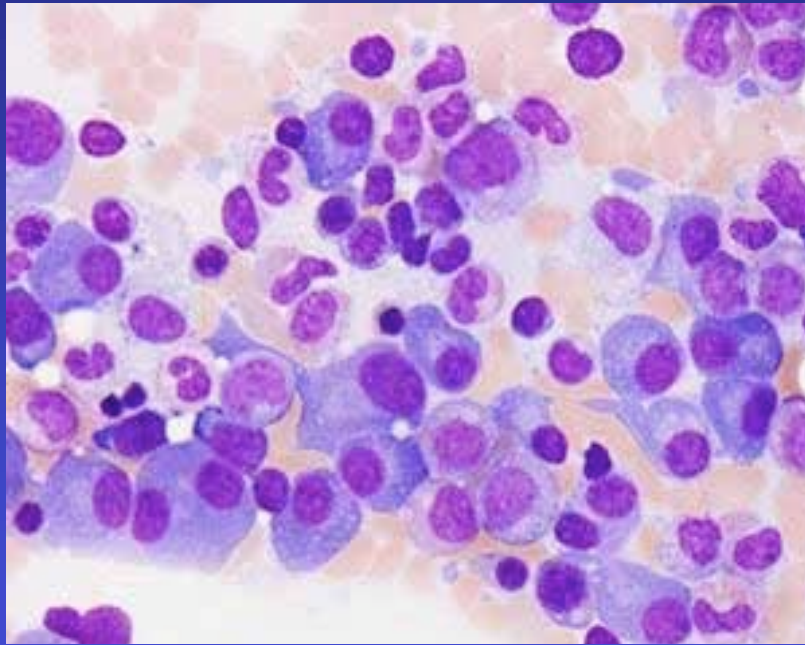
MIELOMA

- Età mediana d'esordio: 60-65 anni
- Incidenza negli UK: 30-40 nuovi casi/milione popolazione/anno
- 50% dei pazienti affetti ha insuff renale (P.creat > 1.5 mg/dl)
- 10% dei pazienti affetti ha IRC grave da richiedere dialisi

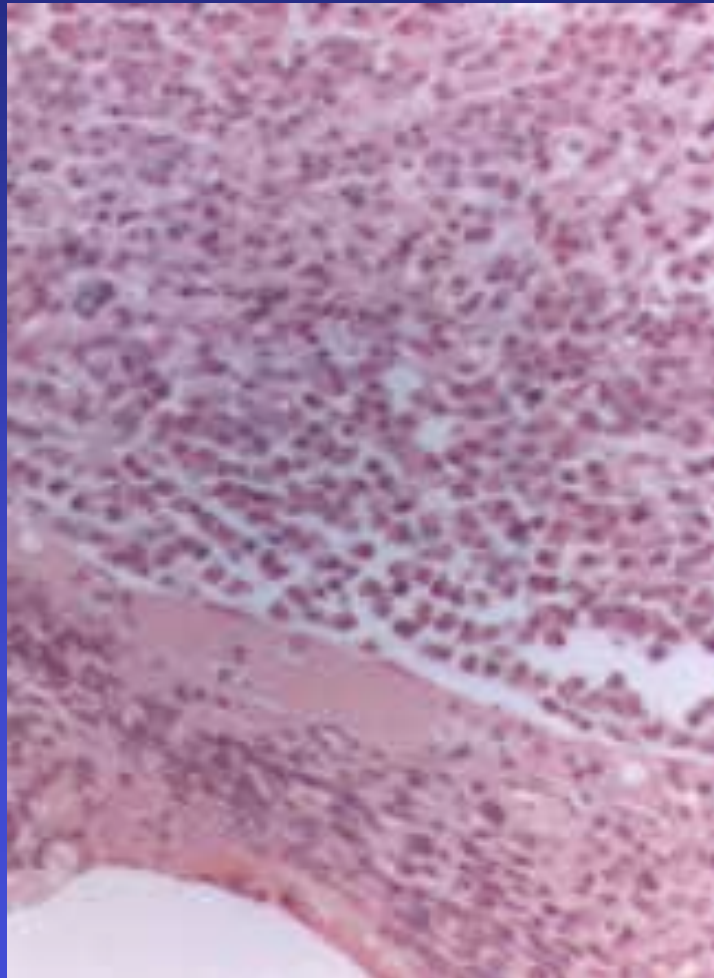
Mieloma: epidemiologia

- In due ampi studi sul mieloma il 43% (di 998 pz) aveva un valore di creatinina > 1.5 e il 22% (di 423 pz) aveva una Cr > 2.0
- La sopravvivenza a 1 anno era 80% nei pz con Cr < 1.5 e 50% nei pz con Cr > 2.3
- La prognosi è particolarmente compromessa nei pazienti che necessitano di trattamento dialitico

Biopsia ossea



Biopsia ossea



LE MANIFESTAZIONI CLINICHE DIPENDONO DA:

- Massa di plasmacellule
- Velocità di accrescimento e di accumulo del clone
- Proprietà biologiche sia del clone di plasmacellule che della proteina M

RED FLAGS FOR POTENTIAL DIAGNOSIS OF MULTIPLE MYELOMA IN PATIENTS WITH BACK PAIN

(Agency for Health Care Policy and Research- 1994)

- age > 50 ys
- Pain that is worse in supine position
- Pain that is worse at night or awakens pt from sleep
- Pain with a band-like distribution around the body
- Pain that is not relieved with conventional methods (rest, drugs)
- Associated constitutional symptoms (fever, weight loss, dehydration)
- Progressive neurologic deficit in lower extremities

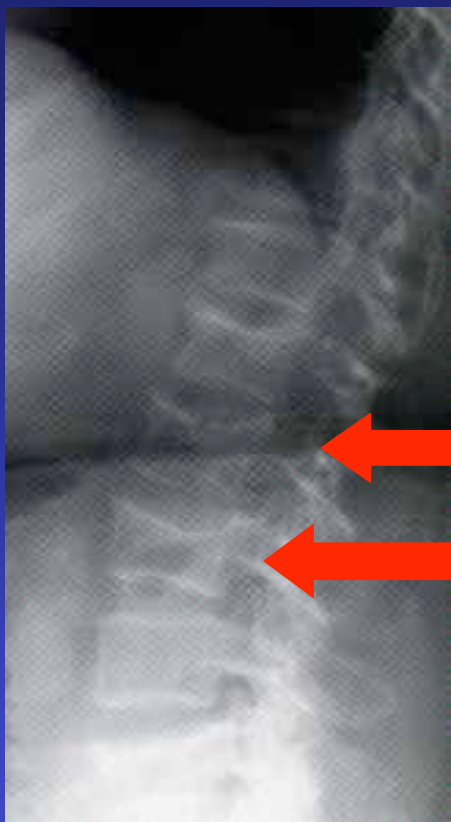
MIELOMA: manifestazioni cliniche

- 1/3 dei nuovi casi è rappresentato da una diagnosi accidentale per problemi apparentemente non correlati: una frattura patologica è la diagnosi di presentazione nel 30% dei casi.
- 2/3 dei pazienti lamenta inizialmente dolori ossei (rachide dorsale-lombare, ossa lunghe, cranio e pelvi)

MIELOMA: manifestazioni cliniche

- Dolori ossei
- Malessere generale
- Infezioni persistenti o recidivanti
- Febbre
- Diatesi emorragica
- Sintomi di ipercalcemia (nausea, astenia, sete)
- Sintomi da iperviscosità (cefalea, brusii, TIA)
- Sintomi neurologici (neuropatia periferica, meningite) da compressione midollare, deposizione di collagene o iperviscosità

MIELOMA: lesioni ossee



Diagnosi & Staging

- STICK URINE NEGATIVO: la proteinuria NON è legata alla presenza di albuminuria ma delle catene leggere
- Elettroforesi delle proteine sieriche ed urinarie: se positiva ↷
- Immuno-elettroforesi delle proteine sieriche ed urinarie
- Rx scheletro
- BOM
- Dosaggio della β 2-microglobulina
- Dosaggio della IL-6

Mieloma: Staging secondo Durie-Salmon (Cancer 1975; 36: 842-854)

Stadio I

- emoglobina >10 g/dL
- Normale calcemia
- Nessuna lesione litica ossea
- Proteina sierica monoclonale bassa
 - IgG <5 g/dL
 - IgA <3 g/dL
 - Bence Jones <4 g/24h

Stadio II (no Stadio I/III)

Stadio III

- Emoglobina < 8.5 g/dl
- Calcemia >12 mg/dl
- >3 lesioni ossee litiche
- Proteina sierica monoclonale alta
 - IgG >7 g/dL
 - IgA >5 g/dL
 - Bence Jones >12 g/24h

A) Creatinina <2 mg/dl

B) Creatinine >2 mg/dl

Il nefrologo deve sospettare il mieloma in presenza di un paziente anziano con insufficienza renale inspiegabile, reni morfo-volumetricamente normali e sedimento urinario indifferente

RENE E PARAPROTEINEMIA

- **IRA reversibile**
 - Ipercalcemia
 - Iperuricemia
 - Disidratazione
 - Nefrotossicità da mezzo di contrasto
 - Infiltrazione delle plasmacellule
- **IRC**
 - Amiloidosi AL
 - Deposizione tubulare di cilindri
 - Deposizione tubulare di Ig
- **Proteinuria/
sindrome nefrosica**
 - Amiloidosi AL
 - Malattia da deposizione di catene leggere
 - Malattia da deposizione di catene pesanti
 - Deposizione di Ig
- **Disfunzioni tubulari** → Sindrome di Fanconi

INSUFFICIENZA RENALE DA DEPOSIZIONE TUBULARE DI CILINDRI

Necessita di:

- escrezione urinaria di catene leggere

- capacità delle catene leggere a formare cilindri

- concentrazione critica di catene leggere nei tubuli distali

Il rischio di sviluppare insufficienza renale aumenta con l'aumentare della concentrazione di catene leggere escrete:

- 7% per un'escrezione < 0.005 g/die
- 17% per un'escrezione di 0.005- 2 g/die
- 39% per un'escrezione > 2 g/die

INSUFFICIENZA RENALE DA DEPOSIZIONE TUBULARE DI CILINDRI

Necessita di:

- escrezione urinaria di catene leggere

- capacità delle catene leggere a formare cilindri

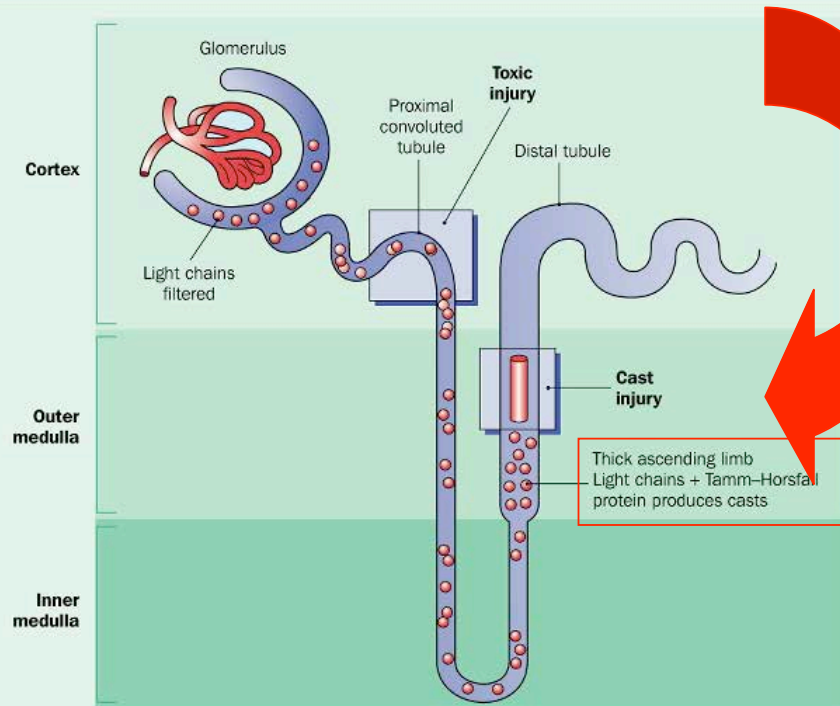
- concentrazione critica di catene leggere nei tubuli distali

INSUFFICIENZA RENALE DA DEPOSIZIONE TUBULARE DI CILINDRI

Necessita di:

- escrezione urinaria di catene leggere
- capacità delle catene leggere a formare cilindri
- concentrazione critica di catene leggere nei **tubuli distali**

Renal injury due to light chains



“MIELOMA KIDNEY”

- presente nel 28% dei pazienti con mieloma
- caratterizzato da nefropatia da deposizione di cilindri
- dovuto al danneggiamento del nefrone distale ad opera del processo infiammatorio in risposta alla formazione dei cilindri

BIOPSIA RENALE

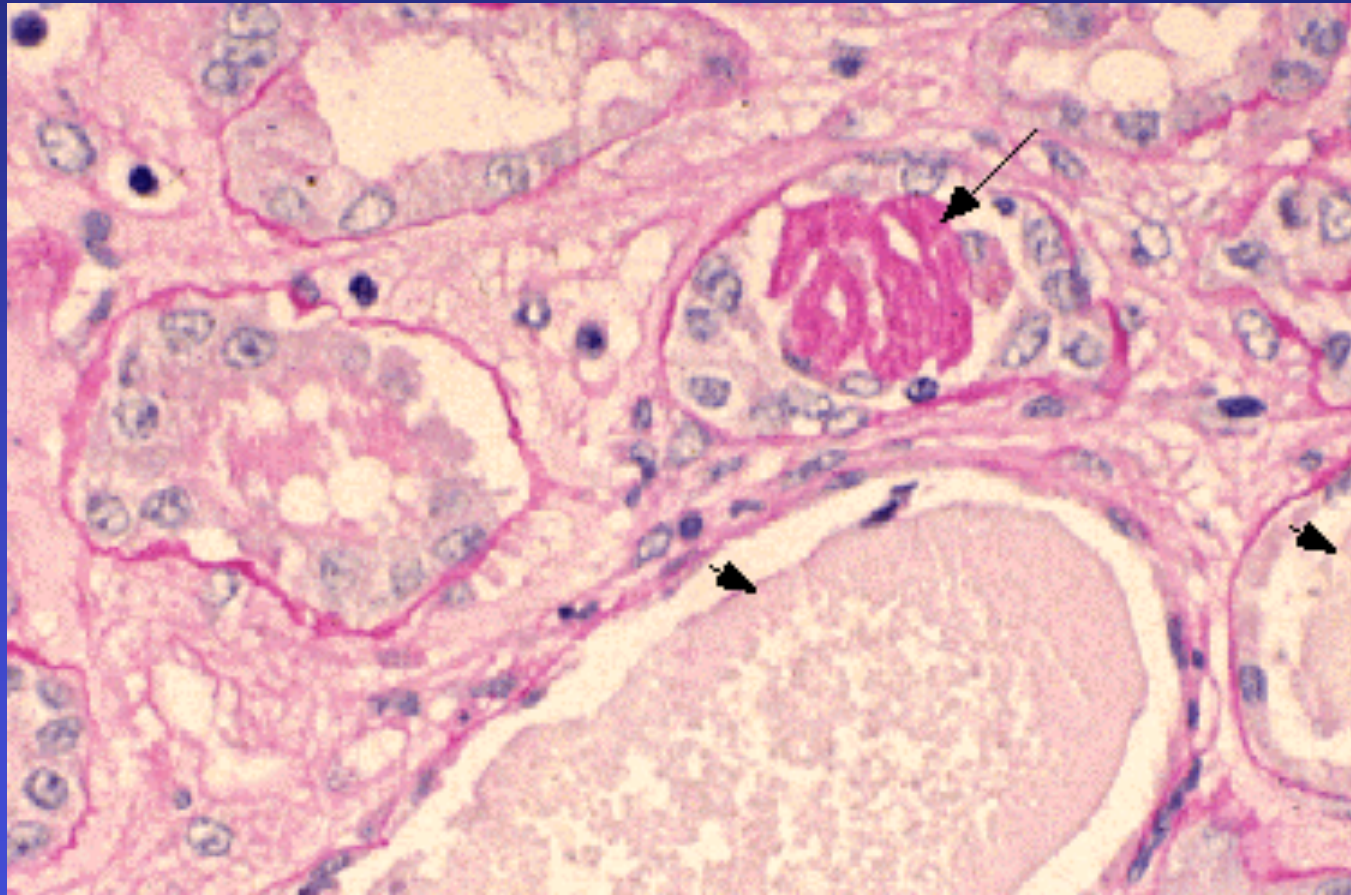
UTILE PERCHE':

- Permette di guidare il trattamento
- DD nei casi dubbi di IRA in corso di mieloma (NTA, amiloidosi, nefropatia da deposizione di urati)
- Permette di quantificare la prognosi

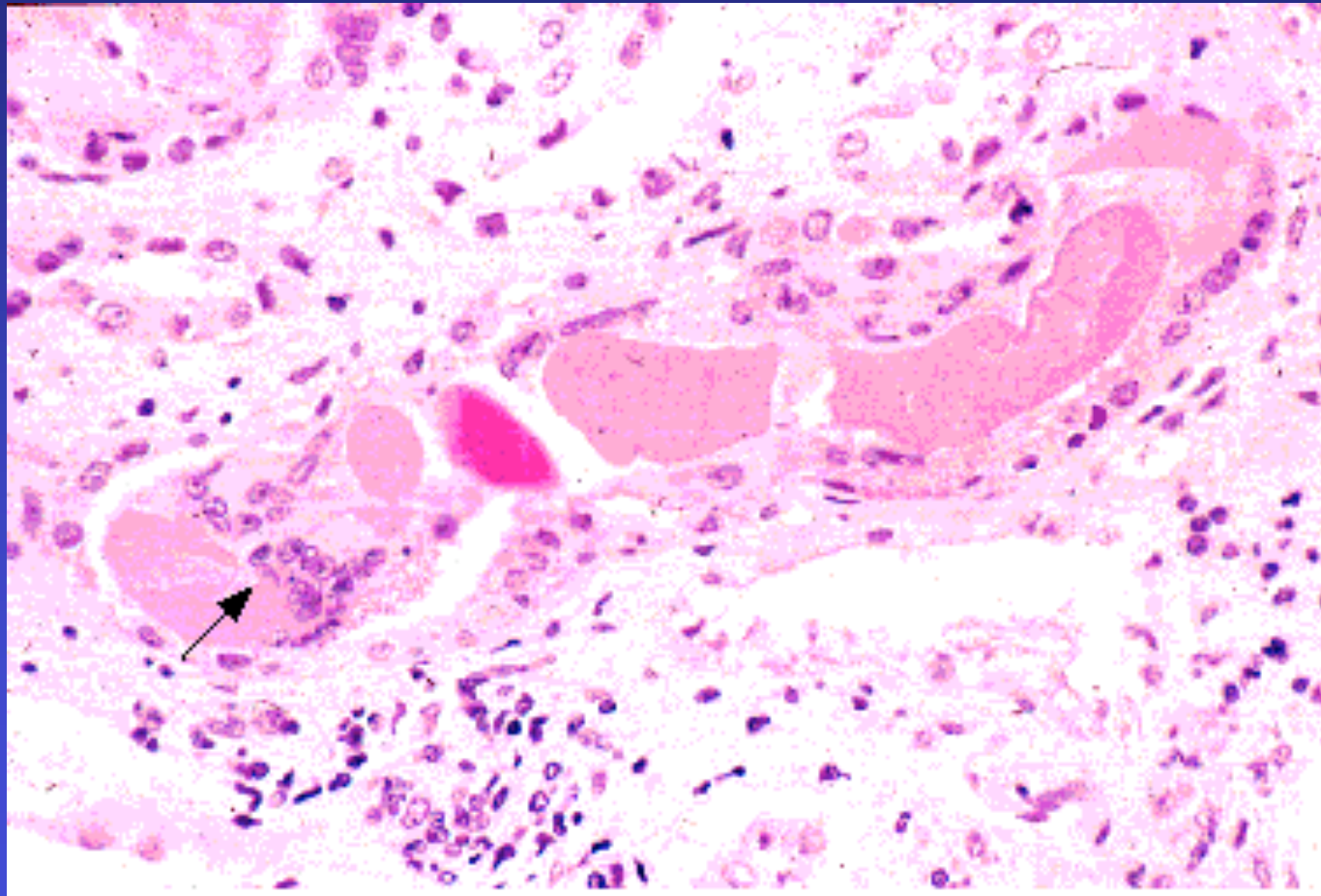
MIELOMA KIDNEY: diagnosi istologica

- Necrosi tubulare acuta
- Presenza di cilindri nel lume dei tubuli distali
- Nefrite interstiziale senza cilindri
- Presenza di amiloide AL
- Deposizione di catene leggere
- Infiltrazione plasmacellulare
- Glomeruli normali o deposizione di amiloide AL

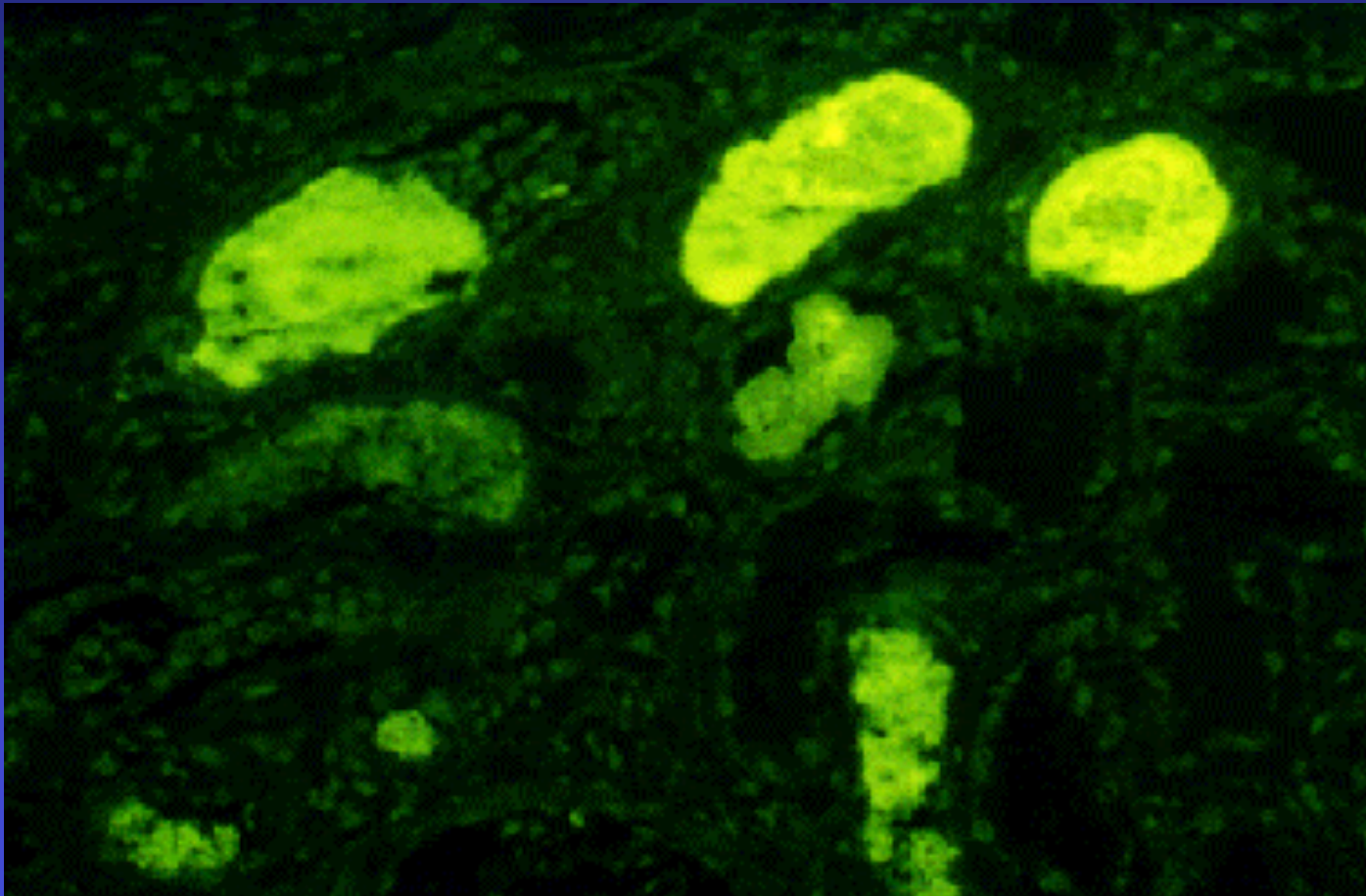
Cast Nephropathy



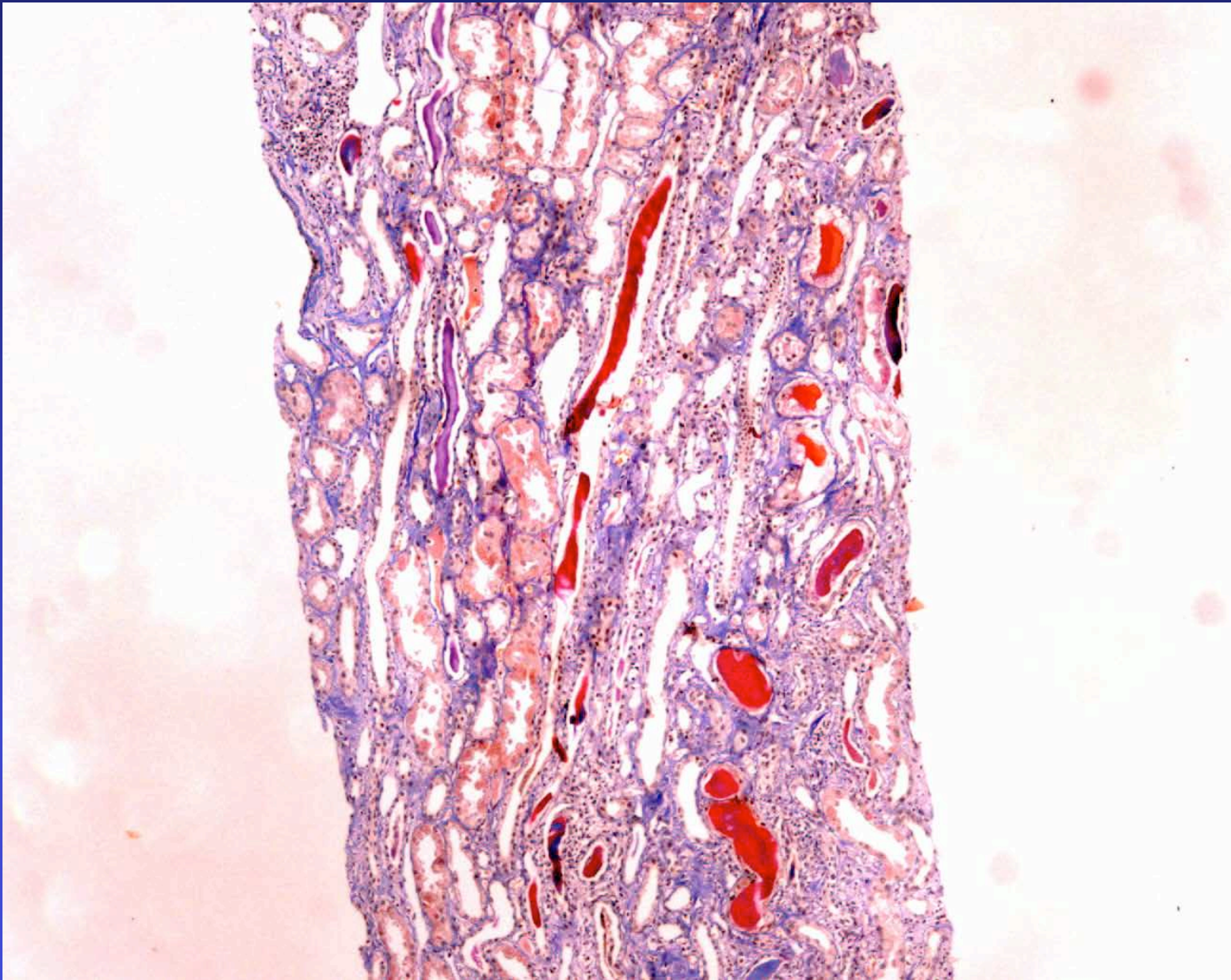
Cast Nephropathy



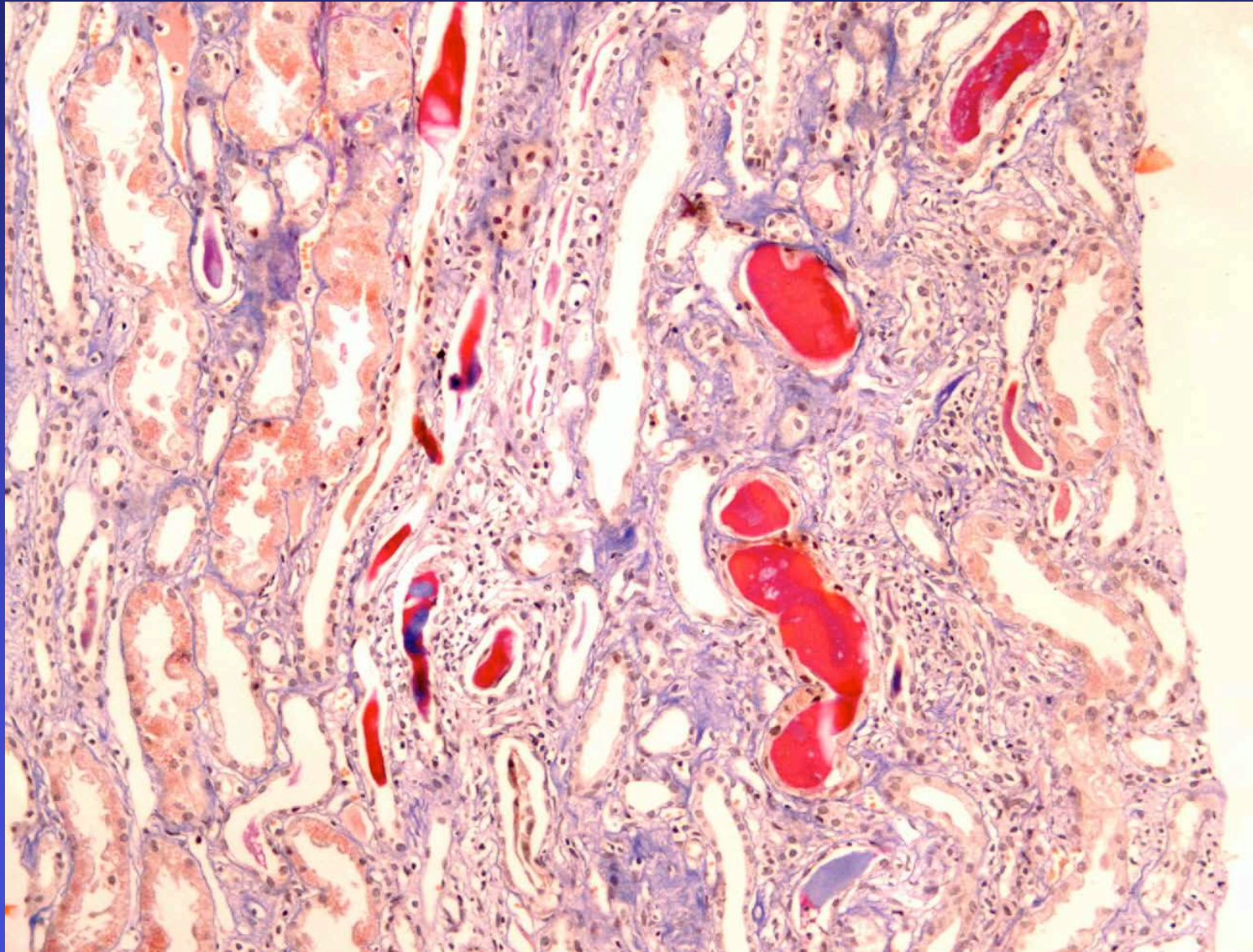
Cast Nephropathy



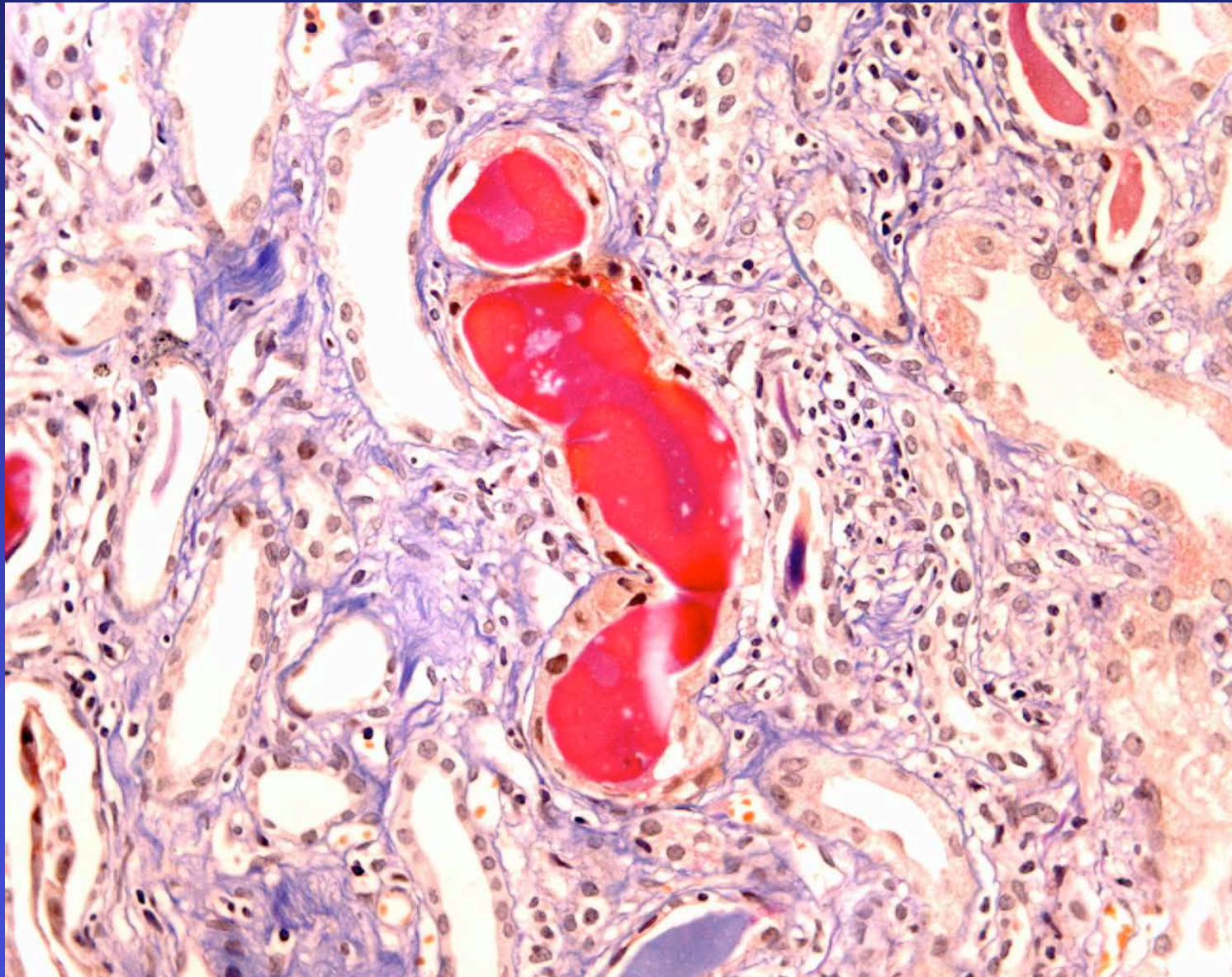
PANORAMICA DI LESIONI TUBULO-INTERSTIZIALI DA MIELOMA



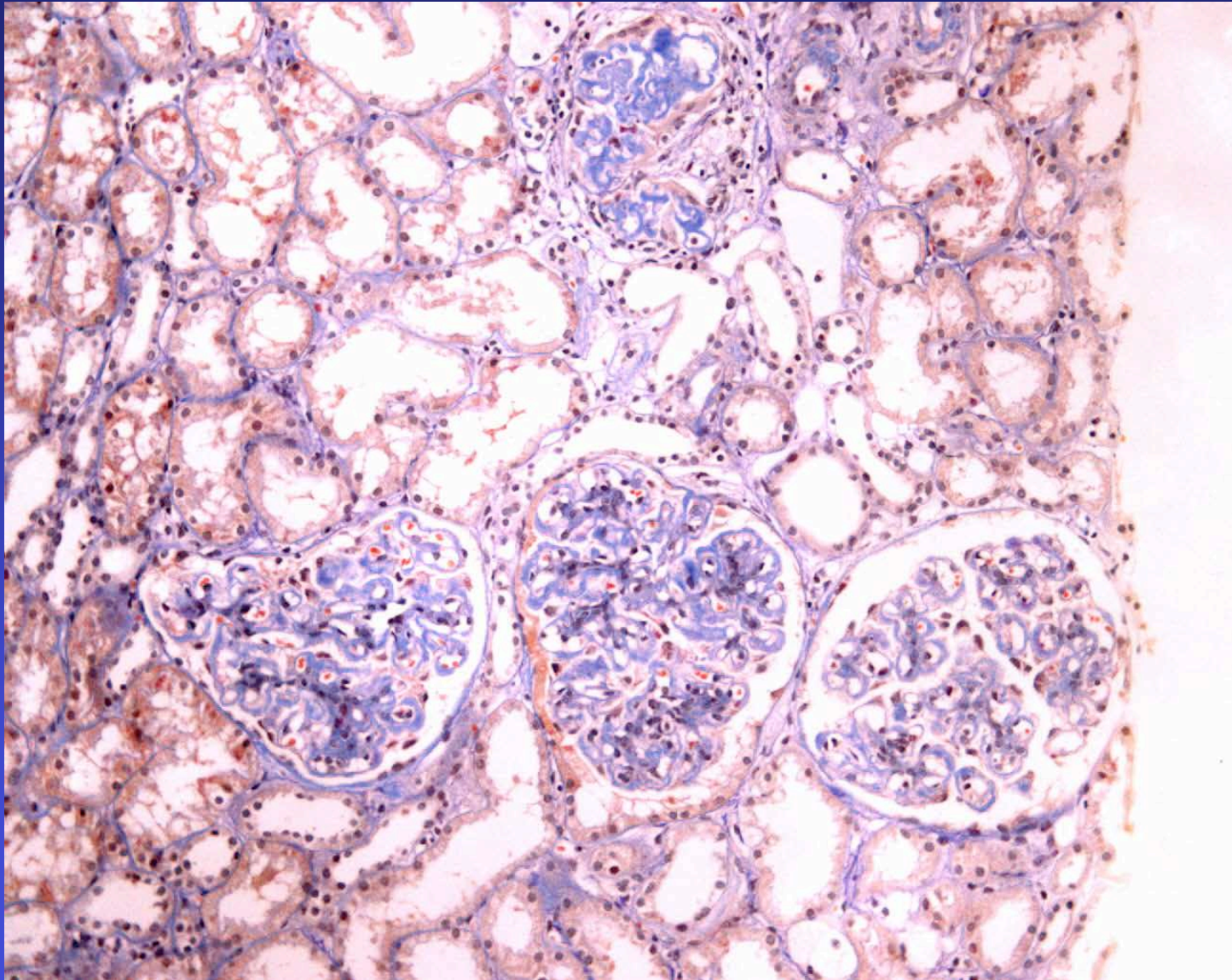
CILINDRI MIELOMATOSI



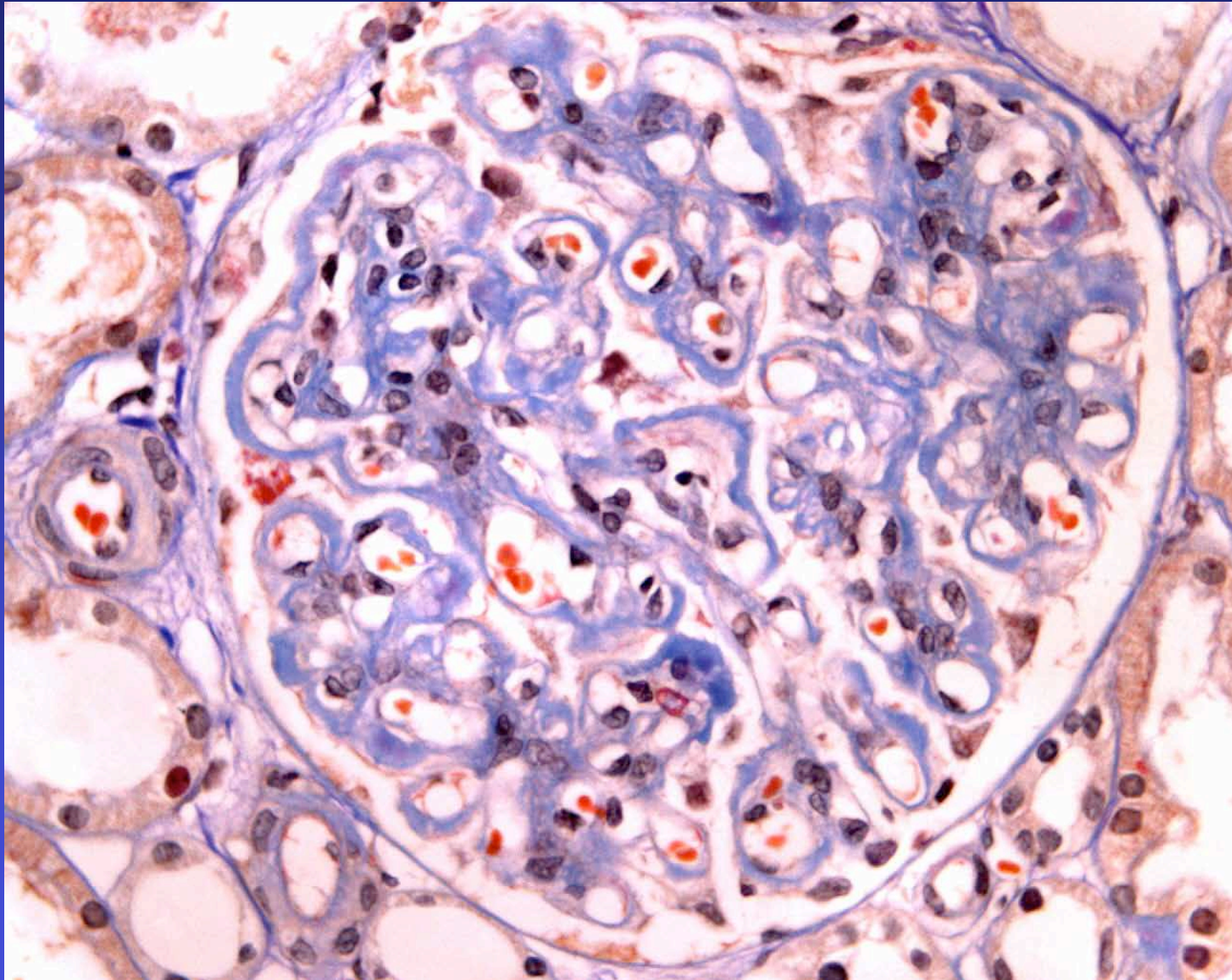
PARTICOLARE DI CILINDRO CIRCONDATO DA CORONA CELLULARE



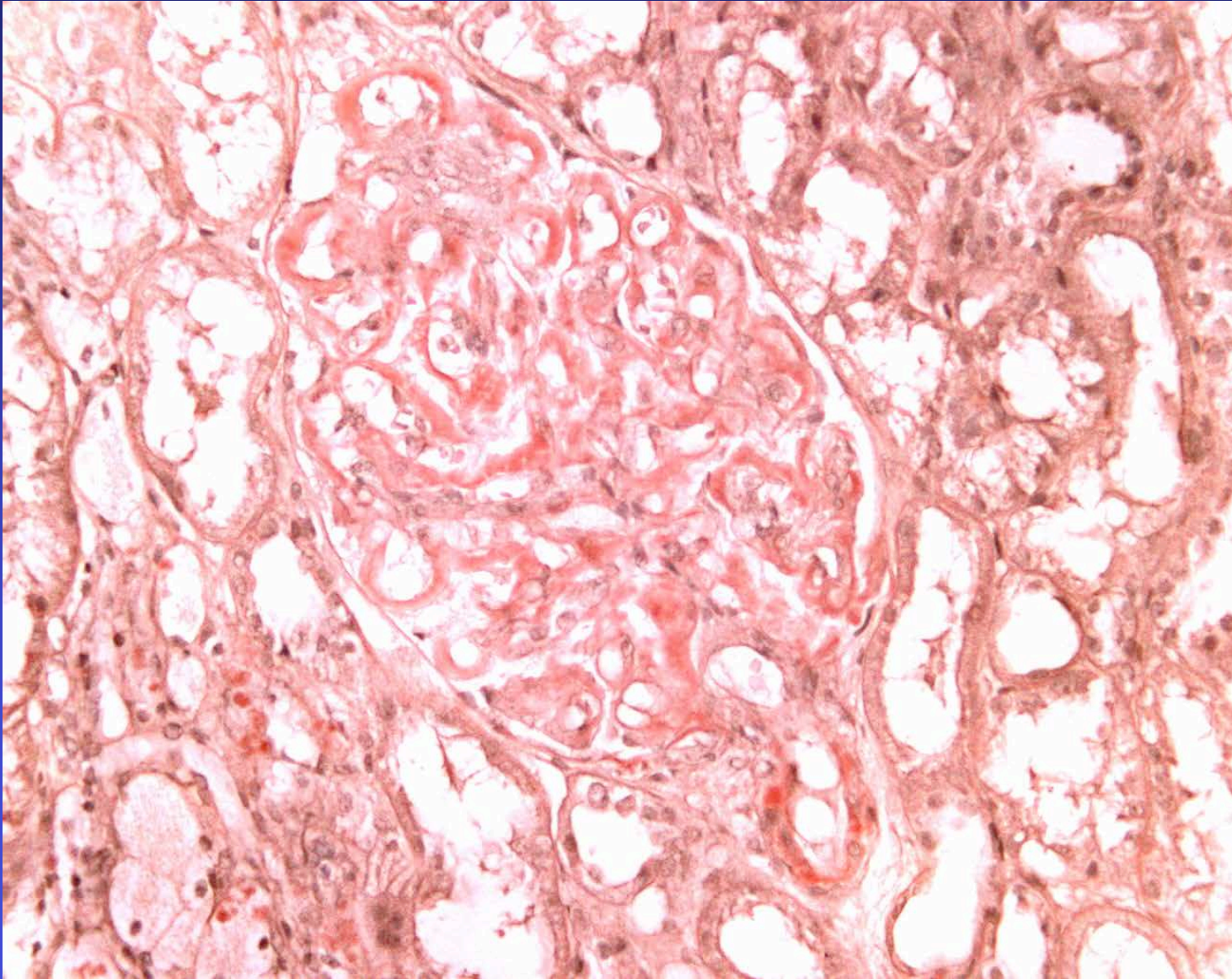
LESIONI GLOMERULARI: ISPESSIMENTO DELLE PARETI CAPILLARI (AFOG)



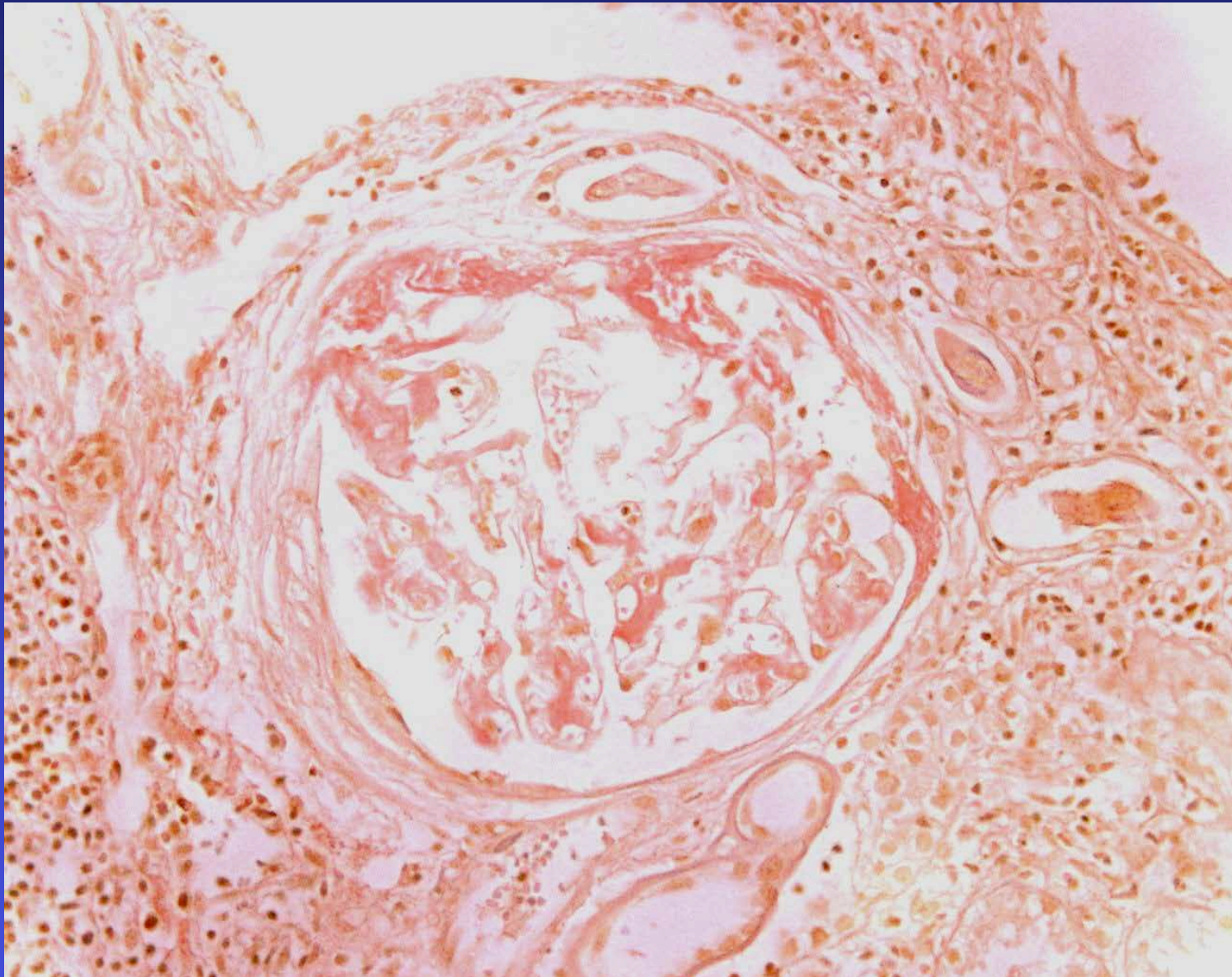
LESIONI GLOMERULARI : ISPESSIMENTO DELLE PARETI CAPILLARI (AFOG)



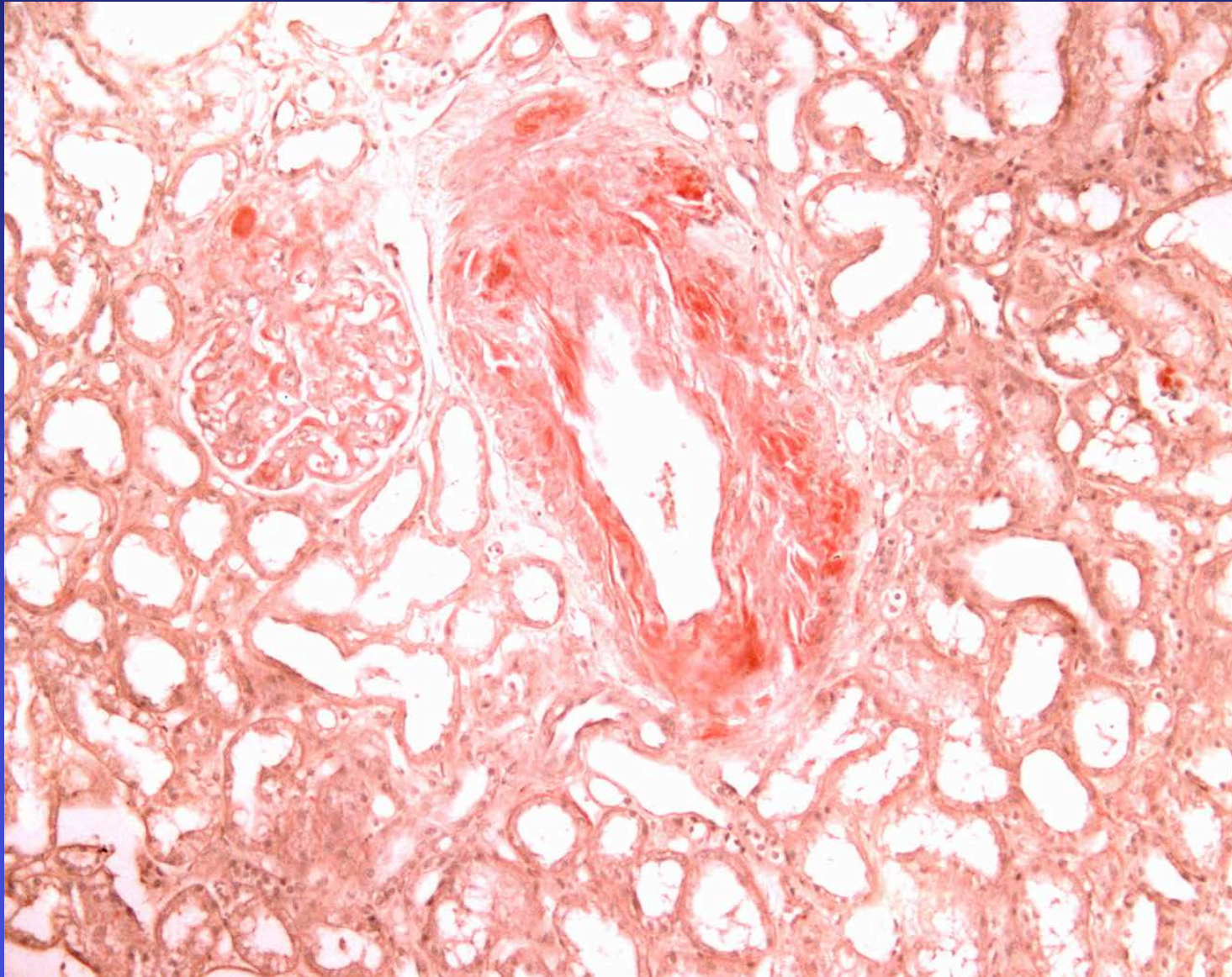
**DEPOSITI PARIETALI GLOMERULARI ED ARTERIOLA AFFERENTE DI AMILOIDE AL
(CONGO RED)**



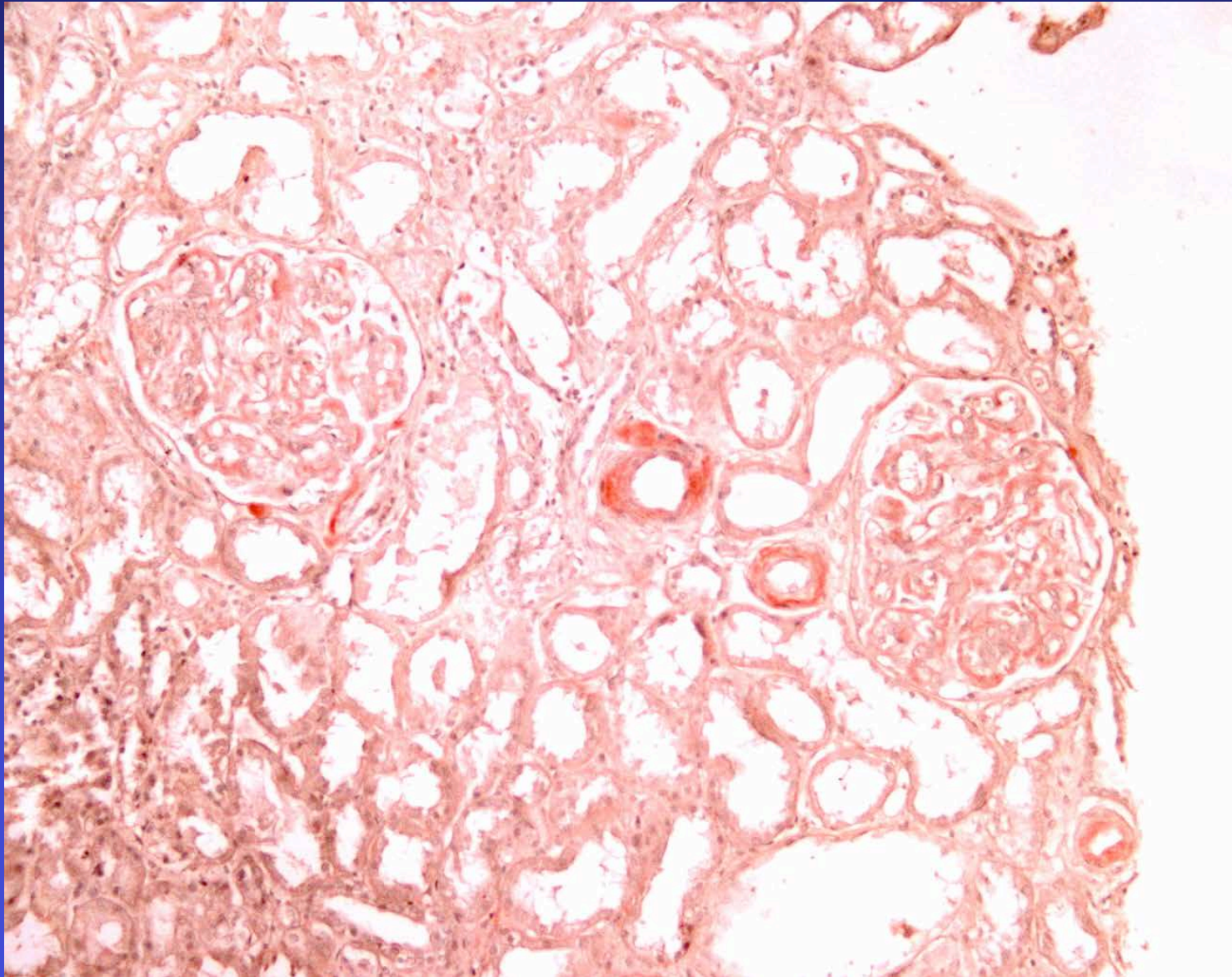
DEPOSITI GLOMERULARI MESANGIALI DI AMILOIDE AL (CONGO RED)



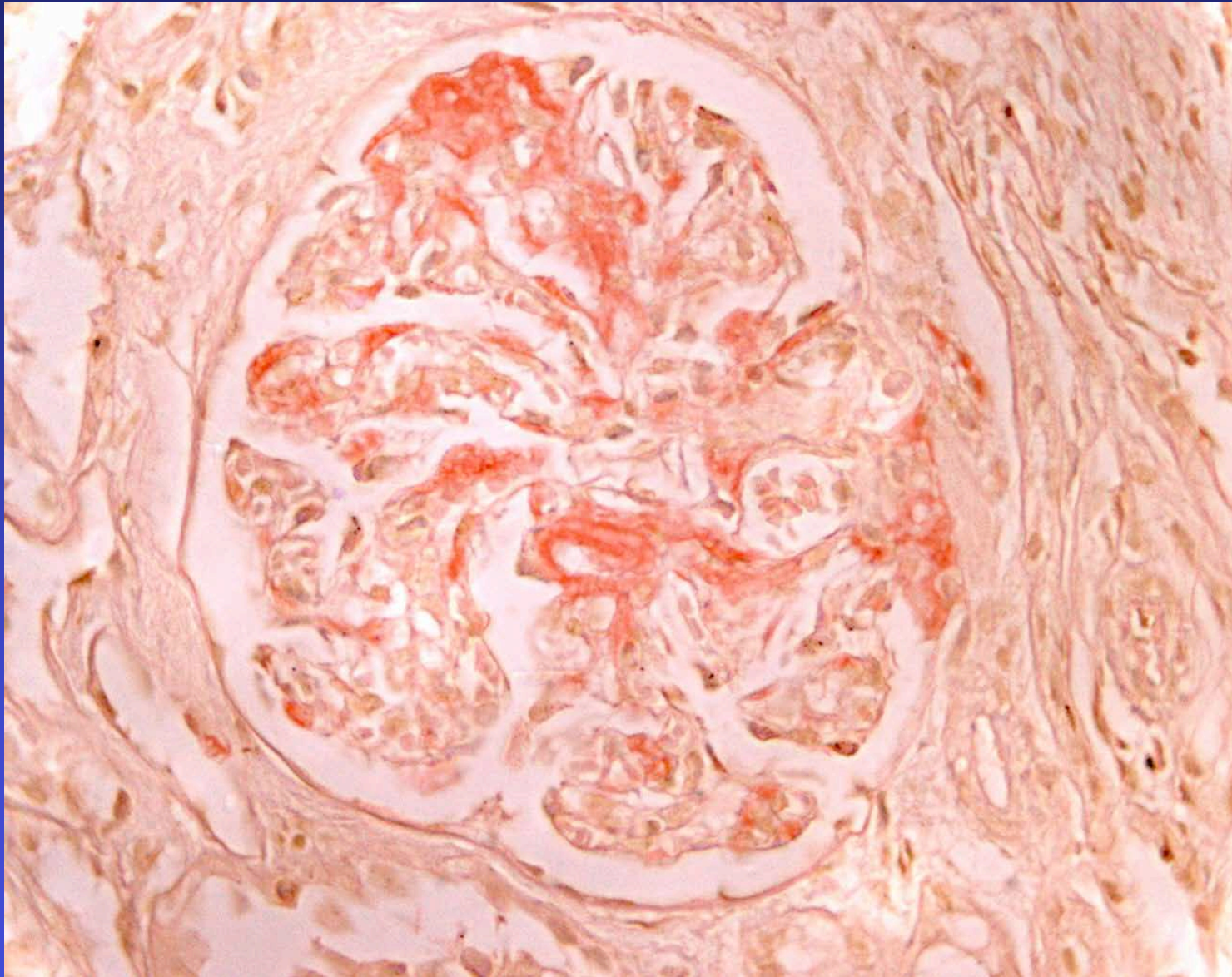
DEPOSITI DI AMILOIDE AL IN ARTERIOLA DI MEDIO CALIBRO (CONGO RED)



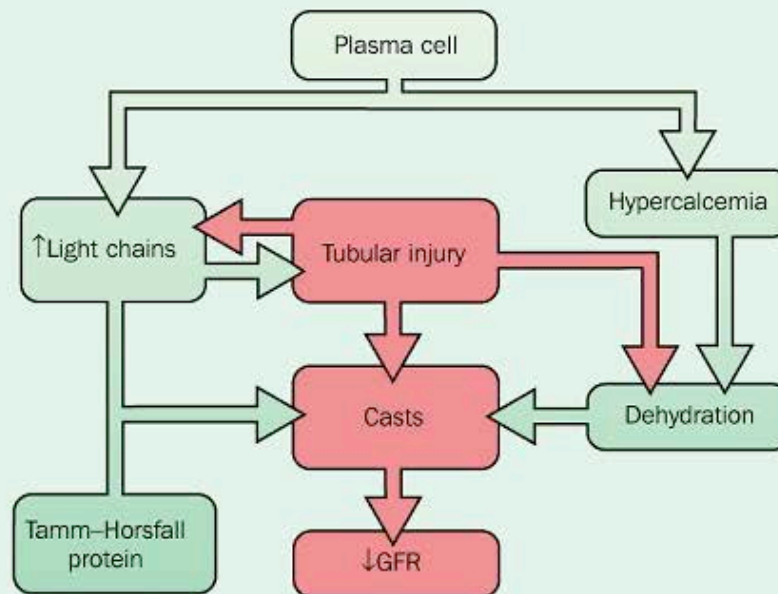
**DEPOSITI ARTERIOLARI DI AMILOIDE AL A LIVELLO DI ARTERIOLA AFFERENTE
(CONGO RED)**



DEPOSITI PARIETALI E MESANGIALI DI AMILOIDE AL (CONGO RED)



Genesis of myeloma kidney



Mieloma: sopravvivenza mediana

	Durie-Salmon stage
Stage I	60 months
Stage II	40 months
Stage III	15 months

FATTORI PROGNOSTICI NEGATIVI

- Età avanzata
- Presenza di atrofia e fibrosi interstiziale alla biopsia renale
- Presenza di insufficienza renale all'esordio di malattia
- Elevati livelli di PCR e/o di β 2-microglobulina

Malattia da deposizione di catene leggere

- Si manifesta di solito con insuff renale e sindrome nefrosica
- Di solito dovuta a frammenti di Ig kappa che precipitano nel nefrone
- Le catene leggere circolanti sono captate e metabolizzate parzialmente dai macrofagi, quindi secrete e precipitando causano danno tubulare e quindi proteinuria

Amiloidosi

- Di solito dovuta a catene leggere lambda (AL)
- La patogenesi è simile a quella della malattia da deposizione di catene leggere: le catene leggere sono captate e parzialmente metabolizzate dai macrofagi e quindi secrete, quindi precipitando formano fibrille (foglietti β) che sono rosso Congo positive
- Come la malattia da deposizione di catene leggere provocano danno tubulare e sindrome nefrosica

Ipercalcemia

- Dovuta a riassorbimento osseo in sede di lesioni litiche
- Valori di calcemia > 11.0 mg/dL si manifestano nel 15% dei pz con mieloma
- L'ipercalcemia contribuisce a provocare insufficienza renale per un effetto vasocostrittore e per deposizione di calcio intratubulare

Disfunzione tubulare sindrome di Fanconi acquisita

- Le catene leggere provocano disfunzioni tubulari senza insuff renale
- Più frequentemente dovuta a catene **kappa**
- Caratterizzata da acidosi renale prossimale con perdita di potassio, fosfati, acido urico e bicarbonati

Disfunzione tubulare sindrome di Fanconi acquisita

- Le catene leggere sono resistenti alla degradazione delle proteasi e tendono ad accumularsi nelle cellule dell'epitelio tubulare formando cristalli
- Il danno tubulare è dovuto agli effetti tossici delle catene leggere o indirettamente dal rilascio di enzimi lisosomiali intracellulari

Ruolo dell'IL-6

- IL-6 è un importante fattore di crescita per le plasmacellule mielomatose e possono giocare un ruolo nella genesi del danno renale
- IL-6 stimola la sintesi delle proteine di fase acuta da parte del fegato, promuovendo la formazione dei cilindri e probabilmente impedendo il riassorbimento delle catene leggere
- IL-6 stimola gli osteoclasti e quindi contribuisce a generare ipercalcemia

TERAPIA: ruolo del nefrologo

Trattare i fattori concomitanti e peggiorativi di insufficienza renale

- Disidratazione
- Ipercalcemia
- Iperuricemia
- Farmaci nefrotossici (es. FANS)

Iniziare precocemente il trattamento dialitico:

- pz ipercatabolici,
- anziani,
- ipoalbuminemici
- con diatesi emorragica

Prevenzione dell'insufficienza renale nel mieloma (1)

- Idratazione ev
- Sospensione dei farmaci nefrotossici (es. FANS)
- Schemi di chemioterapia/steroidi per trattare il mieloma e ridurre il carico delle catene leggere filtrate a livello renale

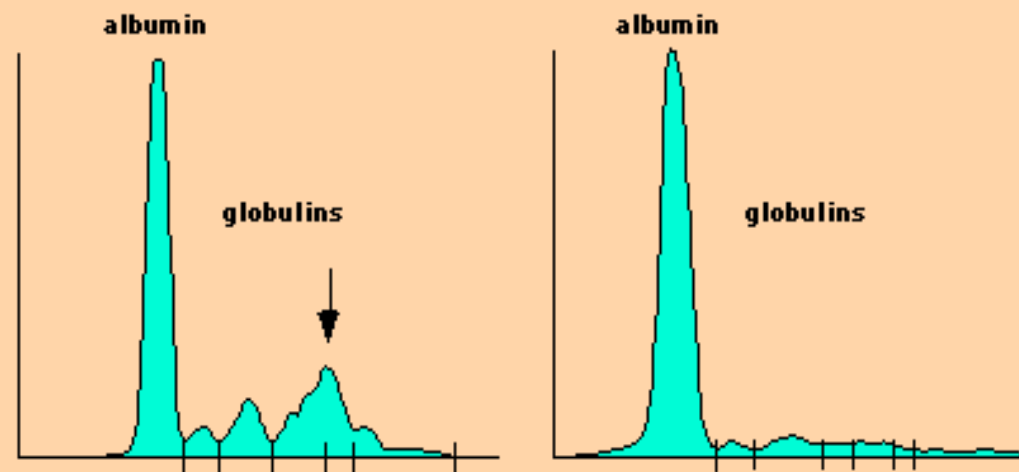
Prevenzione dell'insufficienza renale nel mieloma (2)

- **Evitare i diuretici dell'ansa se assente ipercalcemia:** possono favorire la formazione dei cilindri per via di una deplezione di volumi
- **Alcalinizzare le urine:** rende le catene leggere neutre o anioniche e quindi riduce l'interazione con la proteina di Tamm-Horsfall, anch'essa anionica
- **Colchicina:** diminuisce la secrezione della proteina di Tamm-Horsfall nel lume tubulare e impedisce in parte il suo legame con le catene leggere in studi animali

Plasmaferesi

- Effetto teorico di rimozione delle catene leggere circolanti, tossiche a livello renale
- Sembra maggiormente efficace quando la quota di catene leggere circolanti è significativa
- I dati che ne supportano l'efficacia sono limitati
- E' il trattamento di scelta se sono presenti segni/sintomi di iperviscosità
- Rischio di sanguinamento dopo la biopsia renale

Plasmaferesi



Efficacy of plasmapheresis in multiple myeloma Serum protein electrophoresis before (left panel) and after (right panel) four consecutive daily plasma exchanges in a patient with multiple myeloma and acute renal failure. The monoclonal peak representing the circulating light chains (arrow) has essentially disappeared. Courtesy of Andre Kaplan, MD

Studi sulla plasmaferesi: i limiti

- Pochi gli studi prospettici effettuati
- Gli studi presenti in letteratura hanno una casistica limitata
- Sarebbe auspicabile eseguire uno studio ampio, prospettico e randomizzato per stabilire l'utilità clinica della plasmaferesi nel prevenire l'insufficienza renale cronica terminale nei pazienti con mieloma

Terapia dei nuovi casi di mieloma multiplo: 1985-1998

Kyle, Mayo Clin Proc, 2003

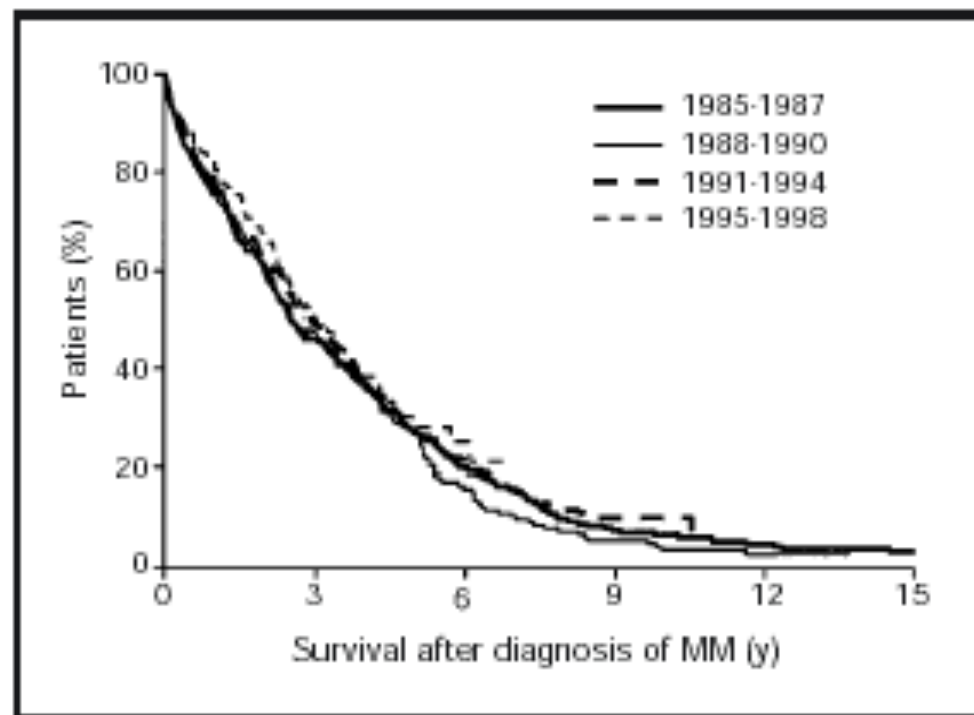


Figure 7. Duration of survival of patients after diagnosis of multiple myeloma (MM) did not differ according to year of diagnosis.

Mieloma: terapia

- Agenti alchilanti
 - Melfalan
- Steroidi
 - solo (boli di Desametasone) o in associazione (M&P, VAD)
- Ciclofosfamide
- Talidomide
- Bortezomib (Velcade): inibitori di proteosomi
- Interferon: per la terapia di mantenimento

Mieloma: terapia di supporto

- Bifosfonati
 - Stadio III: palmidronato a cicli mensili (JCO 1998;16:593)
 - ↓ eventi relati alle lesioni ossee 38% verso 51%, $p=0.015$
 - ↑ sopravvivenza media (21 verso 14 mesi)
- Fratture ossee da compressione: vertebroplastica
- Ipercalcemia
- Insufficienza renale: plasmaferesi (?)
- Infezioni
- Anemia: Eritropoietina