

IN DEPTH REVIEW

La rimozione delle catene leggere libere in corso di aki da mieloma multiplo: ruolo delle membrane ad elevato cut-off



Elisa Buti¹, Egrina Dervishi¹, Giulia Ghiandai¹, Anduela Mjeshtri¹, Nunzia Paudice¹, Alessandro Terreni², Anna Caldini², Chiara Nozzoli³, Enrico Eugenio Minetti¹, Franco Bergesio¹

(1) SOD Nefrologia, Dialisi e Medicina dei Trapianti, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

(2) SOD Laboratorio Generale, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

(3) SOD Ematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

Corrispondenza a: Elisa Buti; Largo Giovanni Alessandro Brambilla 3, 50134 Firenze; Tel: +39 055 7949212

Fax: +39 055 7949278 Mail: butielisa@hotmail.it

Abstract

Riportiamo la nostra esperienza di 5 casi di AKI dialisi-dipendenti in corso di Mieloma Multiplo (MM) trattati con chemioterapia ed emodialisi con membrane ad elevato cut-off (HCO-HD). La concentrazione della catena leggera libera coinvolta (iFLC) all'esordio era compresa fra 1196 e 24384 mg/L. In 2 casi l'AKI si è verificata all'esordio del MM, in uno durante il follow-up di un MM smoldering e in 2 durante recidiva. Tutti hanno eseguito chemioterapia con bortezomib+desametasone+thalidomide. La mediana delle sedute di HCO-HD con Theralite 2100 Gambro è stata di 9 (range 6-15). Un paziente ha eseguito ulteriori 12 sedute con filtro SUPRA Bellco.

Le iFLC sono state misurate in immunonefelometria all'esordio e all'inizio di ciascuna HCO-HD. La risposta ematologica e la risposta renale sono state valutate durante un follow-up di almeno 12 mesi dal termine del trattamento. Quattro pazienti hanno avuto una risposta ematologica parziale molto buona, uno una risposta parziale. La riduzione della iFLC, dopo un periodo medio di tre settimane di trattamento con HCO-HD, era del 72.8% - 99.7% e a tre mesi dalla sospensione dell'88.4% - 99.9%. A 6 mesi tre pazienti sono stati sottoposti a un trapianto autologo di midollo osseo, in un caso ripetuto dopo 6 mesi. All'interruzione del HCO-HD tre pazienti erano dialisi-indipendenti, uno lo è diventato dopo 3 mesi e uno è rimasto dialisi-dipendente. L'associazione chemioterapia+HCO-HD ha consentito un recupero della funzione renale in 4 su 5 casi, di cui nel 50% completo, verosimilmente conseguente alla significativa e rapida riduzione della iFLC.

Parole chiave: AKI, Bortezomib, cast nephropathy, catene leggere libere, emodialisi ad alta permeabilità di membrana, mieloma multiplo

Free light chains reduction on acute kidney injury in multiple myeloma: critical role of high cut-off membranes

We report our experience with five patients, with dialysis dependent AKI and multiple myeloma (MM). Two of them were already suffering from a mild degree of renal insufficiency, one was on follow-up for smoldering MM and two had a relapse of symptomatic MM. Median concentration of the involved FLC (iFLC) was 15104 mg/L (range 1196-24384).

All patients underwent three times per week HCO-HD for 6 hour sessions using Theralite 2100 (median 10, range 6-13 sessions) with one having further twelve sessions of 4 hours using SUPRA device (Bellco).

In addition, they followed a bortezomib and dexamethasone regimen according to a bi-weekly schedule (3-5 cycles) plus Thalidomide. iFLC concentrations were measured by immunonephelometry in blood at the beginning of each dialysis session. All patients but one, showed a very good partial hematological response. The only exception demonstrated a partial response. iFLCs decreased between 72,8% and 99,7% in a median period of three weeks. After 6 months three patients underwent autologous stem-cell transplantation (ASCT), one of whom repeated the procedure 6 months later.

In conclusion, three patients became dialysis independent at the end of the HCO-HD period, one patient became dialysis independent three months later and one remained dialysis dependent.

Recovery of renal function in 4 out of 5 patients with a very good hematological response is a consequence of an early and fast removal of the iFLC joined to an efficient therapeutic regimen.

Key words: AKI, Bortezomib, cast nephropathy, free light chains, high cut-off membranes hemodialysis, multiple myeloma

Introduzione

Il coinvolgimento renale in corso di Mieloma Multiplo (MM) si verifica nel 40-50% dei pazienti affetti da questa patologia [1]. Il grado di compromissione della funzione renale varia da lieve-moderato, nella maggior parte dei casi, a severo con necessità di terapia dialitica sostitutiva nell'8-10% dei pazienti [2] [3] (full text) [4]. Variabile è anche il momento in cui compare il danno renale nella storia naturale della malattia: esordio o durante recidiva. Tale variabilità di presentazione dipende da numerosi fattori eziopatogenetici diversamente presenti da caso a caso [5]. Molti di questi fattori (ipercalcemia, disidratazione, FANS etc..) contribuiscono al danno renale ma sono le catene leggere libere (FLC) prodotte dal clone plasmacellulare il fattore patogenetico più importante e caratteristico della malattia, responsabile del tipico quadro istopatologico del "rene da mieloma" [6]. La loro concentrazione plasmatica può arrivare a superare anche più di 1000 volte quella fisiologica [7]. La sede ed il tipo di danno dipendono essenzialmente dalle loro caratteristiche molecolari, essendoci iFLC che inducono un danno prevalentemente glomerulare ("glomerulopatiche") o tubulare ("tubulopatiche") [7]. L'insufficienza renale è da sempre stata riconosciuta come un fattore prognostico sfavorevole per la sopravvivenza di questi pazienti [8] e richiede un trattamento aggressivo per ridurre al minimo il danno e favorire un recupero della funzione renale. Al di là della correzione di tutti gli eventuali fattori patogenetici concomitanti, l'attuale strategia terapeutica ha come principale obiettivo quello di ridurre il più rapidamente possibile la concentrazione delle iFLC riducendone sia la produzione attraverso una efficace chemioterapia sia la concentrazione plasmatica mediante metodiche di rimozione extracorporea [9] [10] (full text) Tra queste, la plasmaferesi è stata la prima metodica utilizzata senza tuttavia dimostrare un sicuro beneficio [11] [12] [13] fino all'impiego, più recentemente, dell'emodialisi con membrane ad alto flusso e ad elevato cut off [9] [10] (full text) [11] [12] [13] [14] (full text).

Casistica

Riportiamo la nostra esperienza di cinque casi di danno renale acuto (AKI) dialisi dipendente (GFR < 15 ml/min/1.73 m² superficie corporea) in corso di mieloma multiplo giunti alla nostra attenzione fra il Giugno 2010 e il Marzo 2013. I pazienti, tre maschi e due femmine, presentavano un'età mediana di 66 anni (range 53-77 anni). Due di essi presentavano un preesistente danno renale cronico (IRC stadio 3A K/DOQI), di cui uno secondario a glomerulosclerosi segmentale focale, l'altro a danno vascolare. Tre erano casi di mieloma multiplo con

immunoglobulina completa rispettivamente IgG λ , IgG κ , IgA κ e due erano casi di mieloma multiplo a catene leggere di cui uno κ e l'altro λ (Tabella 1). L'elettroforesi siero-proteica e l'immunofissazione sierica sono state rispettivamente eseguite su Capillarys e Hidrasys (SEBIA, Italia). Le iFLC sieriche sono state misurate in immunonefelometria (Freelighchain, The Binding Site, UK su Immage 800 Beckman, USA) all'esordio e all'inizio e alla fine di ogni seduta emodialitica sul siero e sul dialisato. La mediana della iFLC sierica all'esordio era pari a 15104 mg/L (range 1196-24384 mg/L). In due casi l'AKI ha costituito la manifestazione d'esordio della malattia, in uno si è verificata durante il follow-up di un mieloma smoldering e negli altri durante una recidiva di malattia. In tre casi è stata eseguita una biopsia osteo-midollare, in uno un citoaspirato midollare (Tabella 1). Due pazienti sono stati sottoposti a biopsia renale eco guidata con dimostrazione di un tipico quadro di cast nephropathy, nei restanti casi non è stato possibile utilizzare tale procedura diagnostica per le scadenti condizioni cliniche dei pazienti, tuttavia in quest'ultimi sono state escluse tutte le altre possibili cause di AKI (disidratazione, ipercalcemia, uso di FANS etc.) risultando le iFLC la causa principale responsabile del danno renale.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a 3-5 cicli di chemioterapia secondo schema VTD [Velcade®bortezomib+Thalidomide+Desametasone] con bortezomib 1.3 mg/ m² superficie corporea + Desametasone 40 mg nei giorni 1, 4, 8, 11 e Desametasone 20 mg nei giorni 2, 5, 9, 12 di cicli della durata di 21 giorni con l'aggiunta di Thalidomide 100 mg/die (Tabella 2). In tutti i casi è stata eseguita una profilassi antibiotica ed antivirale, a posologia aggiustata per i valori di GFR, con trimetoprim/sulfametoxazolo ed aciclovir per 2 die/settimana. In un caso, dopo 4 cicli VTD, è stata iniziata terapia con Lenalidomide 10mg/die. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a 3 sedute settimanali di emodialisi, ciascuna della durata di 6 ore (Qb 250 ml/min, Qd 500 ml/min e UF secondo necessità) con membrane ad elevato cut-off (HCO-HD) con filtri Theralite 2100 Gambro. La mediana delle sedute dialitiche è stata di 9 (range 6-15 sedute). In un caso sono state effettuate ulteriori 12 sedute della durata di quattro ore con filtri SUPRA Bellco per esaurimento della disponibilità dei filtri Theralite 2100 Gambro (Tabella 2). In tre pazienti è stata calcolata la percentuale di rimozione della iFLC in ciascuna seduta e la quantità totale di iFLC rimossa nel dialisato, espressa in grammi, per tutte le sedute di HCO-HD.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti alla diagnosi

	Età	Sesso	eGFR pre-AKI	MM fase di malattia	AKI mesi da diagnosi di MM	sCr mg/dl	CM	FLC κ mg/L	FLC λ mg/L	BR	BOM Plasmacellule (%)
Paziente 1	61	M	>90	De Novo	Esordio	23	IgG κ	4224	10,6	Si	70%
Paziente 2	77	M	48	Recidiva	13	7,69	λ	43,8	1196	Non eseguita	40%
Paziente 3	66	F	>90	Mieloma Smoldering	72	9,36	IgG λ	22,3	16160	Si	Non eseguita
Paziente 4	71	M	46	Recidiva	192	8,44	κ	15104	6,16	Non eseguita	Non eseguita
Paziente 5	53	F	>90	De Novo	Esordio	9,9	IgA κ	24384	10,8	Non eseguita	Citoaspirato **

eGFR: secondo MDRD; MM: Mieloma Multiplo; sCr: Creatinina sierica; CM: componente monoclonale; FLC: free light chain; BR: biopsia renale (Cast Nephropathy); BOM: biopsia osteomidollare;

**metaplasia di elementi blastici di tipo plasmacitoide, FISH pannello mieloma: delezione della regione 17p13 [locus p53] nell'89% dei nuclei analizzati. BOM: non eseguita

Tutti i pazienti sono stati seguiti per almeno 12 mesi (mediana 24 mesi, range 12-46 mesi) dal termine del trattamento con HCO-HD e ne è stata valutata la risposta ematologica e quella renale.

Risultati

Quattro pazienti hanno mostrato una risposta ematologica parziale molto buona (“very good partial remission”: riduzione della componente monoclonale sierica > 90% o della componente monoclonale urinaria < a 100 mg/24h) ed uno una risposta ematologica parziale (“partial response”: riduzione della componente monoclonale sierica > 50% e ≤ 90% o < a 200 mg/24h nelle urine). La riduzione delle iFLC al termine del trattamento con HCO-HD è risultata essere compresa fra il 72.8% e il 99.7% (Figura 1) mentre la mediana del tempo necessario per ottenerla è stata di 21 giorni (range 10-30 giorni). Dopo tre mesi tale percentuale era compresa tra 88.4-99.9%.

Tabella 2. Caratteristiche dei pazienti in riferimento alle terapie effettuate

	Pre-CT [schema/N°Cicli]	VTD N°Cicli	TMO	HD-HCO: N°Sedute
Paziente 1	No	5	Si	6
Paziente 2	MPT [°] /3 Cicli	4	No	13
Paziente 3	No	4	Si	9
Paziente 4	MVC* M-Dex**/3 cicli V-Dex***/13 cicli	4	No	7/12 ^{°°} (^{°°}):sedute HD con filtro BELLCO
Paziente 5	No	4	Si	15

Pre-CT (pregressa chemioterapia). [°]MPT: *Melphalan+Prednisone+Thalidomide; *MVC: Melphalan+Vincristina+Ciclofosfamide; **M-Dex: Melphalan-Desametazone; ***V-Dex: Velcade-Desametazone

VTD: schema Velcade+Thalidomide+Desametazone; TMO: Trapianto Midollo Osseo

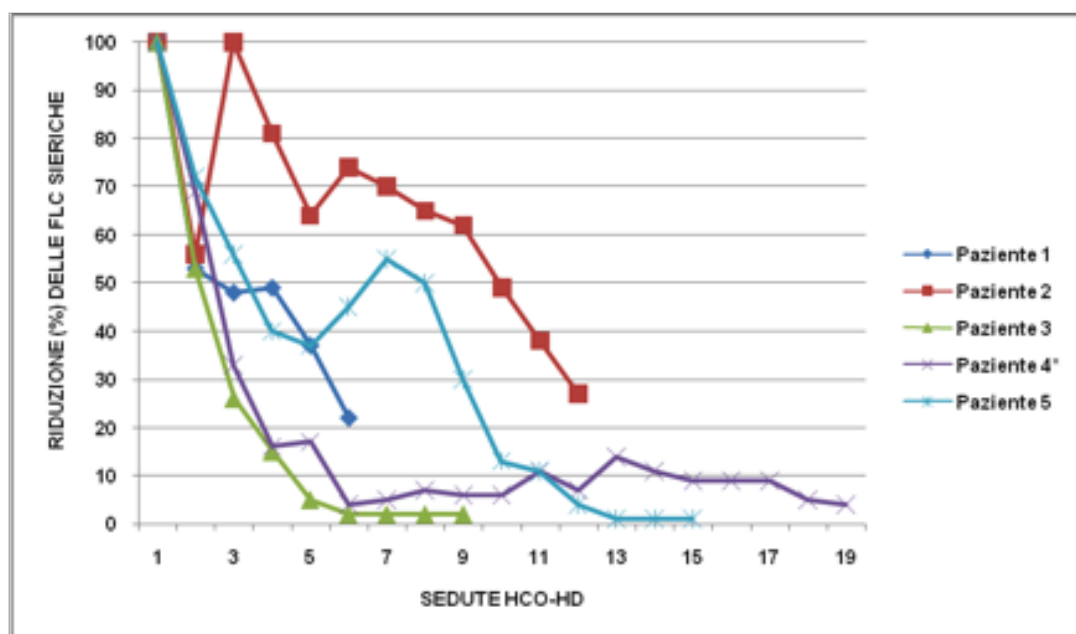


Figura 1.
Riduzione (%) delle FLC sieriche in corso di HCO-HD: valori riferiti all'inizio di ciascuna seduta di HCO-HD.

Nei tre pazienti in cui è stata calcolata la percentuale di rimozione della iFLC durante le sedute di HCO-HD, questa era compresa tra 40 e 65% con una quantità calcolata di iFLC rimossa complessivamente al termine del trattamento pari a 66, 22 e 105 grammi rispettivamente.

Durante l'intero periodo di osservazione non si è verificata alcuna recidiva di malattia. A 6 mesi dall'interruzione del trattamento dialitico tre pazienti sono stati sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali (ASCT), di cui uno ha ripetuto la procedura dopo 6 mesi per quadro genetico ad alto rischio del 17p. Gli altri due pazienti non sono risultati elegibili per età e le comorbidità presenti (Tabella 3).

Per quanto riguarda la risposta renale, tre pazienti hanno mostrato una ripresa della funzione tale da consentire una sospensione del trattamento dialitico che si è mantenuta per tutta la durata del follow-up (mediana 21 mesi, range 12-44). Di essi due hanno mostrato un pieno recupero della funzione renale mentre in un terzo è residua un'insufficienza renale cronica stadio 3-4K/DOQI. Un quarto paziente non ha mostrato alcuna ripresa della funzione restando dialisi-dipendente. Un quinto e ultimo paziente ha proseguito un trattamento dialitico standard nei tre mesi successivi alla sospensione della HCO-HD, per poi interromperlo conservando un quadro di insufficienza renale cronica di grado severo (IRC stadio 4 K/DOQI) (Tabella 3). Da sottolineare che questi ultimi due pazienti presentavano sin dall'esordio un danno renale cronico che verosimilmente ha condizionato la mancata o parziale risposta alla terapia.

Tre pazienti hanno presentato effetti collaterali tra i quali abbiamo osservato due casi di neuropatia periferica di modesta entità, uno di diabete mellito e uno di piastrinopenia, quest'ultima di grado tale da richiedere una sospensione temporanea della terapia, ripresa poi successivamente.

Discussione

L'insufficienza renale acuta è una complicanza frequente nei pazienti con mieloma multiplo di cui peggiora la prognosi e complica le strategie terapeutiche [3] (full text) [15] (full text). Il danno renale è la conseguenza diretta della produzione neoplastica di iFLC che, una volta superata la capacità di riassorbimento delle cellule epiteliali del tubulo prossimale, raggiungono il tubulo distale dove si legano alla proteina di Tamm Horsfall e precipitano sotto forma di cilindri ostruendone il lume. Inoltre le iFLC causano un danno citotossico diretto e uno infiammatorio sulle cellule epiteliali del tubulo prossimale [16] (full text). La conferma diagnostica di rene da mieloma o "Cast nephropathy" la si ottiene solo con l'esecuzione

Tabella 3. Follow-up della risposta ematologica e renale

	1 mese iFLC/sCr	3 mesi iFLC/sCr	6 mesi iFLC/sCr	12 mesi iFLC/sCr
Paziente 1	366/1.07	148/1.32	TMO/0.87	21.2/1.05
Paziente 2	89.3/HD	119/HD	191/HD	299/HD
Paziente 3	12.7/3.24	18.3/2.5	TMO/1.97	5.58/2.1
Paziente 4	1192/HD	1736/5.9	77.4/3.6	47.3/4.26
Paziente 5	21.8/0.52	12.8/0.39	TMO/0.33	TMO/0.53

iFLC: catena leggera coinvolta (mg/L); sCr: Creatinina sierica (mg/dl); TMO: Trapianto di Midollo Osseo

della biopsia renale e la dimostrazione del tipico quadro istopatologico caratterizzato dalla presenza di cilindri intratubulari circondati da una reazione infiammatoria gigantomolecolare [17]. Spesso tuttavia le condizioni critiche di questi pazienti non consentono tale manovra per cui si può solo avanzare un sospetto diagnostico, anche se fortemente suggestivo, sulla base dell'algoritmo proposto da Cockwell e collaboratori [18]. Il danno renale acuto, se non trattato prontamente e in modo adeguato, progredisce verso un quadro di insufficienza renale terminale con necessità di dialisi cronica. Fino a poco tempo fa, nei casi di MM con insufficienza renale severa che necessitavano di terapia dialitica, il recupero della funzione renale e l'interruzione del trattamento sostitutivo, anche con l'impiego delle nuove molecole (inibitore del proteasoma, immunomodulatori) non si osservava in più del 20-25 % dei casi [4] [9] [18] [19]. Negli ultimi anni la prognosi di questi pazienti è notevolmente migliorata grazie alle nuove strategie terapeutiche che comprendono l'impiego di protocolli chemioterapici, di cui il bortezomib è il principale farmaco di riferimento, abbinati alla contemporanea rimozione delle iFLC mediante trattamento dialitico con membrane ad alto flusso e ad elevato cut off, favorendo il recupero della funzione renale in più della metà dei casi trattati [9] [14] (full text) [18] [19]. Il bortezomib in particolare è risultato essere un farmaco efficace e particolarmente ben tollerato nei pazienti con insufficienza renale non richiedendo aggiustamenti posologici e dimostrando una rapidità d'azione nettamente superiore a tutte le altre molecole precedentemente utilizzate [9] [18]. Il farmaco inoltre causerebbe l'inibizione del fattore di trascrizione NFκB, attivato soprattutto nelle cellule tubulari renali dei pazienti proteinurici, con conseguente riduzione del meccanismo infiammatorio come risulterebbe anche da modelli sperimentali di glomerulonefriti [20].

Gli incoraggianti risultati osservati sarebbero la diretta conseguenza di una significativa (> 50% del valore iniziale) quanto rapida riduzione delle iFLC [9] [14] (full text) [18]. In considerazione della nefrotossicità esercitata dalle iFLC, la rapidità con cui viene ridotta la loro concentrazione plasmatica è la migliore garanzia di una ripresa della funzione renale soprattutto nei pazienti con bassa capacità di depurazione come i pazienti in dialisi.

È proprio in questi pazienti che la tecnica di rimozione extracorporea delle iFLC mediante HCO-HD sembra svolgere un ruolo determinante favorendo una più veloce riduzione delle loro concentrazioni plasmatiche e dunque della loro tossicità [9] [16] (full text). Anche se non sono ancora noti i risultati di due studi controllati europei [21] (full text) [22] circa l'effettiva superiorità della HCO-HD in associazione al bortezomib vs l'uso del solo bortezomib, è verosimile che l'impiego della HCO-HD possa essere determinante soprattutto nei pazienti con AKI dialisi dipendenti con elevate concentrazioni plasmatiche di iFLC [9] [14] (full text).

L'importanza di una efficace quanto rapida riduzione delle iFLC sarebbe anche confermata dai risultati osservati da Leung e coll in pazienti trattati con plasmaferesi e chemioterapici che hanno mostrato di recuperare la funzione renale e diventare dialisi indipendenti a fronte di una riduzione di almeno il 50% delle iFLC in un arco di tempo di circa 3-8 settimane (mediana 21 settimane) [23].

I controversi e deludenti risultati della plasmaferesi riportati dalla letteratura sarebbero probabilmente da imputarsi alla troppo breve durata dei singoli trattamenti con la conseguente rimozione di inadeguate quantità di iFLC dal comparto extracellulare [9] [14] (full text) [18]. In effetti, Burnette e coll hanno recentemente evidenziato un recupero della funzione renale in un'elevata percentuale di pazienti trattati con plasmaferesi associata ad un regime terapeutico comprendente l'uso del bortezomib purchè il trattamento fosse stato protratto sino ad ottenere una significativa riduzione delle iFLC [24] (full text).

In attesa di studi controllati che provino l'efficacia della plasmaferesi in aggiunta alla chemioterapia basata sul bortezomib, a oggi la strategia terapeutica più efficace per favorire un pronto recupero della funzione renale sembra rappresentata dalla rimozione extracorporea delle iFLC mediante dialisi con membrane ad alta permeabilità [25] [26] purché la diagnosi e l'inizio della terapia avvengano il più precocemente possibile. La nostra esperienza conferma l'efficacia di questa strategia nel favorire il recupero della funzione renale e l'interruzione del trattamento dialitico nei pazienti con mieloma multiplo e insufficienza renale severa dialisi-dipendente.

Conclusioni

L'insufficienza renale in corso di MM rappresenta uno dei fattori prognostici negativi più importanti per la sopravvivenza di questi pazienti. Le strategie terapeutiche sono finalizzate a inibire la produzione di FLC tramite la chemioterapia e a ridurre la concentrazione plasmatica il più rapidamente possibile tramite la rimozione extracorporea. Nella nostra casistica l'HCO-HD ha consentito una tempestiva ed efficace riduzione (> 50%; range 72-99%), della iFLC consentendo in 4 casi su 5 il recupero della funzione renale e l'interruzione del trattamento dialitico.

Bibliografia

- [1] Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic proceedings* 2003 Jan;78(1):21-33
- [2] Bladé J, Fernández-Llana P, Bosch F et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Archives of internal medicine* 1998 Sep 28;158(17):1889-93
- [3] Chow CC, Mo KL, Chan CK et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine* 2003 Apr;9(2):78-82 (full text)
- [4] Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M et al. Reversibility of renal impairment in patients with multiple myeloma treated with bortezomib-based regimens: identification of predictive factors. *Clinical lymphoma & myeloma* 2009 Aug;9(4):302-6
- [5] Alexanian R, Barlogie B, Dixon D et al. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Archives of internal medicine* 1990 Aug;150(8):1693-5
- [6] Hutchison CA, Batuman V, Behrens J et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nature reviews. Nephrology* 2011 Nov 1;8(1):43-51
- [7] Sanders PW, Herrera GA. Monoclonal immunoglobulin light chain-related renal diseases. *Seminars in nephrology* 1993 May;13(3):324-41
- [8] Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E et al. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Nordic Myeloma Study Group. European journal of haematology* 2000 Sep;65(3):175-81
- [9] Hutchison CA, Bladé J, Cockwell P et al. Novel approaches for reducing free light chains in patients with myeloma kidney. *Nature reviews. Nephrology* 2012 Feb 21;8(4):234-43
- [10] Hutchison CA, Cockwell P, Reid S et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2007 Mar;18(3):886-95 (full text)
- [11] Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L et al. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney international* 1988 Jun;33(6):1175-80
- [12] Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA et al. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Archives of internal medicine* 1990 Apr;150(4):863-9
- [13] Clark WF, Stewart AK, Rock GA et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine* 2005 Dec 6;143(11):777-84
- [14] 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 Apr;4(4):745-54 (full text)
- [15] Haynes RJ, Read S, Collins GP et al. Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: a 20-year experience from a single centre. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010 Feb;25(2):419-26 (full text)
- [16] Basnayake K, Ying WZ, Wang PX et al. Immunoglobulin light chains activate tubular epithelial cells through redox signaling. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2010 Jul;21(7):1165-73 (full text)

[17] Pasquali S, Zucchelli P, Casanova S et al. Renal histological lesions and clinical syndromes in multiple myeloma. Renal Immunopathology Group. Clinical nephrology 1987 May;27(5):222-8

[18] Cockwell P, Hutchison CA Management options for cast nephropathy in multiple myeloma. Current opinion in nephrology and hypertension 2010 Nov;19(6):550-5

[19] Morabito F, Gentile M, Ciolli S et al. Safety and efficacy of bortezomib-based regimens for multiple myeloma patients with renal impairment: a retrospective study of Italian Myeloma Network GIMEMA. European journal of haematology 2010 Mar;84(3):223-8

[20] Wardle EN Antagonism of nuclear factor kappa B. Nephron 2002 Feb;90(2):239

[21] Hutchison CA, Cook M, Heyne N et al. European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EuLITE): a randomised control trial. Trials 2008 Sep 28;9:55 (full text)

[22] US National Library of Medicine. Clinical Trials.gov[online]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01208818?term=NCT01208818&rank=1>(2011)

[23] 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 international 2008 Jun;73(11):1282-8

[24] Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV et al. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. The New England journal of medicine 2011 Jun 16;364(24):2365-6 (full text)

[25] Cantaluppi V, Medica D, Quercia AD, Gai M et al. High Cut-off hemodialyzers efficiently remove immunoglobulin free light chains and reduce tubular injury induced by plasma of patients with multiple myeloma. (abs) CRRRT 18th international conference on continuous renal replacement therapies, 2013, San Diego, USA

[26] Pasquali S, Mancini E, Santoro A et al. Removal of free circulating light chains by a high cut-off membrane: different dialysis strategies. (abs) American society of Nephrology (ASN), Annual Meeting, 2008, Philadelphia, USA