

# Mieloma Múltiple e injuria renal

## Multiple Myeloma and Renal Impairment

Monografía premiada en la Carrera de Médicos Especialistas en Hematología  
de la Sociedad Argentina de Hematología

Manciola F, Stemberg E

*HIGA General José de San Martín de La Plata.*

*edericomanciola@hotmail.com // elisa\_stemberg@hotmail.com*

*Fecha de recepción: 1/11/2013*  
*Fecha de aprobación: 15/11/2013*



ARTÍCULO  
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA, Vol.17 N° 3: 256-265  
Septiembre - Diciembre 2013

### Resumen

La insuficiencia renal (IR) es una complicación frecuente y severa en pacientes con Mieloma Múltiple (MM) y suele asociarse con resultados pobres. La injuria renal se debe, en general, a la acumulación y precipitación de cadenas livianas en los túbulos distales formando cilindros y obstruyendo la luz tubular. Asimismo, las cadenas livianas presentan toxicidad directa sobre los túbulos proximales, contribuyendo al daño renal. La sobrevida de estos pacientes mejora cuando se logra la recuperación de la función renal, por lo que resulta clave una rápida intervención para revertir la falla renal, especialmente en los pacientes con nefropatía por cilindros. Existe evidencia acerca de la seguridad y eficacia de los esquemas basados en Bortezomib en este grupo de pacientes, por lo que actualmente Bortezomib-Dexametasona es el esquema de elección en los pacientes con MM e IR.

**Palabras clave:** Mieloma Múltiple  
Insuficiencia renal - Tratamiento

### Abstract

Renal impairment (RI) is a common and severe complication of patients with Multiple Myeloma (MM) and is associated with poorer outcomes. RI is generally caused by the accumulation and precipitation of light chains, which form casts in the distal tubules, resulting in renal obstruction. In addition, myeloma light chains are also directly toxic on proximal renal tubules, contributing to renal dysfunction. An early improvement in renal function is associated with a longer survival; therefore, rapid intervention to reverse renal dysfunction is critical for the management of these patients, particularly for those with light chain cast nephropathy. Available data support the safety and efficacy of Bortezomib-based therapies in this setting and thus Bortezomib plus Dexamethasone is the recommended treatment for patients with MM and RI of any grade.

**Keywords:** Multiple Myeloma / Renal Impairment  
Treatment

## Introducción

El riñón es un órgano blanco de las discrasias de células plasmáticas (DCP). La fisiopatología de la lesión renal ha sido ampliamente estudiada y las manifestaciones clínicas se correlacionan estrechamente con el mecanismo de lesión renal subyacente y el sitio de la nefrona involucrado.

La IR implicaba un pronóstico ominoso en los pacientes con MM, pero actualmente se obtienen mejoras sustanciales en la supervivencia asociadas a porcentajes más elevados de recuperación de la función renal. El tiempo de exposición de los túbulos a las cadenas tóxicas es crítico, razón por la cual el diagnóstico y el manejo de los pacientes con falla renal y MM deben ser sistemáticos y oportunos.

## Epidemiología

El MM representa aproximadamente el 1% de todas las neoplasias malignas y el 13% de las neoplasias hematológicas<sup>1,2</sup>. Alrededor del 20% de los pacientes con MM se presenta al diagnóstico con falla renal (definida como niveles de creatinina > 2 mg/dl)<sup>2</sup>. Sin embargo, de acuerdo con la definición de IR implementada, la incidencia de esta complicación varía de 15 a 40% y alrededor del 25-50% desarrollará la complicación durante el transcurso de su enfermedad.

## Mecanismos fisiopatológicos de injuria renal en Mieloma Múltiple

El daño renal en el MM se debe principalmente a los efectos tóxicos de las cadenas livianas libres (FLC) monoclonales. La nefropatía por cilindros de cadenas livianas (Riñón de mieloma) es la forma más común de enfermedad renal asociada a MM (aproximadamente el 90% de los casos). Se caracteriza por inflamación y fibrosis tubulointersticial, asociada a cilindros que consisten en precipitados de FLC y de proteína de Tamm-Horsfall (THP). Alrededor de éstos suele observarse una reacción de células gigantes multinucleadas.

Hasta en un 50% de los pacientes la IR de la nefropatía por cilindros es de naturaleza aguda y a menudo se asocia con un factor precipitante como deshidratación, infección, hipercalcemia, el uso de medios de contraste o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)<sup>3</sup>.

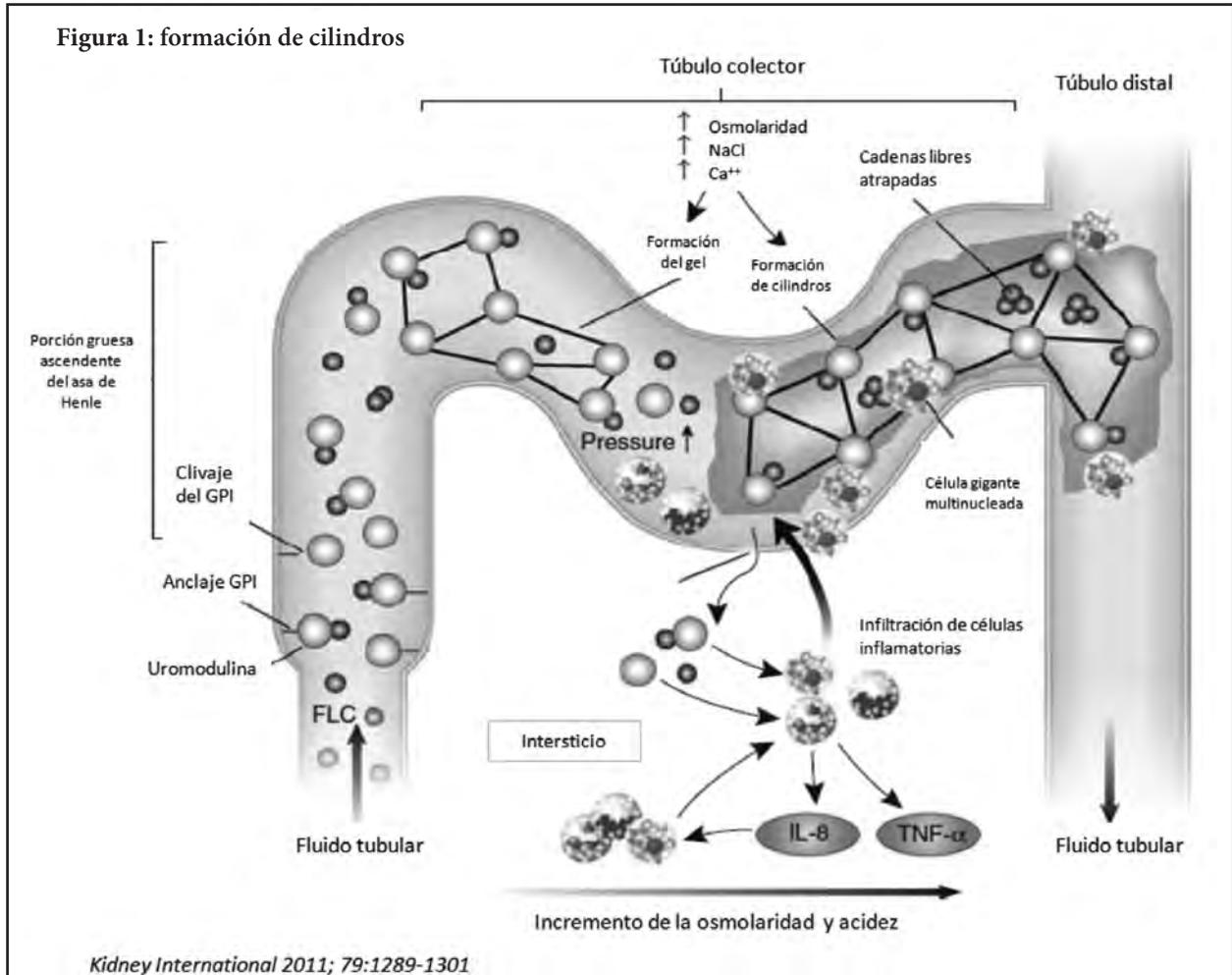
La THP es secretada por la rama ascendente gruesa del asa de Henle, y se une a las FLC en su región determinante de complementariedad mediante un do-

minio de 9 aminoácidos. La THP tiene la capacidad de formar un gel favorecido por el incremento del contenido de electrolitos y la osmolaridad. Además tiene un efecto inflamatorio directo, a través de la activación de las células inmunes. En los macrófagos y las células dendríticas lo realiza a través del receptor tipo Toll 4 y la movilización del factor nuclear  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ )<sup>4,5</sup> (Fig 1).

La precipitación de los cilindros en la nefrona puede ocurrir bajo concentraciones muy bajas de FLC. Las altas concentraciones de FLC también pueden precipitar y ser atrapadas dentro del gel formando grandes cilindros sin interactuar con la THP, cuando es influenciada por otros factores como el pH. El patrón de lesión renal se rige por las peculiaridades estructurales de la FLC monoclonal, en particular del dominio variable (V), y por factores ambientales como el pH, la concentración de urea y la proteólisis del tejido local. Además, factores intrínsecos del huésped pueden tener un papel importante en la determinación del tipo y gravedad de cualquier respuesta renal a una determinada FLC<sup>6</sup>. El otro mecanismo clave en la lesión del riñón de mieloma es la reabsorción masiva de FLC por las células endoteliales del túbulo proximal (CETP). Recientemente se ha demostrado que las FLC monoclonales producen estrés oxidativo intracelular, promotor de los eventos de señalización redox que culminan en la producción de citoquinas y quimiocinas, así como en la apoptosis de las CETP<sup>7</sup>. La endocitosis excesiva también puede inducir un espectro de efectos inflamatorios que incluyen la activación de las vías redox, del NF  $\kappa\beta$  y de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs). Éstas conducen a la transcripción de citoquinas inflamatorias y profibróticas, tales como la IL-6, la IL 8 y la proteína quimioattractante de monocitos 1, que promueven la fibrosis a través de la producción de metaloproteasas y del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). La activación del NF  $\kappa\beta$  involucra a la kinasa Src, que activa sus vías canónica y atípica. La excesiva endocitosis de FLC también puede alterar las CETP hacia un fenotipo fibroblástico a través del epitelio mesenquimático de transición, tanto in vitro como in vivo<sup>7,8</sup>.

Se ha demostrado que las FLC monoclonales purificadas, cultivadas con CETP humanas, inducen lesión citoesquelética y daño del ADN, con apoptosis y necrosis, con toxicidad variable entre las diferentes FLC, pero con efecto dependiente de la dosis, lo que

Figura 1: formación de cilindros



sugiere que tanto la estructura y la concentración determinan la toxicidad celular en la nefropatía por cilindros <sup>6</sup>.

Otros mecanismos de daño renal asociados al MM se encuentran resumidos en la **Tabla 1**.

**Tabla 1:** Patrones de injuria renal asociados a MM.

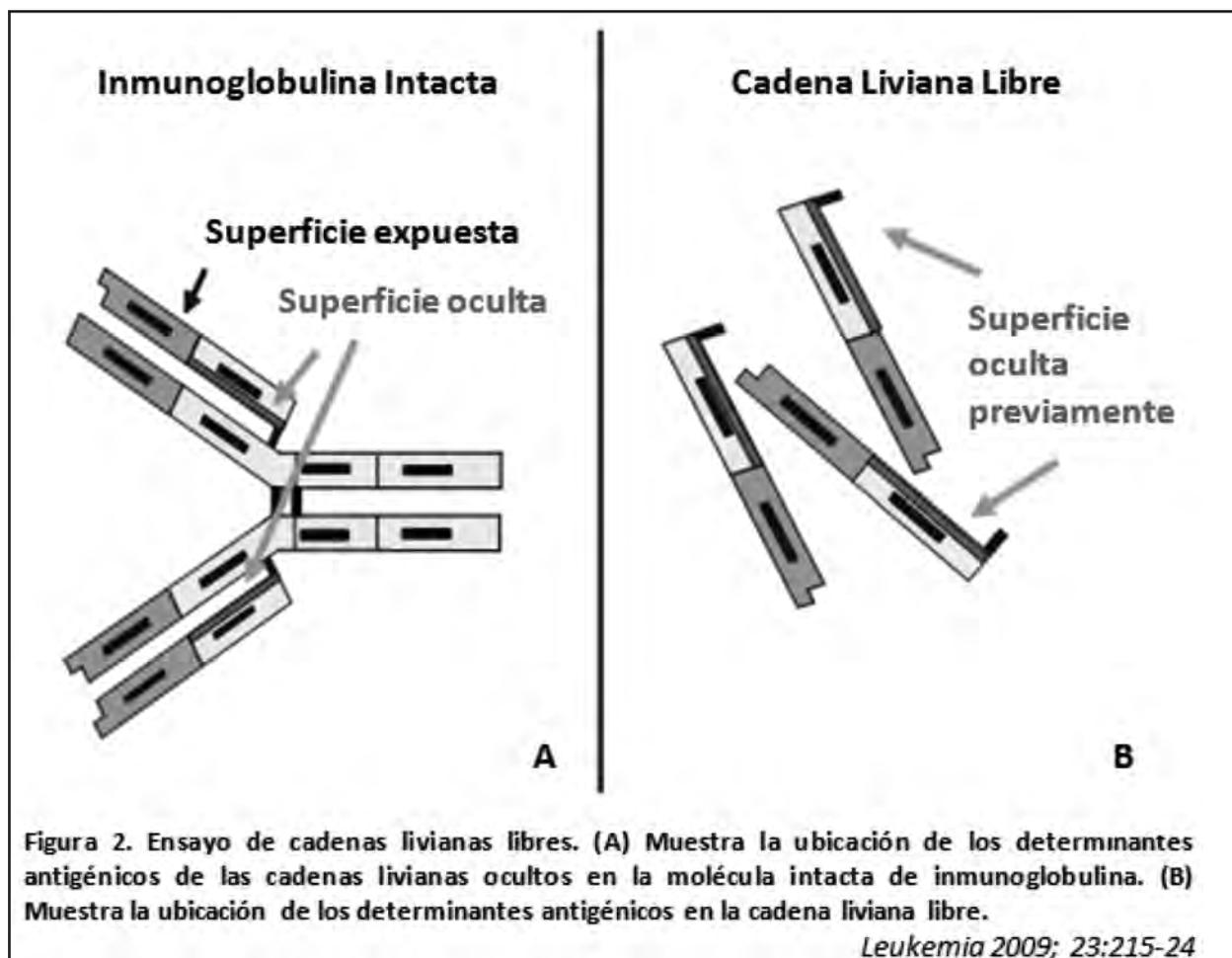
Manifestación renal	Sitios de depósito	Composición de los depósitos	Fisiopatología
Amiloidosis AL	Todos los compartimentos renales pero especialmente el glomerular <sup>17,19</sup>	CL: $\kappa/\lambda$ 1:3 <sup>9</sup> CP <sup>18</sup>	Sustitución de la matriz EC por fibrillas de amiloide <sup>17</sup>
Enfermedad por depósito de Ig monoclonal 1. EDCL 2. EDCP 3. EDCL Y P	Mesangio, perivascular y membrana basal glomerular. <sup>2</sup>	1: CL principalmente $V\kappa I$ y $V\kappa IV$ <sup>2</sup> 2: CL <sup>26</sup> 3: CL + CP <sup>26</sup>	Incremento de la matriz EC (tenascina y colágeno I) <sup>17,29</sup>
Síndrome de Fanconi	Lisosomas en las células endoteliales del túbulo proximal <sup>31</sup>	$\kappa/\lambda$ 9:1 <sup>5,19,21,30</sup>	Disfunción tubular por depósitos lisosomales cristalizados y por toxicidad directa de las FLC <sup>17,19</sup>
CL: cadenas livianas; CP: cadenas pesadas; EDCL: Enfermedad por depósito de cadenas livianas; EDCP: Enfermedad por depósitos de cadenas pesadas; EDCLyP: Enfermedad por depósito de cadenas livianas y pesadas			

### Diagnóstico y evaluación

#### Cadenas livianas libres en suero

El ensayo de las FLC séricas es el más sensible en la actualidad. Identifica las FLC  $\kappa$  o  $\lambda$  mediante anticuerpos policlonales que reconocen epítopes de la región constante de las FLC ocultos en las inmunoglobulinas intactas (Figura 2). Permite cuantificar las FLC y determinar la monoclonalidad a través del cociente de FLC séricas  $\kappa/\lambda$ <sup>6,15</sup>. No obstante, las técnicas (electroforesis de proteínas séricas y urinarias, nefelometría, inmunofijación indirecta y el

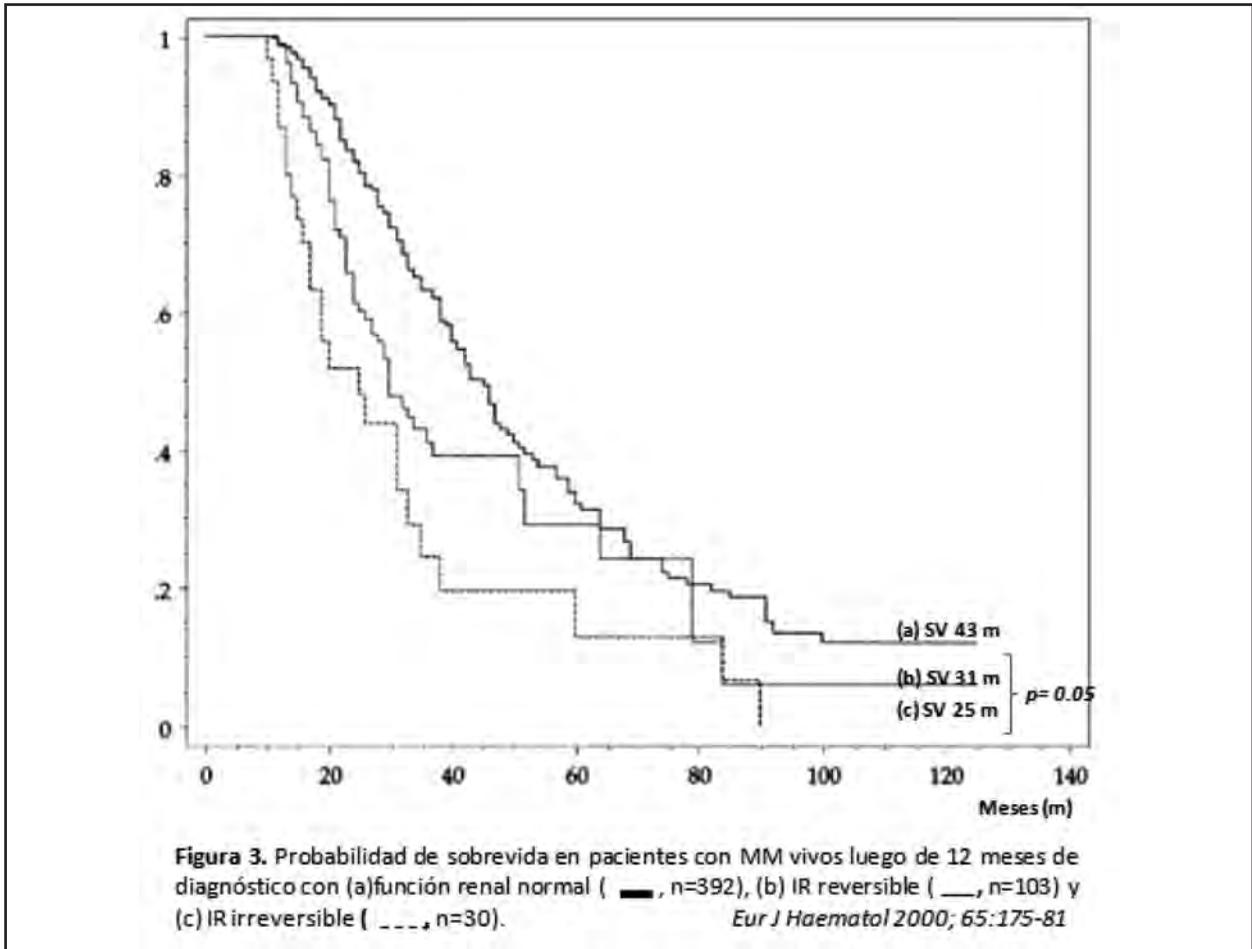
ensayo de FLCs) deben combinarse para lograr una alta sensibilidad de diagnóstico, ya que ninguna es confirmatoria por sí sola. Esta prueba es útil en el monitoreo del tratamiento para a) evaluar la eficiente eliminación de las FLCs durante la diálisis; b) analizar la eficiencia de la quimioterapia durante el tratamiento, permitiendo reajustar la pauta terapéutica en caso de ser necesario; c) determinar el momento en que el paciente recupera su función renal, empezando de nuevo a metabolizar las FLCs; d) adelantar el diagnóstico de las recidivas<sup>17</sup>.



#### Impacto pronóstico de la falla renal

La IR se asoció históricamente con resultados más pobres, incluyendo tasas de respuesta al tratamiento y sobrevividas globales (SG) menores, comparadas con las de los pacientes con función renal normal. Sin embargo, el pronóstico de los pacientes con IR y MM ha variado de manera dramática debido a la aparición de nuevos agentes terapéuticos y a la me-

joría en el tratamiento de soporte. Se ha demostrado que la recuperación de la función renal impacta directamente sobre la sobrevivida media (SV)<sup>9,18</sup> (Figura 3), por lo que se ha intentado identificar factores predictores de reversibilidad. (Tabla 2) Existen nuevos criterios para evaluar la recuperación de la función renal en pacientes con MM<sup>19,22,23</sup>. (Tabla 3)

**Tabla 2:** Factores predictivos asociados a reversibilidad de función renal

Trabajo	Tratamiento evaluado	Factores predictivos identificados
Bladé et al 1998, Arch Intern Med <sup>18</sup>	Quimioterapia convencional (MPT, MP, Ciclo-P, CVMP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Creatinina &lt; 4 mg/dl</li> <li>Proteinuria &lt; 1 g/24 hs</li> <li>Calcio sérico &gt; 11.5 mg/dL</li> </ul>
Dimopoulos et al 2009, Clin Lymphoma Myeloma <sup>23</sup>	Nuevos Agentes Bortezomib - Dexa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mieloma múltiple de cadenas livianas</li> <li>Enfermedad sin tratamiento previo RCrenal</li> <li>Cistatina - C &lt; 2mg/L ó ClCr &gt; 30 mL/min</li> </ul>
Roussou et al 2010, Leukemia Research <sup>20</sup>	Nuevos Agentes QT convencional, IMiDs, IP	<ul style="list-style-type: none"> <li>ClCr &gt;30 ml/min al diagnóstico</li> <li>Uso de inhibidores de proteosoma</li> </ul>
Hutchinson et al 2011, J Am Soc Nephrol <sup>44</sup>	IP + remoción mecánica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción rápida de las FLC</li> </ul>

**Tabla 3:** Criterios para la definición de respuesta renal al tratamiento en pacientes con MM

Respuesta	TFGe (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )*	Mejor respuesta ClCr (ml/min)
RC renal	< 50	≥60
RP renal	<15	30-59
RM renal	<15	15-29
	15-29	30-59

TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada, ClCr: clearance de creatinina, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, RM: respuesta menor  
\*TFGe: utilizando la ecuación de la Modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD)

**Manejo terapéutico**

**Manejo de falla renal en mieloma**

El abordaje multidisciplinario de la falla renal en el MM comprende a) la corrección o eliminación de los factores precipitantes (Tabla 4), b) el tratamiento sustitutivo de la función renal (diálisis, trasplante) y c) la reducción de la exposición de los túbulos renales a las FLC mediante la inhibición de la síntesis con el tratamiento específico de la enfermedad y la remoción directa de la circulación con métodos mecánicos.

**TRATAMIENTO SUSTITUTIVO DE LA FUNCIÓN RENAL: DIÁLISIS Y TRASPLANTE RENAL**

La diálisis no afecta la respuesta al tratamiento, y si bien la SV de los pacientes con MM en diálisis es menor que la de los ingresados a diálisis por otros

motivos, estos pacientes deben ser candidatos a tratamientos agresivos y óptimos<sup>26-28</sup>.

El trasplante renal en pacientes con MM representa un punto de controversia. Las tasas de sobrevida con este procedimiento, proveniente de series de casos pequeñas, lo ubican como una alternativa terapéutica en una población muy restringida de pacientes con enfermedad en remisión completa (RC) estable<sup>26</sup>.

**REMOCIÓN DIRECTA DE LAS CADENAS LIVIANAS**

La reducción temprana de las FLC en la nefropatía por cilindros del MM está asociada a la recuperación de la función renal<sup>21,29</sup>, por lo que la remoción directa de las mismas aportaría un beneficio complementario al de la quimioterapia. Existen dos alternativas para la remoción directa (Tabla 5).

Tabla 4. Tratamiento de factores precipitantes <sup>6,8,13,24,25,45,46</sup>													
Deshidratación		Evitar nefrotóxicos											
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rehidratación agresiva</li> <li>• Objetivo: ritmo diurético 100 ml/h</li> <li>• Alcalinización orina</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• AINES</li> <li>• Contrastes endovenosos</li> <li>• Aminoglucósidos</li> <li>• Furosemida desaconsejada (↑ formación de cilindros)</li> </ul>											
Hipercalcemia													
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidratación: solución fisiológica 3-6 litros x día + corticoides</li> <li>• Bifosfonatos                             <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Precaución en pacientes con IRA por riesgo de:                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- agravamiento de daño renal</li> <li>- hipocalcemia sintomática</li> </ul> </li> <li>❖ Evaluar en hipercalcemia maligna y falla renal severa</li> <li>❖ ¿Bifosfonato de elección?                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- No determinado</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>		ClCr (ml/min)	<b>Modificación de dosis de bifosfonato en IR</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pamidronato</th> <th>Zoledronato</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sin cambio</td> <td>Sin cambio</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">↓ ritmo infusión (20mg/h)</td> </tr> <tr> <td>30 mg en 2-4 hs</td> <td>NR*</td> </tr> <tr> <td>30 mg en 2-4 hs</td> <td>NR</td> </tr> </tbody> </table> *NR: no recomendado	Pamidronato	Zoledronato	Sin cambio	Sin cambio	↓ ritmo infusión (20mg/h)		30 mg en 2-4 hs	NR*	30 mg en 2-4 hs	NR
Pamidronato	Zoledronato												
Sin cambio	Sin cambio												
↓ ritmo infusión (20mg/h)													
30 mg en 2-4 hs	NR*												
30 mg en 2-4 hs	NR												

Tabla 5: Remoción directa de FLC <sup>21,47-49</sup>	
Plasmaféresis	Hemodiálisis
<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Las FLC se equilibran en forma continua entre el compartimento intravascular (20%) y el extravascular (80%).</li> <li>➔ Principales desventajas:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Duración corta de las sesiones (2 horas o menos) que no logran un aclaramiento suficiente de FLC del espacio extravascular</li> <li>➔ Limitación para incrementar el volumen de plasma en el recambio por la remoción de otros componentes (inmunoglobulinas intactas y factores de la coagulación).</li> </ul> </li> <li>➔ Eficacia incierta. Algunos grupos como el de la Clínica Mayo, consideran que el recambio plasmático asociado a diuresis forzada e inicio precoz de tratamiento específico del MM puede ser útil en pacientes que se presentan con nefropatía por cilindros.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Alternativa a la plasmaféresis para la remoción directa de las FLC.</li> <li>➔ Nuevos filtros de diálisis HCO (por <i>high cut-off</i>): aumentan la permeabilidad de moléculas de tamaño mediano (hasta 65 kD) y permiten una remoción más eficiente de las FLC.</li> <li>➔ Ventaja: capacidad de extender en el tiempo el procedimiento para asegurar el aclaramiento del espacio extravascular.</li> <li>➔ A pesar de representar una alternativa terapéutica eficaz y segura, son necesarios estudios que aporten mayor evidencia de beneficios significativos de la hemodiálisis en términos de reversibilidad de falla renal y mortalidad.</li> </ul>

## TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE MIELOMA CON FALLA RENAL

La elección terapéutica debe considerar el impacto del tratamiento en la reversibilidad de la función renal y de la IR sobre el metabolismo, la toxicidad y la eficacia del tratamiento.

### Tratamiento sistémico con terapia convencional

La tasas de respuesta a la quimioterapia basada en agentes alquilantes son menores en pacientes con MM e IR que en aquellos con función renal normal (40% vs 60%,  $p < 0,001$ ), y las tasas de reversibilidad de la función renal son inferiores a las reportadas con los nuevos agentes terapéuticos<sup>34</sup>. Esto convierte a la terapia convencional en un tratamiento subóptimo en esta población<sup>25</sup>.

### Quimioterapia en altas dosis y trasplante autólogo de médula ósea (TAMO)

Los pacientes con IR persistente han sido excluidos de la mayoría de los ensayos aleatorizados que evaluaron quimioterapia en altas dosis. La IR no afecta la calidad de colecta ni del injerto<sup>35</sup> y el procedimiento logra tasas de recuperación de función renal de 35-40% con independencia de diálisis reportada en algunos casos<sup>36</sup>. Sin embargo, el advenimiento de los nuevos agentes ha desplazado esta indicación en forma progresiva<sup>25</sup>.

## Nuevos agentes terapéuticos

### Agentes inmunomoduladores

#### DE PRIMERA GENERACIÓN: TALIDOMIDA

Talidomida es un derivado inmunomodulador (IMiD) que se metaboliza por hidrólisis no enzimática. En relación a su uso en pacientes con IR, no requiere ajuste de dosis y se han reportado buenos resultados en cuanto a respuesta del MM y reversión de la función renal (respuesta renal mayor de 50%). El Grupo Internacional de Trabajo de Mieloma (IMWG) desaconseja su uso fuera de ensayos clínicos a causa de a) su asociación a mayor frecuencia de neuropatía severa, constipación, letargia y bradicardia en pacientes con creatinina sérica  $\geq 3$  mg/ml; b) la ausencia de estudios aleatorizados que demuestren beneficio en la subpoblación con IR; y c) el excelente perfil de los Inhibidores de proteosoma (IP)<sup>22,25</sup>.

#### DE SEGUNDA GENERACIÓN: LENALIDOMIDA

Lenalidomida es un IMiD de segunda generación con metabolismo renal que requiere ajuste de dosis en pacientes con IR moderada y severa<sup>1</sup>. La falla renal no afecta la respuesta a la terapia para MM y cuando se ajusta la dosis de acuerdo con el ClCr, la incidencia de eventos adversos es comparable con la de los pacientes con función renal normal. Dimopoulos et al reportaron un 72% de mejoría en las respuestas renales con Lenalidomida y dexametasona<sup>37</sup>. Para el IMWG la evidencia actual, aunque limitada, indica que Lenalidomida es una opción de tratamiento válida y eficaz en el subgrupo de pacientes con IR leve y moderada con ajuste de dosis según ClCr<sup>25</sup>.

#### DE TERCERA GENERACIÓN: POMALIDOMIDA

Pomalidomida es un nuevo IMiD de tercera generación aprobado por la FDA para su uso en pacientes con MM refractario/recaído (R/R). Es el agente más potente dentro del grupo de los IMiD y su toxicidad es predominantemente hematológica<sup>38</sup>. Los pacientes con niveles de creatinina sérica  $> 2.5$  mg% han sido excluidos de los estudios realizados hasta el momento por lo que se desconoce el impacto de Pomalidomida en pacientes con MM e IR.

### Agentes Inhibidores del proteosoma

#### DE PRIMERA GENERACIÓN: BORTEZOMIB

Bortezomib es un inhibidor reversible del proteosoma 26S que actúa a través de diversas vías<sup>23</sup>. Logra respuestas rápidas en MM, acortando los tiempos de exposición de la nefrona a las FLC y tendría un efecto protector adicional sobre el riñón a través de su capacidad de inhibir la actividad del NF- $\kappa$ B. Se metaboliza en el hígado a través de la P 450, por lo que no es necesario ajustar la dosis en la IR<sup>31</sup>. De las numerosas publicaciones que han demostrado la eficacia de Bortezomib en pacientes con IR, resultan fundamentales dos subanálisis de los estudios más grandes en fase 3 que se han hecho con este fármaco: el APEX y el VISTA<sup>39,40</sup>. Se evaluó a la población con IR incluida en estos estudios y se demostró que los resultados no variaban a través de los distintos grupos de pacientes con IR. Bortezomib conservó la superioridad demostrada en los trabajos originales en términos de tiempo hasta progresión (TTP), supervivencia global (SG) y tasas de respuesta con un per-

fil de seguridad similar, independientemente de la función renal. Además en el subanálisis del estudio VISTA se demostró mayor tasa de reversibilidad de IR con Bortezomib. Estos resultados han sido confirmados en innumerables estudios posteriores, lo que ha llevado al IMWG a recomendar Bortezomib asociado a Dexametasona como tratamiento de primera línea en pacientes con MM e IR.

#### DE SEGUNDA GENERACIÓN: CARFILZOMIB

Carfilzomib es un inhibidor selectivo e irreversible de proteosoma de segunda generación aprobado por la FDA para el tratamiento de MM R/R. Estudios de fase 2 han demostrado que la IR no modifica la vida media del fármaco, su seguridad ni su eficacia<sup>92,93</sup>. Los resultados de estudios de fase 3 en marcha aportarán evidencia sobre el impacto de este agente en pacientes con falla renal en cuanto a reversibilidad de la misma, SV y SLP<sup>94</sup>.

#### Conclusiones:

La IR representa una complicación frecuente en el MM. El conocimiento en profundidad de los mecanismos fisiopatológicos ha permitido el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos con mejorías sensibles en las respuestas de la enfermedad, de la función renal y de la sobrevida.

Durante mucho tiempo la presencia de IR en MM se asoció a pronósticos pobres y a tratamientos subóptimos. Hoy la visión ha cambiado y deben evaluarse todas las alternativas terapéuticas disponibles aspirando a la reversión de la falla renal, incluso en pacientes en diálisis.

Considerando el impacto pronóstico que tiene la recuperación de la función renal en el curso de la enfermedad, el abordaje sistemático con la corrección inmediata de factores precipitantes y el inicio precoz de tratamiento específico para acortar el tiempo de exposición del riñón a las cadenas nefrotóxicas resulta crucial.

#### Declaración de conflictos de intereses:

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

#### Bibliografía:

- Gaballa MR, Laubach JP, Schlossman RL, et al: Management of myeloma-associated renal dysfunction in the era of novel therapies. *Expert Rev Hematol* 2012; 5(1): 51-58.
- Coleman EA, Lynch H, Enderlin C et al: Initial report of a family registry of multiple myeloma. *Cancer Nurs* 2009; 32(6):456-64.
- Korbet S, Schwartz M. Multiple Myeloma. *J Am Soc Nephrol* 17: 2533-2545, 2006
- Saemann MD, Weichhart T, Zeyda M et al. Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Tolllike receptor-4-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2005; 115: 468-475.
- Anders HJ, Banas B, Schlondorff D. Signaling danger: toll-like receptors and their potential roles in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 854-867.
- Hutchinson CA, Batuman V, Behrens J et al: The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8:43-51
- Sanders P. Mechanisms of Light Chain Injury along the Tubular Nephron. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1777-81
- Basnayake K, Stringer S, Hutchison C, Cockwell P. The Biology of immunoglobulin FLC and kidney injury. *Kidney Int* 2011; 79: 1289-1301
- Knudsen LM, Hjorth M, Hippie E et al: Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Eur J Haematol* Sep 2000; 65:171-81.
- Herrera GA. The kidney in plasma cell discrasias. Basilea, Suiza. Karger 2007. Vol. 153
- Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006;108:2520-30
- Leung N, Nasr S, Sethi S. How I treat amyloidosis: the importance of accurate diagnosis and amyloid typing. *Blood* ;2012, 120: 3206-3213
- Hamel C, Aldigier JC, Oblet C. Specific impairment of proximal tubular cell proliferation by a monoclonal  $\kappa$  light chain responsible for Fanconi syndrome. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 0: 1-10
- Santostefano M, Zanchelli F, Zaccaria A, Poletti G, Fusaroli M The ultrastructural basis of renal pathology in monoclonal gammopathies. *J Nephrol* 2005; 18: 659-675
- Katzmann JA: Screening panels for monoclonal gammopathies: time to change. *CLin Biochem Rev* 2009; 30(3):105-11.
- Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS et al: Se-

- rum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 2002; 48(9):1437-44.
17. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al: International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009; 23:315-224.
  18. Blade J, Fernández-Llama P, Bosch F et al: Renal failure in multiple myeloma. *Arch Intern Med* Sep 1998; 158:1889-93.
  19. Ludwig H, Adam Z, Hajek R, et al: Bortezomib-Doxorubicin-Dexamethasone (BDD) for Reversal of Acute Light Chain Induced Renal Failure (ARF) in Multiple Myeloma (MM). Results from a Phase II Study. *Blood* 110:1054, 2007
  20. 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. *Leuk Res* 2010; 34:1396-97.
  21. Reyes MG, Valera M, Frutos A, et al: Supervivencia de pacientes con mieloma tratados con diálisis. *Nefrología* 2003; 23 (2):131-36.
  22. Kastiris E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al: Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica* 2007; 92(4):546-9
  23. 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. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9(4):302-306.
  24. Sakhuja V, Jha V, Varma S et al. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Ren Fail* 2000; 22(4):465-77.
  25. Dimopoulos MA, Terpos E, Rajkumar SV, et al: Renal Impairment in patients with multiple myeloma: A consensus Statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010; 28(33):4976-84.
  26. Tsakiris DJ, Stel VS, Finne et al: Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: An ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant* Apr 2010; 25(4):1200-06
  27. Lee CK, Zangari M, Barlogia et al: Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant. *Bone Marrow Transplant*; 2004; 33:823-828.
  28. Torra R, Bladé J, Cases A, et al: Patients with multiple myeloma requiring long term-dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases. *Br J Haematol* 1995; 91:854-59.
  29. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, et al: light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (6):1154:1163.
  30. Reyes MG, Valera A, Frutos MA et al. Supervivencia de pacientes con mieloma tratados con diálisis. *Nefrología* 2003; 23 (2):131-136.
  31. Hutchinson CA, Bladé J, Cockwell P et al. Novel approaches for reducing free light chains in patients with mieloma kidney. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8:234-43.
  32. Gondouin B, Hutchinson CA: High cut-off dialysis membranes: Current uses and future potential. *Adv Chronic Kidney Dis* may 2011; 18(3):180-87
  33. Hutchinson CA, Baysnaye K, Cook M, et al. Free light chain hemodialysis increases renal recovery rate and improves patient survival in patients with cast nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 1 (Supp 2) ii9a.
  34. Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L et al: Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:1485-93.
  35. Tosi P, Zamagni E, Tacchetti P, et al. Thalidomide-Dexamethasone as Induction Therapy before Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Renal Insufficiency. *Biol Blood Marrow Transplant* 16:1115-1121, 2010
  36. Chen N, Lau H, Kong L et al. Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis. *J Clin Pharmacol.* 2007; 47(12):1466-75.
  37. Dimopoulos MA, Christoulas D, Roussou M, et al. Lenalidomide and dexamethasone for the treatment of refractory/relapsed multiple myeloma: dosing of lenalidomide according to renal function and effect on renal impairment *European Journal of Haematology* 85 (1-5)

38. Meletios Dimopoulos, MD1; Adrian Alegre, MD2; Edward A. Stadtmauer The Efficacy and Safety of Lenalidomide Plus Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Patients With Impaired Renal Function. *Cancer*, 2010;116: 3807- 3814
39. Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K et al: Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood* 2012;119(23):5397-5404.
40. 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. *Eur J Haematol* 2009; 84: 223–28
41. Badros AZ, Vij R, Martin T, et al. Phase II study of carfilzomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal insufficiency. *JCO* 2010; 28(Suppl 15s) Abstr: 8128.
42. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* oct 2012; 120(14):2817-25.
43. Fostier K, De Becker A, Schots R. Carfilzomib: a novel treatment in relapsed and refractory multiple myeloma. *Onco Targets Ther.* 2012; 5:237-44
44. Hutchinson CA, Cockwell P, Stringer S, et al: Early Reduction of serum-free light chains chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1129-36.
45. McCarthy CS, Becker JA: Multiple Myeloma and contrast media. *Radiology* 1992;183-519.
46. Clark AD, Shetty A, Soutar R: Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. *Blood Reviews* 1999; 13:79-90.
47. Van Bommel EFH: Multiple Myeloma treatment in dialysis dependent patients: to transplant or no to transplant? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1486-87.
48. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, et al: Plasma Exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 777-84
49. 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.