

IL COINVOLGIMENTO RENALE NELLE GAMMOPATIE MONOCLONALI E NEL MIELOMA

Lucia Barbara De Sanctis¹, Elena Sestigiani¹, Veronica Sgarlato¹, Benedetta Fabbrizio², Antonio Santoro¹

¹U.O. Nefrologia, Dialisi Ipertensione, Azienda Ospedaliera-Universitaria "S. Orsola-Malpighi", Bologna

²U.O. Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera-Universitaria "S. Orsola-Malpighi", Bologna

Renal involvement in monoclonal gammopathy and multiple myeloma

Lymphoproliferative disorders often involve the kidney either by direct cells infiltration (lymphoma) or by deposition of paraproteins (i.e. monoclonal gammopathy, multiple myeloma, LCDD, amyloidosis). Nowadays the latest phenomenon seems to be the most common as a result of the growing number of elderly people affected by monoclonal gammopathies. The nephrotoxic potential of monoclonal immunoglobulins and amyloidogenic proteins make monoclonal gammopathies clinical entities of considerable interest in nephrology. Renal involvement presents different clinicomorphological patterns depending on the qualitative and quantitative characteristics of the paraproteins. Tubulo-interstitial toxicity is frequent, while vascular and glomerular lesions resulting from non-inflammatory reactions due to immunoglobulin deposition are less common. Acute kidney failure may complicate the clinical course; this could be due to tubular obstruction by paraproteins or to hypovolemia induced by chemotherapy in association with diuretics. Early diagnosis of renal involvement will allow prophylactic interventions to prevent renal complications. At the same time, the increased number of therapeutic tools has enabled better management of kidney complications in lymphoproliferative disorders.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Monoclonal gammopathy, Multiple myeloma, Serum and urine free light chains, Renal complications

PAROLE CHIAVE:

Gammopatia monoclonale, Mieloma multiplo, Catene leggere libere sieriche ed urinarie, Danno renale secondario

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Lucia Barbara De Sanctis
U.O. Nefrologia, Dialisi Ipertensione
Via P. Palagi 9
40138 Bologna
e-mail:
luciarbarbara.desanctis@aosp.bo.it

INTRODUZIONE

L'associazione tra malattia plasmoproliferativa e danno renale è nota da oltre un secolo (1, 2). La presenza di componenti urinarie anomale fu riconosciuta per la prima volta nel 1848 da H. Bence Jones e W. Macintyre (3, 4) che descrissero, in un paziente con dolori ossei ed edema, una insolita solubilità al calore del sedimento urinario che riprecipitava con il raffreddamento. Nel 1962 tale proprietà venne attribuita alla presenza nel sedimento urinario di proteine costituite da Ig anomale monoclonali (5).

Il disordine che accomuna le patologie ematologiche ed il danno renale secondario è rappresentato dalla costante presenza, nel sangue e/o nelle urine, di paraproteine anomale (Ig, componente M) o loro subunità (catene leggere-pesanti LHC, componenti incomplete). Le Ig anomale e le LHC sono il risultato o di una proliferazione abnorme/anomala di un singolo

clone plasmacellulare e dei loro immediati precursori (cellule B attivate) o di una disregolazione di geni relativi all'assemblaggio delle Ig monoclonali. Ne deriva un'alterazione qualitativa e quantitativa nella sintesi delle Ig, con produzione di un singolo tipo di Ig intera e/o frammenti di Ig, tutti antigenicamente simili. La gamma di alterazioni geniche implicate è piuttosto vasta con un conseguente spettro eterogeneo di quadri ematologici.

La crescente diffusione delle gammopatie monoclonali richiede sempre più spesso una valutazione funzionale renale in relazione alle possibili conseguenze derivanti dalla deposizione di paraproteine filtrate e/o dei loro metaboliti nel tessuto renale. Questo fenomeno riveste quindi un problema nefrologico di crescente interesse considerata l'aumentata prevalenza delle gammopatie con l'allungamento della vita media delle popolazioni occidentali. È importante sottolineare che, considerato l'ampio spettro nosografico delle gammo-

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	linemica	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

patie, le manifestazioni renali ad esse correlate sono decisamente polimorfe, spesso sottostimate e non sempre correttamente interpretate (Tab. I).

Fino ad oggi si è giunti a definire sia gli aspetti patogenetici sia clinici ed istomorfologici del danno renale secondario alle patologie ematologiche, in particolare il mieloma kidney, l'amiloidosi AL e la malattia da deposizione di catene leggere (LCDD). La biopsia renale è necessaria per definire il tipo di danno renale e spesso fornisce importanti informazioni con risvolti prognostici e terapeutici. Dal punto di vista istomorfologico esiste, infatti, una vasta gamma di lesioni che si caratterizzano per un diverso grado di coinvolgimento delle varie strutture renali: da modesti segni di tossicità tubulare fino a tubulopatie acute, secondarie a precipitazione intratubulare di paraproteine, da modeste lesioni glomerulari fino a glomerulopatie sclerosanti.

Dal punto di vista patogenetico, indipendentemente dal tipo di gammopatia, il danno renale che ne consegue può essere riconducibile a differenti meccanismi: deposizione intraparenchimale di catene leggere circolanti; precipitazione dei cast intratubulari durante la fase di escrezione delle catene leggere; liberazione di fattori permeabilizzanti la membrana basale glomerulare; lesioni secondarie alla lisi tumorale come la nefropatia uratica; danni su base iatrogenica specie da uso/abuso di FANS (Tab. II). Raramente si assiste ad una infiltrazione diretta del tessuto renale da parte delle plasmacellule monoclonali mentre le lesioni da escrezione o deposizione di catene leggere sono le nefropatie che più frequentemente complicano il decorso delle discrasie plasmacellulari.

È indubbio il ruolo patogenetico svolto dalle catene

TABELLA II - MECCANISMI DELLE LESIONI RENALI IN CORSO DI GAMMOPATIE MONOCLONALI E MIELOMA MULTIPLO

- DA DEPOSIZIONE TISSUTALE
 - *Malattia da depositi di Ig monoclonali
 - *Amiloidosi
- DA ESCREZIONE
 - *Rene da mieloma
 - *Sindrome di Fanconi da catene leggere
- DA LISI TUMORALE
 - *Ipercalcemia
 - *Iperuricemia
- DA FARMACI
 - *Chemioterapia *FANS *Bifosfonati

leggere libere prodotte dal clone anomalo (6). In particolare, sono le complesse interazioni tra le caratteristiche fisico-chimiche delle catene leggere espresse nella loro regione variabile (come la glicosilazione, l'inserzione dei gruppi idrofobici residui, ecc.) ed il microambiente glomerulo-tubulare (sistemi recettoriali, uromodulina o proteina di Tam Horsfall, fattori di crescita, ecc.) che determinano la sede di danno renale glomerulare o tubulare e di conseguenza il tipo prevalente di lesione istologicamente documentabile.

La complessità e vastità delle interazioni ematologico-nefrologiche in corso di gammopatia nonché l'impatto della terapia sulla malattia primitiva e sulle complicanze renali, stanno modificando interpreta-

zione, decorso e prognosi di tali condizioni. Si rende quindi indispensabile una stretta collaborazione tra gli specialisti dei due settori in termini diagnostici e terapeutici (2). In tema di gammopatie monoclonali e rene abbiamo nel presente lavoro provveduto alla stesura di una messa a punto delle nozioni patogenetiche, cliniche e terapeutiche oggi conosciute integrata dall'esperienza del nostro centro.

EPIDEMIOLOGIA

Con il termine di gammopatie monoclonali ad incerto significato (MGUS nella letteratura Internazionale), si definisce la presenza nel siero di Ig monoclonali o biclonali (componente M) derivante dalla proliferazione midollare di un clone di plasmacellule o dei linfociti B. In quest'ambito il clone nel midollo osseo risulta inferiore al 10% e non presenta atipie, la concentrazione di proteina M nel siero risulta inferiore a 3 g/dL, nelle urine è viceversa assente. Le MGUS hanno un'incidenza pari allo 0.15% nella popolazione generale. Sono diagnosticate sempre più frequentemente nei soggetti anziani: dopo i 70 anni di età l'incidenza raggiunge infatti il 7.5% vs 5% per età compresa tra 50 e 70 anni e 3% per età inferiore a 50 anni.

Al momento della diagnosi di MGUS non è prevedibile l'evoluzione, pertanto resta una patologia considerata di incerto significato prognostico. Può restare silente per anni con rischio di progressione verso il mieloma multiplo od altra malattia linfoproliferativa che aumenta, nel singolo soggetto, con il trascorrere degli anni di malattia e verificarsi nell'1% dei casi.

Il mieloma multiplo (MM) è caratterizzato dalla proliferazione neoplastica di un singolo clone midollare di plasmacellule superiore al 10% che risultano in grado di produrre Ig monoclonali (proteina M) superiore a 3 g/dL.

Nel 50% dei casi il MM è di tipo IgG, 25% IgA e nella restante percentuale è di tipo micromolecolare (a catene leggere k o λ), raramente di tipo IgD, IgE, IgM.

Viene riconosciuto come la 2° patologia ematologica per frequenza, costituisce circa il 10% di tutte le patologie ematologiche maligne e l'1% di tutte le neoplasie (7, 8). Prevale nel sesso maschile con rapporto uomo donna di 3:2 e risulta più frequente nell'età avanzata (il 68% dei pazienti ha più di 68 anni, il 15% tra i 60-65 anni ed il 2% ha meno di 40 anni). L'incidenza annuale del mieloma multiplo è di 4.3 per 100000 abitanti (2), ma con una variabilità di incidenza a seconda delle fasce di età considerate (1:100000 nella popolazione compresa tra 40 e 49 anni, 49:100000 nella popolazione di età superiore a 80 anni). In USA sono riportati ad oggi 15000 nuovi casi/anno ed in Europa fino a 21000 nuovi casi/anno. In Italia le stime parlano di poco più di 2100 nuovi casi di mieloma

ogni anno tra le donne e 2300 nuovi casi tra gli uomini. La sopravvivenza media dei pazienti con MM senza compromissione d'organo è stimata a 24-44 mesi.

Una riduzione della funzione renale può essere presente all'esordio nel 20-50% dei pazienti con MM, e il deficit della funzione renale nelle fasi di progressione della malattia ematologica può verificarsi fino al 70% dei pazienti (9).

Solo il 15% dei MM IgG evolve verso l'insufficienza renale, contro il 35% dei MM IgA ed il 60% delle forme micromolecolari.

La diagnosi di insufficienza renale è spesso simultanea a quella di MM ma è da sottolineare che esiste una differenza evidente nella incidenza della IRA a seconda che consideriamo le casistiche ematologiche rispetto a quelle nefrologiche. Nelle ampie casistiche riportate dagli ematologi l'IRA è riferita in meno del 20% dei pazienti con MM, viceversa nelle casistiche nefrologiche si arriva fino al 80% dei pazienti. Questo può essere spiegato, almeno in parte, dal fatto che in ambiente nefrologico giungono soprattutto pazienti con elevata massa tumorale in cui è concentrato quasi il 90% dei pazienti con funzione renale alterata (10).

PATOGENESI DEL DANNO RENALE

Il rene svolge un ruolo chiave nel metabolismo delle catene leggere libere monoclonali (FLC). La concentrazione sierica delle FLC, dipende dall'equilibrio fra produzione plasmacellulare ed eliminazione renale (Fig. 1).

In condizioni fisiologiche la concentrazione plasmatica di FLC k (pm 22-25 KD) varia da 3.3 a 19.4 mg/L, mentre per la concentrazione plasmatica delle λ è di 5.7-26.3 mg/L.

Il test che ci permette di determinare la concentrazione sierica delle FLC è importante per stabilire la monoclonalità in base al valore del rapporto k/ λ che in condizioni normali è di 0.26-1.65. Se il valore di tale rapporto è superiore a 1.65 si ha monoclonalità per catene k, se il valore è inferiore a 0.26 la monoclonalità è per le catene λ .

Le FLC vengono rapidamente eliminate dal siero (emivita di 2-4 ore) e metabolizzate nel rene a livello del tubulo prossimale e solo una piccola quantità viene eliminata con le urine. In un giorno il rene può metabolizzare dai 10 a 30 g di FLC a fronte di una produzione giornaliera in condizioni fisiologiche di 0.5-1 g.

Il 90% delle FLC circolanti, grazie al basso peso molecolare ed alla carica positiva, viene liberamente filtrato dal glomerulo e quindi riassorbito a livello del tubulo prossimale dove le FLC vengono infine degrada-

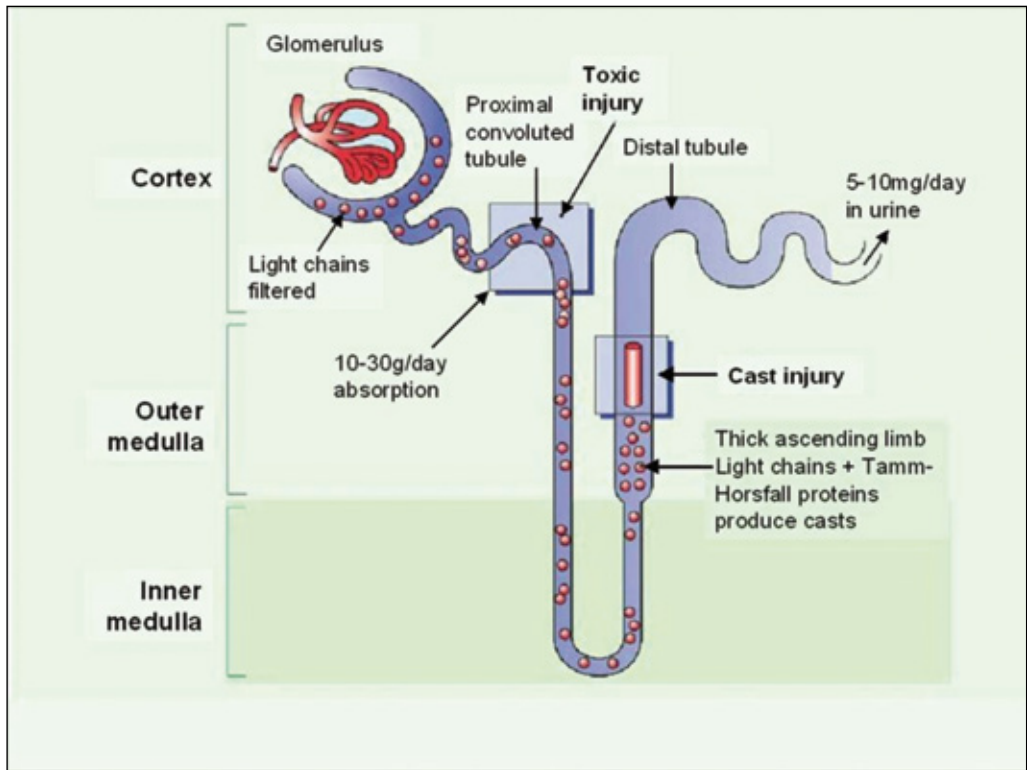


Fig. 1 - Rene e metabolismo delle catene leggere libere monoclonali (FLCs).

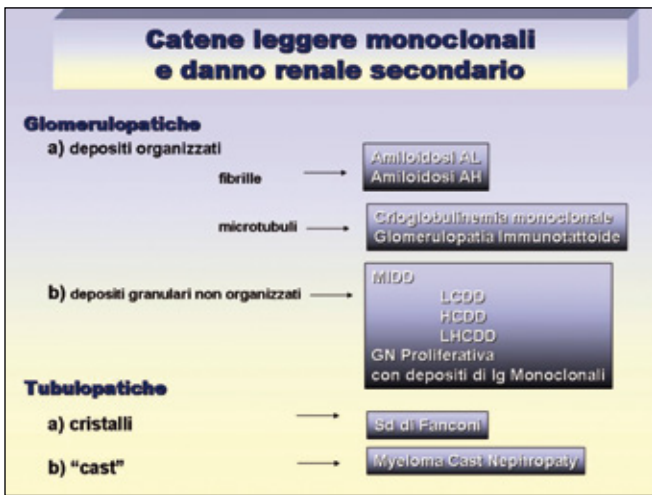


Fig. 2 - Lesioni renali secondarie alla deposizione di catene leggere libere monoclonali.

te. I processi di riassorbimento e catabolismo tubulare sono mediati da un sistema recettoriale di trasporto situato a livello del *brush-border* delle cellule tubulari. Il sistema cubillina/megalina lega le FLC che, grazie all'azione della claritina, passano all'interno della cellula tubulare e sono quindi catabolizzate da enzimi idrolitici lisosomiali (11).

Quando il processo recettoriale viene saturato, le FLC raggiungono il tubulo distale e sono quindi escrete con le urine in elevata concentrazione. Se la quota circolante delle FLC è elevata, il processo catalitico tubulare oltre che venire saturato può esso stesso scatenare un eccessivo *release* di enzimi lisosomiali che conducono ad una alterazione acuta delle cellule tubulari con vacuolizzazione, frammentazione e desquamazione delle stesse.

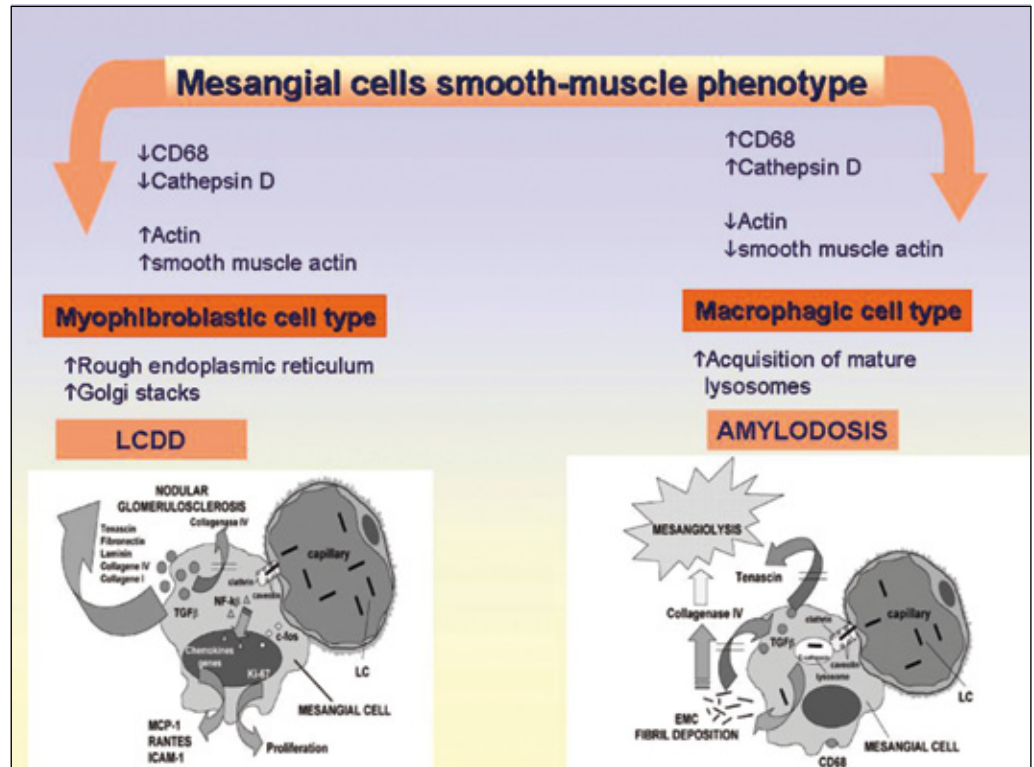
Sulla base dei meccanismi del metabolismo renale delle catene leggere e delle differenti sedi del nefrone ove possono esplicare le potenziali azioni patogene, possiamo schematicamente distinguerne due tipologie: glomerulopatiche e tubulopatiche (12).

Le prime, *glomerulopatiche*, riconoscono come bersaglio cellulare il mesangio inducendo due distinte "mesangiopatie" da deposizione di catene leggere, ovvero la forma caratterizzata da depositi granulari elettron-densi (L e H CDD) e la forma caratterizzata da depositi di materiale fibrillare (amiloidosi). Le seconde, definite *tubulopatiche*, esplicano la loro azione patogena a livello tubulare, sia prossimale che distale, dando luogo a due distinte "tubulopatie", rispettivamente Sindrome di Fanconi e *Myeloma Cast-Nephropathy* (Fig. 2).

Ma come interagiscono le Ig monoclonali/catene leggere con le cellule bersaglio del parenchima renale e soprattutto perché esiste una selettiva patogenicità delle singole catene per ogni specifico sito del nefrone? (13).

Non vi sono a tutt'oggi delle chiare risposte a tali

Fig. 3 - Patogenesi di danno renale nelle LCDD e amiloidosi AL: ruolo del mesangio.



domande in quanto entrano in gioco complessi meccanismi che coinvolgono sia la struttura delle LC sia fattori legati all'ospite.

Come noto le Ig sono costituite da due coppie di catene leggere ed una coppia di catene pesanti, le quali presentano una regione costante ed una variabile. Sia le catene k che le λ hanno una regione costante polipeptidica di 105-107 AA. Ciò che distingue le catene leggere è la composizione della regione variabile le cui variazioni strutturali pertanto, sono correlate alla patogenicità d'organo nonché alla nefrotossicità.

È noto che dall'interazione fra FLC e strutture renali derivano, nella maggioranza dei casi, lesioni a livello tubulare e solo nel 30% dei casi il danno renale si estrinseca a livello glomerulare.

1. Meccanismo patogenetico mediato dalle catene leggere glomerulopatiche: ruolo del mesangio nella LCDD e nella amiloidosi AL

Normalmente le FLC filtrate dal glomerulo non interagiscono con le cellule mesangiali, tuttavia possono risultare patogene in tale sede in quanto, anatomicamente, l'endotelio ed il subendotelio rappresentano la prima zona del nefrone ove le FLC possono interagire e risultare inabili a superare la membrana basale glomerulare.

La sostituzione di aminoacidici a livello della regione variabile della catene leggere sia k che λ (come l'introduzione di residui idrofobici, la glicosilazione, ecc.) è correlata alla deposizione di catene leggere a livello mesangiale.

Il mesangio svolge un ruolo chiave nelle patologie come LCDD ed amiloidosi AL in cui le FLC interagiscono specificatamente con le cellule mesangiali attraverso un sito recettoriale morfologicamente simile a quello tubulare (14). Da tale interazione deriva un'alterata omeostasi della cellula mesangiale che conduce ad una reazione a cascata di eventi: si osserva *in primis* un riarrangiamento del citoscheletro cui fa seguito la trasformazione fenotipica della cellula mesangiale che conduce alla produzione autocrina e selettiva di varie citochine ad azione proliferativa (come PDGF e TGF-β che determinano l'espansione della matrice mesangiale per aumentata sintesi proteica della matrice extracellulare o formazione e deposizione di materiale organizzato in strutture fibrillare).

In particolare il primo evento innescato è dunque la modificazione del citoscheletro della cellula mesangiale esposta al contatto con la FLC: si attiva uno stimolo mitogeno mediato da molecole di segnale, quali il c-fos, che raggiunge il nucleolo e che determina una maggiore sfericità della cellula mesangiale e una maggiore rugosità della superficie; tale fenome-

no aumenta le possibilità di interagire con altre FLC. Contemporaneamente viene stimolata la produzione autocrina di varie citochine all'interno delle cellule mesangiali quali metallo proteinasi 1 (attraverso l'attivazione di NF- κ B) e il PDGF β e TGF- β , con conseguente aumentata sintesi di matrice extracellulare. Tale complesso fenomeno conduce come già detto a due distinte forme di mesangiopatie: 1) amiloidosi AL ove si osservano depositi strutturati organizzati in fibrille a livello glomerulare; 2) LCDD caratterizzata da depositi granulari non organizzati di materiale elettrondenso a livello subendoteliale e mesangiale.

Nella LCDD le catene leggere non sono catabolizzate dalle cellule mesangiali, tendono ad aggregarsi tra loro stimolando la produzione di proteine della matrice extramesangiale, fenomeno quest'ultimo che determina la comparsa della glomerulosclerosi nodulare (15). Si ha, infatti, una trasformazione fenotipica della cellula che sotto l'influenza di alcune citochine ad azione proliferativa provoca una *down-regulation* del release di MMP ed una *up-regulation* del release di tenascina C, principale proteina della matrice riscontrata nei noduli mesangiali. Bisogna tuttavia sottolineare che nella LCDD, il tipico quadro di sclerosi nodulare può essere preceduta da altri tipi di lesione di tipo proliferativo, in relazione all'entità dello stimolo proliferativo indotto dalle citochine PDGF e TGF- β .

Il danno glomerulare secondario alla deposizione di catene leggere come detto, può essere di due tipi (Fig. 3). Ciò che differenzia la patogenesi delle due forme, la LCDD e l'amiloidosi, è fondamentalmente legato alla trasformazione fenotipica delle cellule mesangiali. La cellula mesangiale da muscolare lascia si trasforma fenotipicamente in cellula macrofagica, sarà implicata nella patogenesi dell'amiloidosi di tipo AL; viceversa la trasformazione fenotipica in cellula miofibroblastica, è implicata nella patogenesi della LCDD. Nel primo caso la cellula mesangiale acquisisce una maggiore attività catalitica che conduce a mesangiolisi, nel secondo caso la cellula è invece stimolata a produrre ed accumulare nella matrice proteine ad azione sclerosante.

2. Patogenesi del danno renale mediato dalle catene leggere tubulopatiche: sindrome di Fanconi

Diversi sono i meccanismi patogenetici che intervengono nelle lesioni tubulari della sindrome di Fanconi (16). In tale patologia, infatti, è coinvolta la cellula del tubulo prossimale ove, per effetto patogeno delle catene leggere, può instaurarsi una sorta di *nock-out* funzionale. Le FLC, prevalentemente di tipo k, responsabili di tale tubulopatia, presentano una alterazione della struttura primaria, ovvero residui idrofobici nella regione ipervariabile CDR1. A seguito del processo di endo-

citosi tubulare, le FLC anomale tendono ad aggregarsi e precipitare all'interno della cellula tubulare, determinando così necrosi cellulare e precipitazione di cristalli intracitoplasmatici diversi dai *cast*. Sembra infatti che nella sindrome di Fanconi vi sia la perdita di microvilli delle cellule tubulari e una ridotta attività della Na-KATPasi indispensabile per il metabolismo energetico cellulare; tali fenomeni condurrebbero alla riduzione dell'attività mitotica cellulare con conseguente apoptosi e morte cellulare. L'endocitosi delle FLC nelle cellule tubulari provocherebbe inoltre la produzione di citochine (come IL6 e IL8) e TNF- α capaci di innescare una reazione infiammatoria richiamando macrofagi e linfociti che producono metallo proteinasi ed aumentata produzione di TGF- β con deposizione di proteine della matrice e conseguente fibrosi ed atrofia interstiziale.

3. Patogenesi del danno renale mediato dalle catene leggere tubulopatiche: Myeloma Cast Nephropathy

La forma più comune di danno renale è rappresentata dal *myeloma cast nephropathy* caratterizzata da depositi extracellulari ed intratubulari di FLC degradate e legate alla glicoproteina di Tamm-Horsfall (THP o uromodulina). Tale proteina sintetizzata a livello tubulare mostra una particolare affinità per le FLC. Ciò che rende le FLC *tubulotossiche*, e quindi più affini all'uromodulina, è anche in questo caso l'alterazione della regione ipervariabile in un segmento ben definito costituito da 9 AA.

La *tubulotossicità* delle FLC determina a livello del tubulo un ridotto riassorbimento di sodio nel tratto prossimale, mentre a livello dell'ansa di Henle l'azione patogena delle FLC si estrinseca in una maggiore aggregazione delle paraproteine grazie al legame fra il segmento aminoacidico sopraccitato delle FLC con le THP (16).

Vari fattori come la disidratazione, l'ipercalcemia, l'acidosi, la furosemide, i FANS, il mezzo di contrasto iodato, promuovono la formazione di tali aggregati con conseguente ostruzione tubulare. Tale processo ostruttivo aumenta la pressione endoluminale, riduce la velocità di filtrazione glomerulare e riduce il flusso ematico con conseguente compromissione della funzione renale.

La ridotta *clearance* tubulare delle FLC ne aumenta la concentrazione nei tubuli e contribuisce al mantenimento di un circolo vizioso che conduce al cosiddetto "myeloma cast nephropathy". La velocità di formazione dei *cast* aumenta quando aumentano le FLC, ma vi sono delle differenze nella nefrotossicità tanto che ci sono pazienti che presentano un danno renale significativo a fronte di una bassa concentrazione sierica di FLC.

4. Meccanismi patogenetici di danno renale mediato da ulteriori fattori (sd da lisi tumorale, ipercalcemia, farmaci)

È importante considerare come cofattori o cause alternative di danno renale acuto in corso di mieloma altri meccanismi che possono favorire la formazione dei cilindri intraluminari nel tubulo distale.

I fattori precipitanti un quadro di IRA in corso di MM sono rappresentati principalmente da: l'*ipercalcemia* (conseguente all'eccessiva azione riassorbitiva degli osteoclasti ed alla ridotta formazione ossea indotte dalle plasmacellule neoplastiche e mediate da alcune citochine attivanti gli osteoclasti), l'*iperuricemia* (da lisi tumorale) i FANS (utilizzati per il controllo della sintomatologia dolorosa), la somministrazione di *mezzi di contrasto radiologici* (utilizzati in corso di indagini radiologiche a scopo stadiante) e la produzione di *citochine* con effetti emodinamici (IL6, prodotta dalle plasmacellule e responsabile di elevato turnover osseo e quindi di ipercalcemia). Nella maggior parte dei casi tali fattori esplicano il loro danno attraverso condizioni che direttamente (calcemia) o indirettamente (ipovolemia, emoconcentrazione, ipotensione) riducono la perfusione renale favorendo la precipitazione intratubulare di catene leggere.

QUADRI CLINICI

Come già detto, virtualmente tutte le gammopatie possono determinare un coinvolgimento renale. Il polimorfismo dei quadri clinici dipende soprattutto dalla diversità di insulto determinato dalle catene leggere.

Disfunzioni tubulari

Questo quadro è caratterizzato da un difetto a carico del tubulo prossimale (*sindrome di Fanconi*), che si esprime con diverse anomalie urinarie (glicosuria, aminoaciduria, fosfaturia, lioziumuria) acidosi tubulare prossimale, ipokaliemia, ipofosfatemia, ipouricemia e proteinuria (17, 18). Benché la sindrome di Fanconi rappresenti una ben nota complicanza del mieloma, si può ritenere che essa non sia una manifestazione comune in questi pazienti (19). È inoltre comune un difetto della capacità di acidificazione delle urine e pertanto il danno tubulo-interstiziale è spesso complicato dalla aumentata incidenza di infezioni delle vie urinarie con lesioni pielonefritiche; un ulteriore aggravamento del quadro infine, può derivare dall'infiltrazione plasmacellulare e dalla nefrocalcinosi legata all'ipercalcemia spesso presente in corso di mieloma multiplo. Diversi Autori riferiscono la regressione di tali alterazioni tubulari dopo l'inizio della chemioterapia.

Sono rare le disfunzioni a carico del tubulo distale che si esprime come acidosi tubulare distale o diabete insipido nefrogenico.

La presentazione istologica della sindrome di Fanconi è caratterizzata da cilindri ialini nei tubuli costituiti dalla proteina di Bence Jones, goccioline di sostanza ialina all'interno delle cellule epiteliali tubulari, fibrosi interstiziale e atrofia tubulare.

Proteinuria

La presenza di proteinuria è stata osservata nell'80% dei casi di mieloma multiplo e consiste principalmente nella perdita urinaria di catene leggere anche massiva (>10 g/die). Una proteinuria costituita da catene leggere libere è presente in misura diversa nei vari tipi di mieloma: IgG 60%, IgA 70%, mielomi BJ 100%. Solo il 15-25% dei pazienti sviluppa una vera sindrome nefrosica. Inoltre, è abbastanza insolito il riscontro di perdita urinaria significativa di albumina, elemento indicativo di danno glomerulare dovuto alla presenza di amiloidosi, malattia da deposito di catene leggere (LCDD) o glomerulonefrite sovrapposta.

Le prime due circostanze interessano ciascuna circa il 10% dei pazienti con danno renale da mieloma, mentre meno descritta è la presenza di una glomerulonefrite sovrapposta. Sono riportati casi sporadici di mieloma con associata glomerulonefrite proliferativa endocapillare, membranosa, membranoproliferativa ed extracapillare. Alcuni Autori ipotizzano che l'associazione tra mieloma e glomerulonefrite non sia casuale, ma che, il mieloma stesso possa favorire l'insorgenza della malattia glomerulare.

Insufficienza renale acuta

L'incidenza di episodi di insufficienza renale acuta in corso di gammopatie monoclonali è rilevante (20). Il 15-20% dei pazienti affetti da MM presenta un quadro di insufficienza renale acuta (IRA) all'esordio e nel 70% di questi essa costituisce la prima manifestazione del MM con importante impatto sulla sopravvivenza del paziente (21).

L'IRA può manifestarsi anche in assenza di lesioni istologiche (funzionale), o essere espressione di una necrosi tubulare acuta.

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.

È stato riscontrato che il rischio di sviluppare una IRA è tanto maggiore, quanto più probabile è la presenza di FLC-proteinuria: si va infatti, da un'incidenza del 14% nei mielomi IgG, fino ad una incidenza nel

60% nei mielomi a catene leggere. Come abbiamo già riportato, vengono considerati fattori favorevoli l'insorgenza di IRA l'infiltrazione plasmacellulare, la precipitazione di acido urico o di calcio, l'uso di FANS, farmaci (diuretici) e l'infusione di mezzi di contrasto. La possibilità di ottenere la reversibilità dell'IRA si osserva in poco più del 50% dei casi. Qualora, invece, persista un quadro di IR la prognosi è peggiore, anche per il fatto che al quadro clinico del mieloma si aggiunge quello dell'uremia, con un maggior rischio di complicanze per i pazienti.

La presenza di malattia renale ed in particolare di insufficienza renale in paziente con mieloma è di importanza prognostica in quanto si associa ad un significativo aumento in termini di morbilità e mortalità. La sopravvivenza media dei pazienti con mieloma, infatti, è approssimativamente pari a 36 mesi, la sopravvivenza a 5 anni è 18-27% e l'insufficienza renale è la più comune causa di morte dopo le infezioni. La causa di morte precoce (entro 60 giorni dalla diagnosi) che si verifica nel 10% dei pazienti, è attribuibile frequentemente alle infezioni (45% dei casi) ed all'insufficienza renale (28% dei casi).

Il "rene da mieloma", la LCDD e l'amiloidosi hanno tuttavia una diversa prognosi sia riguardo alla reversibilità della insufficienza renale cronica che riguardo alla sopravvivenza del paziente. Il recupero funzionale renale si osserva in meno del 50% dei pazienti con rene da mieloma ed in meno del 10% di quelli con LCDD, ma la sopravvivenza mediana del paziente è di 12 mesi in presenza di rene da mieloma, 24 mesi in presenza di amiloidosi e 36 mesi di LCDD (22).

QUADRI ISTOLOGICI

Studi autoptici in pazienti con mieloma hanno evidenziato una *cast nephropathy* nel 30-50% dei casi, una LCDD nel 2-3% ed una amiloidosi nel 4-5%. In studi eseguiti invece su biopsie in pazienti viventi affetti da mieloma ed insufficienza renale, l'incidenza della *cast nephropathy* è risultata addirittura interessare il 40-70% dei casi contro il 19-26% della LCDD, il 7-30% della amiloidosi e meno dell'1% della crioglobulinemia.

In corso di gammopatia può essere riscontrata insufficienza renale cronica a rapida evoluzione che può essere ricondotta al mieloma, amiloidosi AL, LCDD, a cui si associano danni renali secondari (nefrocalcinosi, infiltrazione plasmacellulare, nefrite interstiziale cronica).

Il quadro clinico di compromissione renale in corso di mieloma è spesso aspecifico e non vi è correlazione tra parametri clinico-laboratoristici e lesioni istologiche renali. Diversi tipi di danno renale possono coesistere nell'ambito dello stesso caso ed il quadro clinico di compromissione renale può essere aspecifico; posso-

no coesistere dunque nello stesso paziente differenti tipologie di lesione renale riconducibili alla stessa emopatia (23, 24).

In base a quanto detto ed in considerazione del fatto che il quadro clinico di compromissione renale può essere comune a diverse emopatie ma anche diverso in corso della stessa emopatia, risulta quindi evidente l'importanza della biopsia renale nel percorso diagnostico del paziente affetto da nefropatia secondaria a malattia ematologica.

Myeloma cast nephropathy

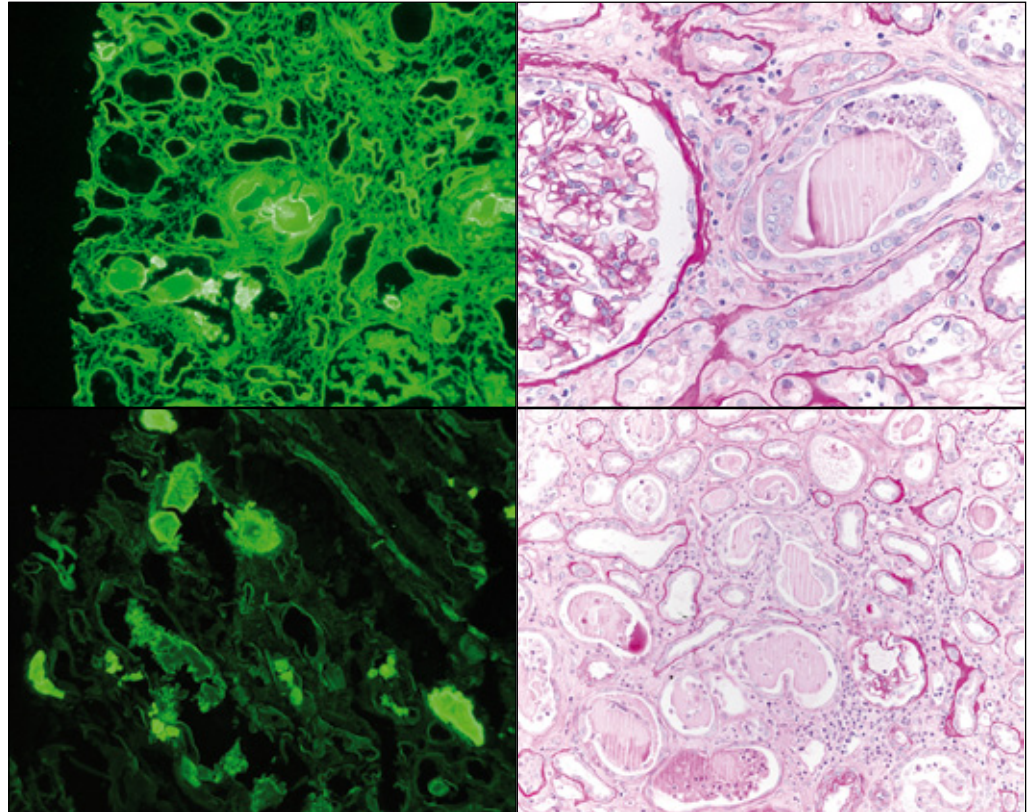
In circa il 65% dei pazienti i reni appaiono di volume normale, mentre in un terzo risultano di volume moderatamente aumentato. Solo il 2% dei pazienti presenta una localizzazione renale del mieloma, caratterizzata da massivi infiltrati di plasmacellule neoplastiche, frammentate a monociti e linfociti, situate a livello dell'ilo e dell'interstizio, senza coinvolgimento dei glomeruli.

Microscopia ottica

Il quadro caratteristico è quello definito come "rene da mieloma" ("*myeloma kidney*", "*myeloma cast nephropathy*", "*light chain cast nephropathy*"), che è costituito dalla presenza di voluminosi cilindri tubulari, circondati da cellule giganti multinucleate (Fig. 4). I cilindri hanno un tipico aspetto denso, con struttura lamellare e rime di frattura, e risultano intensamente eosinofili, PAS positivi, Tioflavina T positivi, polieicromi alla tricromica. Gli elementi costitutivi dei cilindri sono rappresentati dalle catene leggere e dalla proteina di TH; a volte le catene leggere k danno origine a formazioni cristalline aghiformi o romboidali incluse nei cilindri. Intorno a questi caratteristici cilindri si osserva una intensa reazione cellulare, che comprende cellule mononucleate e cellule giganti multinucleate. I cilindri si rinvencono soprattutto nei tubuli distali e nei collettori, ma possono formarsi anche nei tubuli prossimali. La progressiva apposizione di nuovo materiale determina un ingrandimento dei cilindri, con dilatazione del tubulo, appiattimento dell'epitelio di rivestimento e, talora, rottura della membrana basale, seguita da diffusione di materiale nell'interstizio e sviluppo di una reazione infiammatoria. Oltre alla presenza dei cilindri, i tubuli presentano anche altre lesioni: dilatazione del lume, atrofia, appiattimento e degenerazione dell'epitelio, fenomeni di necrosi più o meno estesi. Queste lesioni non interessano solo i tubuli contenenti cilindri, ma anche quelli che ne sono privi.

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 incremento delle cellule, un aumento della matrice mesangiale, o un ispessimento/raggrinzimento ischemico della membrana basale dei capillari.

Fig. 4 - Rene da mieloma.



Immunofluorescenza

Solitamente l'immunofluorescenza risulta positiva unicamente a livello dei cilindri tubulari (Fig. 4). Nella maggioranza dei casi questi cilindri sono composti da catene leggere e proteina di TH, a cui possono essere associate altre immunoglobuline, albumina e fibrinogeno; a volte si possono osservare cilindri costituiti unicamente dalla catena leggera prodotta dalle plasmacellule neoplastiche. Gli anticorpi marcati solitamente si dispongono alla periferia dei cilindri, che appaiono intensamente fluorescenti, lasciando negativa la parte centrale.

Microscopia elettronica

L'aspetto ultrastrutturale dei cilindri è piuttosto variabile, potendosi osservare casi in cui la matrice è densa ed omogenea, ed altri in cui è grossolanamente fibrillare. Il loro tipico aspetto frammentato sembra derivare dalla presenza di cristalli proteici di diverse dimensioni. Le cellule giganti circostanti, oltre a presentare nuclei ben sviluppati, possono contenere cristalli simili a quelli presenti nel lume tubulare. Anche le cellule tubulari, in presenza di LC-proteinuria, possono contenere cristalli citoplasmatici a struttura fibrillare.

Malattia da depositi di catene leggere (LCDD)

La LCDD, descritta per la prima volta nel 1976, compare nel corso di discrasie plasmacellulari o di altre

malattie linfoproliferative ed è caratterizzata dalla presenza di un clone anomalo di cellule B che sintetizza catene leggere con tendenza a depositarsi a livello tissutale. Il rene, sede del catabolismo delle catene leggere, è l'organo bersaglio principale di questa malattia.

Circa nel 60% dei casi la malattia da depositi di catene leggere si associa al mieloma multiplo, talora alla MGUS, più raramente alle sindromi linfoproliferative (25).

La malattia prevalente nel sesso maschile (rapporto maschi/femmine 3:1) compare a partire dalla quarta decade di vita (età media circa 55 anni). In circa l'80% dei casi, i depositi sono costituiti da catene kappa. Nel 15% dei pazienti circa non è identificabile la proteina M (26).

La diagnosi non viene conseguita facilmente, in quanto può essere ottenuta solo con un'indagine biotica completa. È importante tener presente che, pur essendo di solito rinvenibile al siero e/o nell'urina una catena leggera monoclonale, nel 25% circa dei casi l'immunolettroforesi e l'immunofissazione risultano completamente negative; in questi casi, comunque, si riscontra a livello midollare una popolazione monoclonale di plasmacellule.

Il danno renale è sempre presente, talora come sindrome nefrosica (30% dei casi), più spesso come insufficienza renale rapidamente progressiva (70% dei casi). A differenza dell'IRA da mieloma, nella LCDD

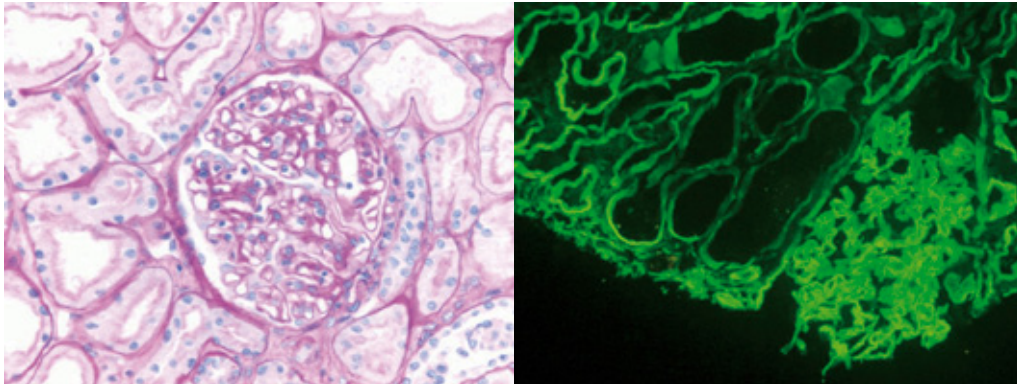


Fig. 5 - Glomerulopatia da depositi di catene leggere (LCDD).

l'insufficienza renale regredisce in meno de 10% dei casi.

La deposizione di catene leggere in sede extrarenale è un evento molto frequente; non esistono organi in cui questa complicanza non possa insorgere. Il quadro clinico, pertanto, è estremamente vario, dipendendo dagli organi coinvolti e dal danno funzionale che ne deriva. La sopravvivenza è condizionata dal tipo di malattia ematologica presente e dal grado di coinvolgimento extrarenale. La sopravvivenza media risulta a seconda delle casistiche molto diversa (da 11 mesi a 36 mesi).

La terapia sembra scarsamente influenzare la malattia per cui la prognosi è solitamente infausta. Questa appare comunque influenzata dal grado di interessamento sistemico della malattia stessa e dalla severità della patologia ematologica di base, qualora sia presente (27-30).

Gli aspetti morfologici alla MO spesso non sono caratteristici, per cui la diagnosi si basa sulla dimostrazione di catene leggere monotipiche alla immunofluorescenza (IF) e/o di depositi osmiofilici granulari al microscopio elettronico (ME).

Microscopia ottica

Le lesioni istologiche della LCDD sono estremamente varie; quella più caratteristica è costituita dalla presenza di un ispessimento delle membrane basali glomerulari e tubulari, nonché delle pareti vasali, per la deposizione di un materiale eosinofilo, PAS positivo. A livello glomerulare la lesione più suggestiva è quella della sclerosi nodulare, costituita da noduli eosinofili, PAS positivi, negativi al Rosso Congo, con i nuclei delle cellule mesangiali spinti alla periferia e con modesta dilatazione delle anse capillari circostanti (Fig. 5). Questa tipica lesione, presente con distribuzione focale o diffusa, è riscontrata in non più del 50% dei pazienti, e quasi sempre in presenza di FLC di tipo k. Si differenzia dalla glomerulosclerosi diabetica, per il fatto che in quest'ultima i noduli, oltre ad essere più irregolari come distribuzione e come dimensione, nelle

fasi iniziali risultano positivi all'Argento Metenamina. Quasi sempre sono presenti glomeruli obsolescenti. Comunque, va ricordato che in circa il 40% dei casi la sola anomalia è costituita dall'ispessimento delle membrane basali e che talvolta il microscopio ottico non evidenzia nessuna lesione glomerulare. A livello tubulare si osserva ispessimento della membrana basale, che dapprima interessa i tubuli distali ed il collettore, quindi si estende alla totalità dei tubuli. L'epitelio appare per lo più atrofico ed appiattito. Raramente sono presenti i tipici cast.

L'interstizio presenta quasi sempre un vario grado di fibrosi, che si correla bene col numero di glomeruli obsolescenti o con la sclerosi nodulare. Sono frequenti gli infiltrati di cellule linfoplasmocitarie a distribuzione focale.

Le arterie possono presentare depositi PAS positivi nella parete, con segni di necrosi e trombi occludenti il lume.

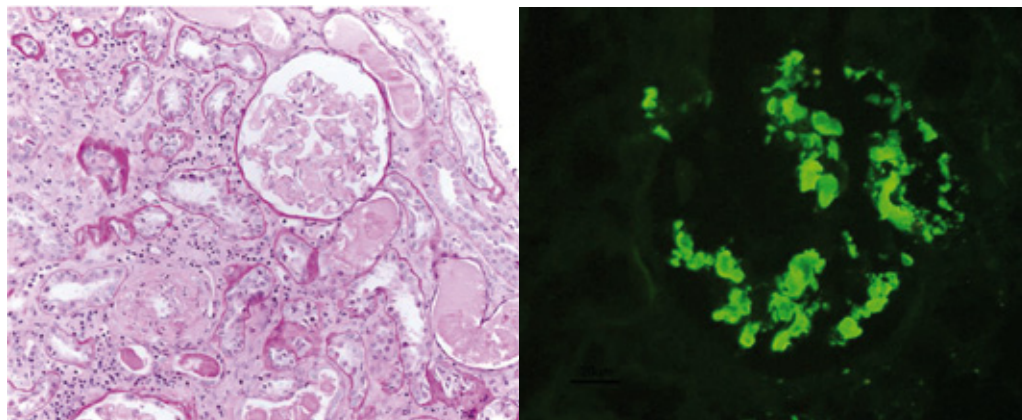
Immunofluorescenza

La lesione quasi sempre presente è costituita da una fluorescenza lineare lungo le membrane basali tubulari con un antisiero specifico per le catene o, più raramente, λ (Fig. 5). La distribuzione di questi depositi può essere focale o diffusa, e l'intensità è solitamente maggiore di quella che si osserva a carico dei glomeruli e dei vasi. Anche le membrane basali glomerulari, i noduli mesangiali e la capsula di Bowman possono risultare positivi con lo stesso antisiero; sono, tuttavia, frequenti i casi di negatività glomerulare all'immunofluorescenza. È frequente il riscontro di una positività lineare nella parete delle arterie e delle arteriole, mentre più insolita è la presenza di depositi finemente granulari sparsi irregolarmente a livello dell'interstizio. Le immunoglobuline ed il complemento sono abitualmente assenti.

Microscopia elettronica

Il reperto ultrastrutturale caratteristico è costituito dalla presenza di depositi lineari elettrondensi finemente granulari, situati lungo le membrane basali glomeru-

Fig. 6 - Amiloidosi AL.



lari, le membrane basali tubulari e la parete dei vasi arteriosi.

Nei glomeruli i depositi sono osservati quasi sempre sul versante interno della membrana basale, interessando raramente la lamina densa e la lamina rara esterna. Nei glomeruli con sclerosi nodulare è abituale il riscontro di depositi osmiofili in sede mesangiale, di intensità minore rispetto ai depositi presenti lungo la membrana basale. Talvolta si rinviene anche la scomparsa dei "foot processes" pedicillari. I depositi tubulari sono situati lungo il versante esterno della membrana basale, talvolta distribuiti lungo i suoi diversi strati, e con grado differente di intensità. Nelle arterie i depositi sono distribuiti soprattutto intorno ai miociti, mentre nei capillari interstiziali sono talvolta osservati lungo la membrana basale. In circa la metà dei casi i depositi si rinviengono focalmente anche a livello dell'interstizio.

Amiloidosi AL

Il termine di amiloidosi comprende un gruppo eterogeneo di processi patologici caratterizzati dalla deposizione extracellulare di materiale proteico fibrillare in vari tessuti ed organi (31). Quando la proteina fibrillare deriva dalla regione variabile della catena leggera, di solito di tipo lambda, prodotta da un clone anormale di plasmacellule, si parla di amiloidosi AL (ref discrasie sonia 4). Le indagini immunoistochimiche ultrastrutturali rappresentano un elemento chiave nella tipizzazione dei depositi amiloidei.

L'amiloidosi AL può complicare il decorso delle discrasie plasmacellulari, in particolare del mieloma multiplo. Circa il 10-15% dei pazienti affetti da mieloma multiplo presenta amiloidosi AL, mentre nel 20% circa dei pazienti con amiloidosi AL si associa il mieloma multiplo. Resta pertanto un 80% di pazienti in cui la malattia viene definita primaria. In realtà la presenza

di una componente monoclonale sierica e/o urinaria, anche se a bassi livelli, è identificabile in oltre il 90% di questi pazienti (32).

È comunque una patologia "rara" con un'incidenza valutata essere di 8/milione di persone/anno. L'età media alla diagnosi è intorno ai 60 anni.

In epoca pre-trapianto di midollo, la sopravvivenza a 10 anni dalla diagnosi di amiloidosi AL era inferiore al 5%.

Dati epidemiologici mostrano come l'interessamento renale in corso di amiloidosi sia comune (oltre $\frac{3}{4}$ dei pazienti) e condiziona significativamente la morbilità anche se la causa primaria di morte in questi pazienti non è relata al danno renale quanto alle complicanze cardiache responsabili di circa il 75% dei casi di morte.

Il quadro renale di presentazione è più spesso quello della sindrome nefrosica presente in oltre il 50% dei casi con o senza compromissione funzionale renale. La proteinuria è spesso massiva (> 10 g/die) e nel 35% dei casi si associa a sedimento urinario modesto ed insufficienza renale progressiva (ref menè 31-33). L'ipotensione è un altro segno spesso presente all'esordio della malattia ed è correlato allo stato ipoalbuminico, allo stato di deplezione di volume plasmatico, alla riduzione dell'output cardiaco secondario alla severa disfunzione ventricolare o alla neuropatia autonoma.

L'evoluzione è solitamente sfavorevole con progressione verso l'uremia terminale entro 2-3 anni dalla diagnosi.

Nel registro Italiano delle biopsie renali la frequenza di tale patologia sul totale delle biopsie è compresa tra 2.2 e 3.2%.

Microscopia ottica

Negli studi autoptici i pazienti con amiloidosi AL, i reni risultano spesso ingranditi. I depositi di amiloide alla microscopia ottica possono essere riscontrati in

tutti i compartimenti renali: glomeruli, vasi, interstizio e tubuli. Alla colorazione ematossilina eosina i depositi risultano di aspetto ialino amorfo, risultano PAS positivi ma dal punto di vista istologico la colorazione che caratterizza tali depositi è con il Rosso Congo che risulta positiva. Con tale tecnica i depositi assumono alla microscopia ottica una colorazione rosa pallido o rosa salmone, mentre utilizzando il polarizzatore assumono una tipica rifrangenza verde mela. I depositi di materiale amiloidotico si osservano inizialmente a livello mesangiale (Fig. 6). Ricordiamo, secondo quanto riportato da Herrera et al., il ruolo cruciale svolto dalle cellule del mesangio nella patogenesi del danno renale svolto dalle catene leggere amilodogeniche. Le fibrille neo formate progressivamente sostituiscono la matrice mesangiale e si estendono verso la parete dei capillari glomerulari, dando luogo ad un aspetto nodulare della flocculo. Nelle forme avanzate l'intera architettura del glomerulo risulta compromessa: si osserva una marcata ipocellularità, le pareti capillari risultano assottigliate e i lumi oblitterati. I depositi si osservano nel 50% dei casi anche nell'interstizio e frequentemente all'interno della parete di vasi delle piccole arterie e arteriole con aspetti che mimano la ialinosi o la necrosi fibrinoide per una completa occlusione del lume.

Immunofluorescenza

Si osserva una marcata fluorescenza di catene leggere lambda a livello dei glomeruli, vasi e meno intensa a livello interstiziale.

Microscopia elettronica

All'esame ultrastrutturale i depositi caratteristicamente hanno un aspetto fibrillare con distribuzione random non organizzata non *branching* e con diametro di 7-12 nm. Nelle fasi precoci sono osservate nella matrice mesangiale e successivamente compaiono nella parete dei capillari periferici ove vanno ad occupare lo spazio sub endoteliale o sub epiteliale e infine sostituire la lamina densa. È interessante sottolineare che dopo trattamento si può osservare la regressione dei depositi che contengono meno fibrille e risultano sostituiti da materiale amorfo (33, 34).

CASISTICA DEL NOSTRO CENTRO

Negli ultimi sette anni (2002-2009) abbiamo osservato 130 casi di nefropatia in corso di mieloma multiplo (35).

L'insufficienza renale acuta rappresenta il quadro di presentazione di più frequente riscontro (51% dei pazienti) in linea con i dati epidemiologici riportati nelle casistiche della letteratura. Nel 70% dei casi la diagnosi di MM e di nefropatia è stata posta contemporaneamente. In oltre la metà dei pazienti, la nefropatia

all'esordio si è manifestata con un quadro di IRA ed in un terzo di casi era presente una sindrome nefrosica (Tab. III).

Nella nostra casistica si osserva la popolazione prevalente è di sesso maschile con età media superiore a 65 anni e con compromissione funzionale severa, nella minoranza dei casi l'insufficienza renale si associa a proteinuria di BJ ed ipercalcemia.

La distribuzione della componente M nella nostra casistica ha riflettuto la predominanza di IgG associata ad elevata escrezione di catene leggere lambda in oltre il 25% dei casi, viceversa la componente IgG associata a catene K è risultata intorno al 17%.

Dei 130 pazienti studiati, 111 sono stati sottoposti a biopsia renale; i quadri isto-morfologici osservati sono riassunti nella Tabella IV. La lesione istologica renale più frequente in corso MM si conferma essere anche

TABELLA III - QUADRI CLINICI DI PRESENTAZIONE IN 130 PAZIENTI CON MIELOMA MULTIPLO. NOSTRA CASISTICA ANNI 2002/2009

QUADRI CLINICI DI PRESENTAZIONE IN 130 PAZIENTI AFFETTI DA MIELOMA MULTIPLO	
	N. pazienti
Insufficienza Renale Acuta	66 (50.8%)
Sindrome Nefrosica	36 (27.7%)
Insufficienza Renale Cronica	17 (13.1%)
Sindrome di Fanconi	2 (1.5%)
Anomalie Urinarie Isolate	9 (6.9%)

TABELLA IV - DIFFERENTI TIPI DI DANNO ISTOLOGICO RENALE IN 111 PAZIENTI AFFETTI DA MIELOMA MULTIPLO. NOSTRA CASISTICA SU 588 BIOPSIE RENALI ANNI 2002/2009

QUADRI ISTOLOGICI RENALI IN CORSO DI MIELOMA MULTIPLO	
	N. pazienti
Myeloma Cast Nephropathy	69 (66.3%)
Amiloidosi AL	19 (18.2%)
MIDD	4 (3.8%)
MIDD + Casts	2 (1.9%)
Cristalli Intracellulari Tubulari	2 (1.9%)
Lesioni non correlate al MM	8 (7.6%)

nella nostra casistica il rene da mieloma, seguito da amiloidosi e malattia da depositi di catene leggere.

La nefropatia da mieloma, caratterizzata dalla precipitazione di cast endotubulari, rappresenta la lesione più frequente (66% dei casi) seguita dall'amiloidosi AL renale (18% dei casi) e dalla malattia da depositi di immunoglobuline monoclonali (4% dei casi).

La corretta interpretazione di tali dati ci ha consentito una diagnosi tempestiva, mentre a tutt'oggi la diagnosi di MM risulta spesso tardiva. Le stime più recenti riportano, infatti, che in circa il 35% dei pazienti l'intervallo tra esordio dei sintomi e diagnosi è superiore a 3 mesi, mentre nel 15% dei casi supera i 6 mesi (9). La possibilità di dosare le catene leggere libere circolanti (sieriche ed urinarie) (36) nella nostra pratica clinica quotidiana, unitamente all'utilizzo sempre più estensivo della biopsia renale, rappresentano gli strumenti diagnostici fondamentali per giungere ad una diagnosi accurata e tempestiva di MM con danno renale secondario, specie nei casi di insufficienza renale severa.

TERAPIA

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad uno sviluppo straordinario dei trattamenti chemioterapici utilizzati in Ematologia grazie all'introduzione di nuove categorie di farmaci che hanno ridotto in modo significativo i tempi di risposta alla terapia: da un intervallo medio di 12 mesi con lo schema tradizionale melphalan e prednisone, a 4 mesi con il desametasone ad alte dosi ed infine a 1.6 mesi con gli inibitori del proteasoma (37).

Nel caso del paziente con insufficienza renale acuta da MM, la strategia terapeutica è ancora più complessa, poiché durante la fase di "attesa" di risposta alla terapia ematologica, il nefrologo deve mettere in campo tutto l'armamentario terapeutico di cui dispone con l'obiettivo di recuperare la funzione renale. L'eventuale recupero della funzione renale, infatti, condizionerà non solo la qualità di vita del paziente, ma soprattutto offrirà al paziente stesso maggiori opzioni terapeutiche anti-mieloma.

Al di là del trattamento sostitutivo dialitico, i livelli di intervento del nefrologo sono fondamentalmente di due tipi: la correzione dei fattori precipitanti la funzione renale e la rimozione delle catene leggere circolanti.

I fattori che più frequentemente inducono un quadro di insufficienza renale acuta sono stati già precedentemente illustrati, e le misure sintomatiche da mettere in atto sono rappresentati da: adeguata idratazione, correzione della ipercalcemia, sospensione dei farmaci

nefrotossici, alcalinizzazione, trattamento della sepsi. Infatti, l'uso di diuretici, fino alla deplezione di volume, aumentando il Na lumenale nel nefrone distale, può precipitare la deposizione dei casts, pertanto mantenere un elevato flusso urinario intraluminale mediante adeguata idratazione ed uso calibrato di diuretico ha notevole valore preventivo. L'alcalinizzazione delle urine, ovvero l'infusione di soluti alcalinizzanti, favorisce la solubilizzazione delle paraproteine cationiche riducendosi quindi la tendenza all'autoaggregazione e la particolare affinità per le proteine tubulari di TH.

Si tratta di provvedimenti terapeutici che consentono, secondo la nostra esperienza e i dati della letteratura (22), un recupero della funzione renale in circa la metà dei casi.

Per quanto riguarda la rimozione delle catene leggere, è da oltre 30 anni che vengono utilizzati trattamenti plasmferetici, sia per rimuovere il più rapidamente possibile le catene leggere libere circolanti, mentre la chemioterapia agisce sul clone anomalo, sia per ridurre il tempo di esposizione del tubulo alla tossicità diretta delle catene leggere stesse.

Nell'ambito di numerose segnalazioni sporadiche e aneddotiche, sono solo tre i *trial* randomizzati (38-40) che hanno utilizzato la plasmferesi nel trattamento dell'insufficienza renale acuta da MM e che sono giunti comunque a risultati contrastanti. Nella nostra esperienza (38), il numero dei pazienti migliorati è significativamente più elevato nel gruppo trattato con plasmferesi, mentre nel lavoro di Johnson et al. (39) il dato non raggiunge la significatività statistica. Più recentemente poi lo studio multicentrico Canadese (41), in netto contrasto con le segnalazioni precedenti, non ha riscontrato alcuna differenza tra i due gruppi di pazienti trattati con o senza plasmferesi. I limiti dei tre studi sono evidenti: l'impossibilità di dosare le catene leggere libere circolanti, la mancanza di biopsia renale per tutti i pazienti trattati, i differenti schemi chemioterapici impiegati.

Del tutto recentemente, il dibattito sulle tecniche depurative extracorporee nel trattamento dell'insufficienza renale acuta da MM, si è riaperto grazie a due contributi:

- lo studio di Leung et al. (41) che, riesaminando la propria casistica di 40 pazienti trattati con plasmferesi, conclude che la tecnica è efficace (miglioramento nel 78% dei casi) se sono rispettate queste due condizioni: casi di rene da mieloma istologicamente documentato e riduzione dei livelli sierici di catene leggere di almeno il 50%;

- l'esperienza del gruppo di Bradwell (42) che, utilizzando una membrana ad alto flusso (HCO1100), ha ottenuto la rimozione di significative quantità di catene leggere circolanti con recupero della funzione renale in 3 su 5 pazienti trattati.

Alla luce di tali esperienze, il nostro gruppo sta studiando tecniche alternative di rimozione delle catene leggere mediante:

- trattamenti extracorporei adsorbitivi con l'utilizzo di cartucce contenenti resine ad alta affinità per le catene leggere;

- differenti strategie dialitiche in modo da ottimizzare l'utilizzo di membrane ad alto flusso (HCO1100).

I dati preliminari sembrano confermare che la rimozione artificiale delle catene leggere libere circolanti può rappresentare un trattamento "ponte" nella terapia dell'insufficienza renale acuta da MM in attesa della risposta alla chemioterapia.

È chiaro comunque che gli studi clinici futuri dovranno tenere conto di tre aspetti fondamentali:

- la necessità di trattare pazienti con diagnosi di nefropatia da MM documentata istologicamente;

- l'utilizzo di un unico schema chemioterapico;

- la definizione di un *target* efficace di riduzione delle catene leggere libere circolanti.

RIASSUNTO

Le malattie mieloproliferative assumono frequentemente aspetti di interesse nefrologico sia per i meccanismi

di infiltrazione cellulare diretta del rene (linfomi), sia per le conseguenze della deposizione di paraproteine nei tessuti renali (gammopatie, mieloma multiplo, LCDD, amiloidosi). Quest'ultimo fenomeno è di gran lunga più comune data la crescente prevalenza delle gammopatie in soggetti di età avanzata e il potenziale nefrotossico o amiloidogenico delle globuline patologiche rendono le gammopatie monoclonali un problema nefrologico di crescente importanza. Numerosi quadri clinico patologici sono stati descritti in relazione alle diverse caratteristiche qualitative e quantitative della paraproteina. La tossicità tubulare è pressoché costante, con conseguente interessamento interstiziale; lesioni vascolari e glomerulari sono espressione della reazione non-infiammatoria secondaria alla deposizione delle paraproteine filtrate. Quadri di insufficienza renale acuta rappresentano una grave complicanza, spesso con patogenesi ostruttiva in corso di mieloma conclamato o terapia citolitica/diuretica con contrazione del volume circolante. Negli ultimi anni la terapia aggressiva della patologia ematologica ha consentito notevoli progressi anche nella prevenzione e gestione delle complicanze renali. È evidente allo stesso tempo l'importanza di una tempestiva valutazione della funzione renale e delle opportune misure profilattiche anche in assenza di indicazioni generali alla terapia antineoplastica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Diskin CJ, Stokcs TJ, Dansby LM, et al. Acute renal failure due to a primary renal B-cell lymphoma. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 885-9.
2. Haubitz M, Peest D. Myeloma--new approaches to combined nephrological-haematological management. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 582-90.
3. Macintyre W. Case of mollities and fragilitas ossium, accompanied with urine strongly charged with animal matter. *Med Chir Trans Lon* 1850; 33: 211-32.
4. Bence Jones H. Chemical pathology. *Lancet* 1847; 2: 88-92.
5. 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* 1962; 116: 207-27.
6. Sanders PW, Booker BB, Bishop JB, Cheung HC. Mechanisms of intranephronal proteinaceous cast formation by low molecular weight proteins. *J Clin Invest* 1990; 85: 570-6.
7. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1860-73.
8. Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1371-82.
9. Gertz MA. Managing myeloma kidney. *Ann Intern Med* 2005; 143: 835-7.
10. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21-33.
11. Batuman V, Verroust PJ, Navar GL, et al. Myeloma light chain are ligands for cubilin (gp280). *Am J Physiol* 1998; 275: F246-54.
12. Santostefano M, Zanchelli F, Zaccaria A, Poletti G, Fusaroli M. The ultrastructural basis of renal pathology in monoclonal gammopathies. *J Nephrol* 2005; 18: 659-75.
13. Merlini G, Pozzi C. Mechanisms of renal damage in plasma cell dyscrasias: an overview. *Contrib Nephrol* 2007; 153: 66-86.
14. Keeling J, Herrera GA. The mesangium as a target for glomerulopathic light and heavy chains: pathogenic con-

- siderations in light and heavy chain-mediated glomerular damage. *Contrib Nephrol* 2007; 153: 116-34.
15. Ronco PM, Alyanakian MA, Mougnot B, Aucouturier P. Light chain deposition disease: a model of glomerulosclerosis defined at the molecular level. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1558-65.
 16. Herrera GA, Sanders PW. Paraproteinemic renal disease that involve the tubulo-interstitium. *Contrib Nephrol* 2007; 153: 105-15.
 17. Maldonado JE, Velosa JA, Kyle RA, Wagoner RD, Holley KE, Salassa RM. Fanconi syndrome in adults. A manifestation of a latent form of myeloma. *Am J Med* 1975; 58: 354-64.
 18. Rao DS, Parfitt AM, Villanueva AR, Dorman PJ, Kleerekoper M. Hypophosphatemic osteomalacia and adult Fanconi syndrome due to light chain nephropathy. Another form of oncogenous osteomalacia. *Am J Med* 1987; 82: 333-8.
 19. Ma CX, Lacy MQ, Rumpala JF, et al. Acquired Fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma. *Blood* 2004; 104: 40-2.
 20. Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* 1995; 48: 1347-61.
 21. Kyle RA, Getz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21-33.
 22. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe R. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol* 2000; 65: 175-81.
 23. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1482-92.
 24. Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2533-45.
 25. Zucchelli P, Pasquali S. Multiple myeloma and plasma cell dyscrasias. In: Suki WN, Massry SG, eds. *Therapy of Renal Diseases & Related Disorders*. Kluwer, Dordrecht 1997; 529-39.
 26. Feiner HD. Pathology of dysproteinemia: light chain amyloidosis, non-amyloid immunoglobulin deposition disease, cryoglobulinemia syndromes, and macroglobulinemia of Waldenström. *Hum Pathol* 1988; 19: 1255-72.
 27. Gallo G. Renal amyloid and nonamyloidotic monoclonal immunoglobulin deposition diseases. An overview and update. *J Nephrol* 1991; 3: 137-43.
 28. Randall RE, Williamson WC Jr, Mullinax F, Tung MY, Still WJ. Manifestations of systemic light chain deposition. *Am J Med* 1976; 60: 293-9.
 29. Silver MM, Hearn SA, Ritchie S, et al. Renal and systemic kappa light chain deposits and their plasma cell origin identified by immunoelectron microscopy. *Am J Pathol* 1986; 122: 17-27.
 30. Tubbs RR, Gephardt GN, McMahon JT, Hall PM, Valenzuela R, Vidt DG. Light chain nephropathy. *Am J Med* 1981; 71: 263-9.
 31. Kyle RA. Amyloidosis. Introduction and overview. *J Intern Med* 1992; 232: 507-8.
 32. Husby G. Nomenclature and classification of amyloid and amyloidoses. *J Intern Med* 1992; 232: 511-2.
 33. Veeramachaneni R, Gu X, Herrera GA. Atypical amyloidosis: diagnostic challenges and the role of immunoelectron microscopy in diagnosis. *Ultrastruct Pathol* 2004; 28: 75-82.
 34. Picken MM. Immunoglobulin light and heavy chain amyloidosis AL/AH: renal pathology and differential diagnosis. *Contrib Nephrol* 2007; 153: 135-55.
 35. Pasquali S, Casanova S, Zucchelli A, Zucchelli P. Long-term survival patients with acute and severe renal failure due to multiple myeloma. *Clin Nephrol* 1990; 34: 247-54.
 36. Hutchison CA, Plant T, Drayson M, et al. Serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure. *BMC Nephrol* 2008; 9: 11.
 37. Cavo M, Baccarani M. The changing landscape of myeloma therapy. *N Engl J Med* 2006; 354: 1076-8.
 38. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int* 1988; 33: 1175-80.
 39. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med* 1990; 150: 863-9.
 40. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, et al. Canadian Apheresis Group. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 777-84.
 41. Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Int* 2008; 73: 1282-8. Epub 2008 Apr 2.
 42. Hutchinson 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. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 886-95. Epub 2007 Jan 17.