

Caso clinico

Quadro severo di mieloma multiplo e insufficienza renale trattato con successo con bortezomib e desametasone

C. Galderisi¹, A. Cecilia², M. Tomaselli², P. Arcieri³, L. Di Lullo²,
P. Polito²

¹ UOS Dialisi d'Urgenza, Intensivologia e Trattamenti in Area Critica, Ospedale S. Giovanni Evangelista, Tivoli

² UOC di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Giovanni Evangelista, Tivoli

³ UOC di Ematologia, Ospedale S. Giovanni Evangelista, Tivoli, Ospedale S. Giovanni Evangelista, Tivoli



Cristina Galderisi

Introduzione

Nell'attività clinica nefrologica sono sempre più frequenti i casi di insufficienza renale associata a mieloma multiplo. Le alterazioni renali relative al mieloma sono tre, ma la forma più comune è la "cast nephropathy" (1). Un caso in particolare ci ha appassionati per l'aggressività con cui l'ematopatia maligna ha coinvolto il rene e per i ridotti tempi di risposta clinica con i più recenti farmaci chemioterapici. Il Velcade (bortezomib) è un farmaco che agisce inibendo i complessi enzimatici chiamati proteosomi contenuti sia nelle cellule sane che in quelle tumorali. Quando i proteosomi vengono inibiti, le cellule tumorali smettono di dividersi e di produrre sostanze chimiche che stimolano la proliferazione di altre cellule neoplastiche. L'inibizione dei proteosomi causa la morte di queste cellule maligne. Il Velcade viene usato nella nostra pratica sia come farmaco di prima scelta in associazione con desametasone oppure in associazione al melfalan e al desametasone in pazienti con recidiva da mieloma che abbiano ricevuto almeno una precedente linea di trattamento.

Caso clinico

Nel settembre del 2008 giunge alla nostra osservazione presso l'ambulatorio di Nefrologia della UOC di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale S. Giovanni Evangelista di

Tivoli un paziente di 75 anni per lieve rialzo dei valori di creatinina, astenia e dolori ossei insorti in precedente apparente pieno benessere. Il paziente viene ricoverato e all'approfondimento diagnostico si evidenziano proteinuria elevata (35 gr/24h), Bence Jones positiva, ipogammaglobulinemia all'elettroforesi sierica, proteinuria glomerulare non selettiva, catene leggere di tipo lambda monoclonali libere all'immunofissazione su urine, assenza di componente monoclonale all'immunofissazione su siero, assenza di lesioni ossee all'Rx scheletro. In corso di ricovero si assiste a rapido e progressivo peggioramento degli indici di funzionalità renale (fino a una clearance di creatinina di 25 ml/min), comparsa di lieve versamento pleurico. Nei giorni successivi compare lieve versamento pericardico pur persistendo una buona funzionalità sistolica globale con FE=60%. Il paziente mantiene una diuresi valida e un buon equilibrio acido-base e si decide pertanto di non iniziare trattamento sostitutivo e di supportare il paziente con elevata terapia infusionale di idratazione con 2000 soluzione fisiologica a 100 ml/h associata a diuretici ad alte dosi (furosemide 250 mg/die) e albumina (100 mL al 20% ogni 12 ore). L'emoglobina rimane stabile con la somministrazione di eritropoietina a dosaggio di 30000 UI/settimana per le prime 4 settimane. Nei mesi successivi secondo prescrizione ematologica il dosaggio sarà portato a 60000 UI/settimana. La pressione arteriosa viene controllata con associazione di calcioantagonista 10 mg/die e clonidina cloridrato 150 mcg die. La calcemia e l'uricemia vengono tenuti sempre sotto stretto monitoraggio farmacologico con uso di calcio carbonato 500 mg due vol-

te al giorno, allopurinolo 300 mg 1 cp tutti i giorni (2) e le urine altamente alcalinizzate con uso di bicarbonato prima in infusione endovenosa in media 6 fl in 500 fisiologica a 50 ml/h e poi *per os* ½ cucchiaino la mattina e ½ la sera. Si ottiene una buona risposta alla terapia medica mantenendo un costante equilibrio idroelettrolitico e una buona diuresi. I valori pressori medi tendono ad aumentare e rientrano nei range della normalità solo dopo il potenziamento della terapia antiipertensiva con 4 mg di doxazosina die, 150 mcg di clonidina cloridrato die e 125 mg di furosemide die. Nel sospetto di una patologia ematologica e su consiglio degli ematologi si sottopone il paziente ad ago aspirato midollare che evidenzia: “midollo con cellularità pari al 40%, ipercellulare per l'età, presenza di normali linee maturative. Presenza di infiltrato plasmacellulare che rappresenta circa il 30% della cellularità monotipica per le catene leggere lambda”.

In accordo con gli ematologi si decide di trattare il paziente con bortezomib in associazione con desametasone. Viene calcolata la dose di Velcade in base al peso del paziente. La dose standard iniziale è di 1,3 mg/m² di superficie corporea corrispondente a 2,35 mg/dose. Il protocollo applicato prevede 8 cicli di bortezomib (Fig. 1). Ciascun ciclo di trattamento con Velcade consiste nella somministrazione complessiva di 4 dosi. Le dosi sono iniettate nei giorni 1, 4, 8, 11 seguite da un periodo di pausa di 10 giorni in cui il paziente rimane senza trattamento. La durata di ciascun ciclo di trattamento è di 21 giorni (3 settimane). Ogni ciclo è stato seguito da boli di desametasone da 20 mg. Il farmaco viene iniettato rapidamente in vena, la mattina del giorno del trattamento in un periodo di tempo dai 3 ai 5 secondi. Il Velcade può essere somministrato in associazione con desametasone oppure con melphalan. Nel nostro caso è stato associato a 20 mg di desametasone nei giorni 1-2, 4-5, 8-9, 11-12 (Fig. 1).

I cicli non sono stati mai interrotti e il dosaggio mai ridotto anche se il paziente ha presentato alcuni degli effetti collaterali più comuni alla somministrazione del bortezomib: neuropatia periferica di grado I (parestesia, debolezza e perdita di riflessi), facile faticabilità, diarrea, rossore ed edema locale in sede di infusione del farmaco e trombocitopenia, pur mantenendo valori di piastrine sempre al di sopra di 25000. Tra gli effetti tossici più importanti abbiamo avuto alla fine dell'ultimo ciclo terapeutico una importante riduzione della frazione di eiezione cardiaca (FE=40) con importante episodio di dispnea per la quale il paziente è stato strettamente monitorizzato. Con la sospensione della terapia si è assistito a un progressivo recupero della contrattilità cardiaca con recupero della frazione di eiezione.

Dopo il primo ciclo di Velcade e desametasone non

		Giornata			
I° ciclo	Velcade 2,35 mg/dose	1	4	8	11
	Desametasone	1-2	4-5	8-9	11-12
Pausa 10 giorni					
II° ciclo	Velcade 2,35 mg/dose	1	4	8	11
	Desametasone	1-2	4-5	8-9	11-12
Pausa 10 giorni					
III° ciclo	Velcade 2,35 mg/dose	1	4	8	11
	Desametasone	1-2	4-5	8-9	11-12
Pausa 10 giorni					
IV° ciclo	Velcade 2,35 mg/dose	1	4	8	11
	Desametasone	1-2	4-5	8-9	11-12
Pausa 10 giorni					
V° ciclo	Velcade 2,35 mg/dose	1	4	8	11
	Desametasone	1-2	4-5	8-9	11-12
Pausa 10 giorni					
VI° ciclo	Velcade 2,35 mg/dose	1	4	8	11
	Desametasone	1-2	4-5	8-9	11-12
Pausa 10 giorni					
VII° ciclo	Velcade 2,35 mg/dose	1	4	8	11
	Desametasone	1-2	4-5	8-9	11-12
Pausa 10 giorni					
VIII° ciclo	Velcade 2,35 mg/dose	1	4	8	11
	Desametasone	1-2	4-5	8-9	11-12

Fig. 1 - Schema di trattamento Velcade desametasone.

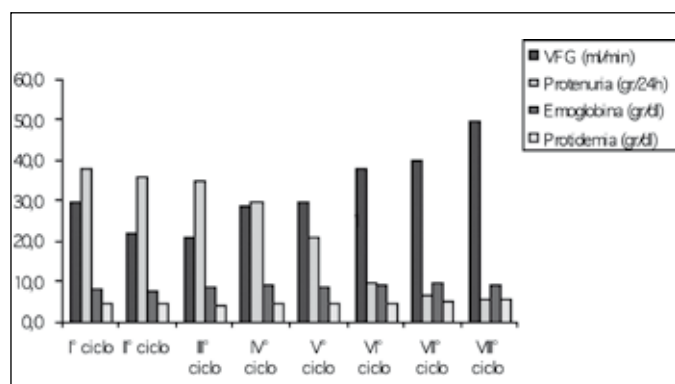
si è ottenuto un miglioramento della sintomatologia ma si è assistito a una sostanziale stabilizzazione del quadro ematologico mentre gli indici di funzionalità renale continuavano a peggiorare (Tab. I, Fig. 2). Il secondo e terzo ciclo hanno segnato una stabilizzazione della funzione renale pur persistendo una elevata proteinuria (Tab. I). Dopo il quarto ciclo si è ottenuto un miglioramento dello stato anemico tanto da ridurre il dosaggio di eritropoietina a 30000 UI/sett, un lieve miglioramento della proteinuria, riequilibrio idroelettrolitico e un parziale recupero della funzione renale (Fig. 2). Tra il sesto e l'ottavo ciclo si è assistito a una normalizzazione della protidemia, risoluzione del versamento pericardico e pleurico, stabilizzazione dei livelli di emoglobina, scomparsa dei dolori ossei, riduzione della proteinuria (Fig. 2) pur persistendo la positività alla Bence Jones. Il paziente è stato seguito ambulatorialmente nei mesi successivi e a un follow-up di due anni non ha presentato recidive e ha mantenuto valori di creatinina intorno a 2 mg/dLL.

Conclusioni

I nostri risultati sono in linea con quelli presentati all'American Society of Hematology del 2009 in termini di efficacia e rapidità di azione del bortezomib in pazienti con mieloma multiplo e insufficienza renale. In accordo con tali dati e sulla base della nostra esperienza possiamo affermare

TABELLA I - ANDAMENTO DEGLI INDICI DI FUNZIONALITÀ RENALE E DELL'EMOGLOBINA DURANTE GLI 8 CICLI TERAPEUTICI DI VELCADE E DESAMETASONE

	VFG (ml/min)	Proteinuria (gr/24h)	Emoglobina (gr/dl)	Protidemia (gr/dl)
I° ciclo	30,0	38,0	8,5	4,5
II° ciclo	22,0	36,0	8,0	5,0
III° ciclo	21,0	35,0	9,0	4,0
IV° ciclo	29,0	30,0	9,3	5,0
V° ciclo	30,0	21,0	9,0	5,0
VI° ciclo	38,0	10,0	9,6	4,9
VII° ciclo	40,0	7,0	10,0	5,5
VIII° ciclo	50,0	5,7	9,5	6,0

**Fig. 2** - Andamento degli indici di funzionalità renale e dell'emocromo durante gli 8 cicli terapeutici di Velcade e desametasone.

che il bortezomib si è dimostrato efficace e ben tollerato nei pazienti affetti da mieloma multiplo e insufficienza renale; l'efficacia dei regimi contenenti bortezomib risulta superiore agli altri regimi di trattamento, anche nei pazienti con insufficienza renale grave. In letteratura troviamo molti lavori che sottolineano l'efficacia del bortezomib nel determinare il recupero della funzione renale e il controllo della malattia mielomatosa in pazienti con mieloma multiplo e insufficienza renale (5). Un recente studio di Roussou et al (6) condotto su 82 pazienti con mieloma di nuova diagnosi e insufficienza renale valuta l'efficacia dei nuovi agenti nel migliorare l'insufficienza renale rispetto alla terapia convenzionale. L'analisi dei dati indica che la terapia con bortezomib risulta più efficace e significativamente più rapida nel migliorare la funzionalità renale, rispetto alla chemioterapia convenzionale o a regimi a base di farmaci immunomodulatori.

Riassunto

Il trattamento delle malattie mieloproliferative richiede sempre più frequentemente il coinvolgimento della figura del nefrologo nella gestione terapeutica. Il nefrologo è chiamato a mettere in atto una serie di provvedimenti terapeutici che mirino a correggere fattori precipitanti la funzionalità renale. Mostreremo un caso emblematico di gestione ematologica e nefrologica di un caso di mieloma multiplo di tipo micromolecolare con severa compromissione renale trattato con successo con associazione di Velcade e desametasone in 8 cicli in un periodo di 6 mesi. In questo periodo il paziente è stato supportato con terapia medica e infusione per mantenere un'adeguata idratazione, una costante alcalinizzazione delle urine, buoni livelli di albuminemia, calcemia e uricemia senza ricorrere a trattamento dialitico sostitutivo. Non viene mai sospeso il trattamento chemioterapico e gli effetti tossici più importanti vengono monitorati e trattati con terapia specifica senza mai ridurre il dosaggio del chemioterapico. Si ottiene un progressivo recupero della funzione renale oltre a una remissione della malattia di base.

Parole chiave: Mieloma, Bortezomib, Terapia, Proteinuria di Bence Jones

Indirizzo degli Autori:

Cristina Galderisi, MD
Ospedale S. Giovanni Evangelista Tivoli
Via Parrozzani 3
Tivoli (Roma)
cristina.galderisi@yahoo.it

Bibliografia

1. Arai T, Matsuzaki K. Renal failure. Nippon Rinsho 1995; 53 (3): 703-9.
2. Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L, Bladè J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. Leukemia 2008; 22(8): 1485-93. Epub 2008 Jun 5.
3. Basic-Jukic N, Kes P, Labar B. Myeloma kidney: pathogenesis and treatment. Acta Med Croatica 2001; 55 (4-5): 169-75.
4. Boccadoro M, Cavo M, Palumbo A. Bortezomib nel mieloma multiplo. Edizione speciale 2010. Il Pensiero Scientifico Editore 2010; 56-60.
5. Ludwig H, Adam Z, Hajek R, et al. Bortezomib-doxorubicin-dexamethasone (BDD) in patients with acute light chain induced renal failure (ARF) in multiple myeloma (MM). Final results of a phase II study. Blood 2009; 114: Abs 3862.
6. Roussou M, Kastiris E, Christoulas D, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents. Blood 2009; 114: Abs 955.

TEST di VERIFICA - 3

1) Sulla base dei risultati degli esami ematochimici eseguiti prima del puntato midollare che tipo di ipotesi diagnostica faresti?

- a) Glomerulonefrite
- b) Mieloma
- c) Gammopatia monoclonale
- d) Amiloidosi

2) Quale forma di mieloma multiplo evolve più frequentemente verso l'insufficienza renale?

- a) Mieloma multiplo di tipo IgG
- b) Mieloma multiplo di tipo IgA
- c) Mieloma multiplo tipo micromolecolare
- d) Mieloma multiplo di tipo IgM

Le risposte corrette alle domande sono a pag. 25