

**U**

LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária Nefrologia

### **Hemodiálise de alto *cut-off* na nefropatia de cilindros do mieloma múltiplo: a propósito de dois casos clínicos**

Beatriz Leonor Rebêlo

---

**Abril'2018**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária Nefrologia

### **Hemodiálise de alto *cut-off* na nefropatia de cilindros do mieloma múltiplo: a propósito de dois casos clínicos**

Beatriz Leonor Rebêlo

**Orientado por:**

Dra Cristina Resina

---

**Abril'2018**



## **Resumo**

O mieloma múltiplo (MM) consiste numa doença neoplásica plasmocitária, cujo diagnóstico depende da demonstração da proliferação de uma colônia de plasmócitos, uma forma madura de linfócitos B. O envolvimento renal é frequente, ocorrendo em cerca de 25-50% dos casos, quer na forma de doença renal crónica, quer na forma de lesão renal aguda. A apresentação sob a forma de lesão renal aguda com necessidade de técnica substitutiva renal ocorre em cerca de 10% dos doentes.

Nestes doentes, o prognóstico é reservado, com uma taxa de dependência de diálise aos 3 meses de aproximadamente 80%, e uma sobrevivência média de 6 meses.

A principal causa de lesão renal aguda com necessidade de diálise é a nefropatia de cilindros, também denominada rim de mieloma, uma consequência direta da presença das cadeias leves livres (CLL).

De um ponto de vista fisiopatológico, a nefrotoxicidade das CLL determina a importância da sua redução rápida, podendo a mesma ser conseguida com esquemas de quimioterapia eficazes, nomeadamente, aqueles baseados em bortezomib, associados a técnicas de remoção extracorpórea.

Novas técnicas de depuração, como a hemodiálise de alto cut-off (HCO-HD) têm sido apresentadas. O benefício desta técnica tem-se mostrado cada vez mais controverso, à medida que novos estudos, mais robustos, vêm mostrar resultados reservados, comparativamente aos estudos iniciais.

Atendendo à evidência atualmente disponível, apresenta-se uma revisão dos métodos de depuração extracorpórea no mieloma múltiplo com indicação na lesão renal aguda e seus resultados e descrevem-se dois casos clínicos acompanhados nesta instituição.

**Palavras-chave:** Mieloma múltiplo, diálise de alto cut-off, cadeias leves livres, nefropatia de cilindros.

## **Abstract**

Multiple myeloma consists of plasmocitary neoplastic disease, which diagnosis depends on the demonstration that a proliferation of a plasmocitary mature B cell colony is occurring in the bone marrow. Renal involvement is common, occurring in about 25-50% of cases, being in the form of chronic kidney disease, or acute kidney failure.

In the moment of diagnosis, the presentation under the form of acute kidney failure with need of kidney replacement therapy occurs in about 10% of patients. In these, the prognosis is reserved with dialysis dependency at 3 months around 80%, and a median survival of 6 months.

The main cause of acute renal failure with dialysis dependency is cast nephropathy, also called myeloma kidney, a direct consequence of the presence of free light chains (FLC)

From a physiopathology viewpoint, the FLC determines the importance of its rapid reduction, that being achieved, with effective chemotherapy agents, bortezomib for instance, or resorting to extracorporeal removal technics.

New removal technics, such as high cut-of hemodialysis have been presented. The evidence referring the benefits of this technic has been showing to be increasingly controversial, as new, more robust studies show reserved results, comparatively to the original studies.

Attending the evidence currently available, is presented a revision of the various methods of extracorporeal removal in multiple myeloma indicated in acute renal failure, and results of two case studies of this institution are presented.

**Key-words:** Multiple mieloma, high cut-off hemodialysis, free light chains, cast nefropathy.

**O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML**

<b>Índice</b>	
<b>Resumo</b>	4
<b>Abstract</b>	5
<b>Glossário</b>	7
<b>Introdução</b>	8
<i>Mieloma Múltiplo</i>	8
<i>Tratamento do Mieloma Múltiplo na lesão renal aguda</i>	9
<i>Tratamento da doença renal no Mieloma Múltiplo: técnicas depurativas extracorpóreas</i>	9
<b>Casos clínicos</b>	15
<i>Caso clínico 1</i>	15
<i>Caso clínico 2</i>	18
<b>Discussão</b>	20
<b>Agradecimentos</b>	22
<b>Bibliografia</b>	23

## **Glossário**

AKIN - Acute Kidney Injury Network

AL - Amiloidose de cadeias leves

CLL - Cadeias leves livres

DRC - Doença renal crónica

DP - Diálise peritoneal

HCO-HD - Hemodiálise de alto cut-off

HD - Hemodiálise

IgG- Imunoglobulina G

LRA - Lesão renal aguda

MM- Mieloma Múltiplo

k – cadeia kappa

λ - cadeia lambda

TFG - taxa de filtração glomerular

## **Introdução**

### *Mieloma Múltiplo*

O mieloma múltiplo (MM) é uma doença caracterizada pela proliferação monoclonal de plasmócitos superior a 10% na medula óssea ou em biópsia de plasmocitoma. O envolvimento renal é frequente, ocorrendo em cerca de 25-50% dos casos<sup>i</sup>, quer na forma de doença renal crónica (DRC), quer na forma de lesão renal aguda (LRA).

Os plasmócitos, uma forma diferenciada de linfócitos B, são células secretoras de imunoglobulinas, pelo que, o mieloma múltiplo se apresenta, frequentemente, com elevada secreção de imunoglobulinas ou seus constituintes, nomeadamente as cadeias pesadas, elevadas kappa e lambda.

Representa cerca de 10% das doenças oncológicas de foro hematológico<sup>ii</sup> e 1% de todas as neoplasias malignas<sup>iii</sup>.

Apresenta uma incidência de 4 em cada 100 mil indivíduos<sup>iv</sup>. A incidência de mieloma múltiplo tende a aumentar com a idade, sendo a média de idades na altura do diagnóstico 70 anos<sup>v</sup>.

Apesar do compromisso da função renal ser frequente no momento do diagnóstico, a correção dos fatores reversíveis, como a desidratação, hipercalcémia e hiperuricemia, permite a recuperação, pelo menos parcial, da função renal numa elevada percentagem de doentes.

Contudo, cerca de 10% dos doentes necessitam de técnica substitutiva renal no momento do diagnóstico<sup>vi</sup>, em mais de metade destes casos (57-78%)<sup>vii</sup>, a etiologia da lesão renal aguda é a nefropatia de cilindros. Esta é determinada pela agregação a nível tubular de cadeias leves livres (CLL) com a proteína de Tamm-Horsfall, conduzindo à obstrução tubular e à disfunção renal de forma aguda e crónica.

Nestes doentes, o prognóstico é reservado, com uma taxa de dependência de diálise aos 3 meses de aproximadamente 80%, e uma sobrevivência média de 6 meses<sup>viii</sup>.

Histologicamente, a nefropatia de cilindros caracteriza-se pela presença de moldes de cadeias leves nos túbulos distais e ductos coletores, com o teste de imunofluorescência a evidenciar uma única cadeia leve e estrutura cristalina em microscopia eletrónica.

Também é comum a reação de células gigantes em torno dos cilindros, lesão tubular e inflamação intersticial, com diferentes níveis de gravidade. A nefropatia de cilindros pode coexistir com outras formas de lesão renal, nomeadamente, a doença de depósitos de imunoglobulina monoclonal (MIDD) e a amiloidose de cadeias leves (AL).

A nefrotoxicidade das CLL ficou demonstrada aquando do impacto da sua redução sérica rápida nos outcomes renais. Num estudo conduzido por Hutchinson<sup>x</sup>, foi demonstrado que a relação entre a redução das CLL e recuperação renal foi linear, e a sobrevivência global teve uma relação direta com a recuperação renal. Outro aspecto demonstrado pelo estudo é o da importância da rapidez da remoção das cadeias leves: a análise dos resultados mostra que o grau de recuperação renal é tanto maior quando menor o tempo decorrido entre a apresentação da doença e o início do tratamento.

#### Tratamento do Mieloma Múltiplo na lesão renal aguda

O tratamento do mieloma múltiplo que se apresenta com LRA assenta em dois pontos essenciais: a supressão do clone celular e a rápida eliminação das CLL.

A redução da taxa de produção de CLL pela quimioterapia é fundamental para o tratamento do mieloma múltiplo. O bortezomib, que pertence ao grupo de inibidores do proteossoma, oferece vantagem em doentes com compromisso da função renal, uma vez que promove uma resposta mais precoce e mais intensa que agentes anteriormente usados, sem necessidade de ajuste à função renal<sup>x</sup>. Pensa-se ainda que tenha um papel sobre a via do NF-K beta, actuando como anti-inflamatório a nível renal, além dos efeitos na população neoplásica <sup>xi</sup>.

De acordo com as guidelines mais recentes, o esquema quimioterápico de indução para doentes candidatos a transplante de medula óssea deve contemplar três agentes, nomeadamente, a combinação de lenalidomida, bortezomib e dexametasona. Este esquema está associado a resposta clínica em cerca de 100% dos doentes, com resposta completa em cerca de 30%.<sup>xii</sup>

Em caso de lesão renal com critérios de gravidade por nefropatia de cilindros, pode haver lugar à realização de técnica depurativa renal com capacidade para promover a depuração das CLL excessivamente produzidas pelas células plasmocitárias.

#### Tratamento da doença renal no Mieloma Múltiplo: técnicas depurativas extracorpóreas

Vários trabalhos têm tentado mostrar a eficácia ou ineficácia das diferentes técnicas depurativas disponíveis. Revêem-se, sucintamente, a hemodiálise convencional (HD), a diálise peritoneal (DP), a plasmaferése e a hemodiálise de alto cut-off (HCO-HD).

A HD baseia-se nos princípios da difusão bidireccional de solutos, através da uma membrana semipermeável do dialisador, em que os produtos do metabolismo se movem de acordo com o gradiente de concentração, a partir do plasma em direcção ao líquido dialisante. Este movimento ocorre maioritariamente por duas vias: difusão e convecção. A diálise é feita em sessões de 4 horas de duração, a uma frequência de 3 vezes por semana.

Os esquemas de HD são pouco eficazes a remover as cadeias leves em em virtude da dimensão dos poros, que permitem a passagem de proteínas de cerca de 12 kDa , face ao tamanho das cadeias leves (22.25 kDa nas cadeias kappa, 45-50 kDa nas cadeias lambda dimerizadas e 150-900 kDa nas imunoglobulinas).

Na diálise peritoneal, o peritoneu constitui a membrana semipermeável. Uma solução dialisante de 1,5 a 2,5L é introduzida na cavidade peritoneal, e mantida durante um período de tempo previamente definido, normalmente quatro horas, de modo a promover a passagem de metabolitos, através das duas vias descritas anteriormente.

Esta técnica é igualmente ineficaz por requerer um elevado volume de dialisado (50L para remover 2 gr de CLL), uma vez que por cada sessão só se consegue remover cerca de 60mg, o que não constitui uma diminuição aceitável de CLL.<sup>xiii</sup>

A plasmaferése pode ser realizada recorrendo à extração da fração plasmática do sangue, com simultânea substituição da mesma por uma solução colóide, habitualmente albumina humana a 5%, com uma percentagem variável de plasma fresco congelado. Esta técnica é realizada num curto espaço de tempo, dependendo do volume de plasma que é substituído.

A plasmaferése não mostrou ter um impacto significativo na mortalidade ou recuperação da função renal. A curta duração de cada sessão, a par com o tempo necessário para a mobilização das CLL do compartimento extravascular durante a sua remoção, onde se encontram 80% das CLL, não permite a remoção de uma quantidade significativa de CLL, pelo que a carga corporal das mesmas não é significativamente reduzida<sup>xiv xv xvi</sup>.

A remoção de CLL por hemodiálise de alto cut-off tem sido descrita como uma nova opção terapêutica.

Permite esquemas de tratamento prolongado (6-8h), usando um filtro de 2,1 m<sup>2</sup> de área de superfície, que possibilita a remoção 'contínua' lentificada de CLL. Apresenta uma boa taxa de extração de ambos os tipos de cadeias (96% na k e 94% na  $\lambda$ )<sup>xvii</sup>. Acrescenta-se que é bem tolerada pelos doentes e apresenta poucos efeitos adversos. Uma das vantagens prende-se com o facto de não estar associada a imunodepressão, por apresentar diâmetro dos poros próximo de 50kDa, o que permite a remoção das CLL, mas não das imunoglobulinas.

Adicionalmente, esta técnica permite a remoção rápida das concentrações de CLL, devido aos esquemas de tratamento prolongado. Esta capacidade oferece uma grande vantagem no tratamento da nefropatia de cilindros, na qual uma redução precoce das CLL está associada a um melhor prognóstico.

As recomendações actuais indicam que um regime de tratamento extensivo (superior a quatro horas por sessão de diálise) é o que melhor otimiza a remoção de CLL, na medida em que permite a existência do período de tempo necessário para a remoção das CLL do compartimento extravascular<sup>xviii</sup>.

Esta técnica deve ser realizada em simultâneo com a administração do esquema quimioterápico escolhido, havendo protocolos para a combinação da administração dos fármacos e agendamento das sessões. Esta necessidade prende-se com a dialisabilidade de determinados fármacos, nomeadamente, o bortezomib.

Estudos piloto mostraram que a diálise de alto cut-off remove as CLL e está associado a melhores resultados<sup>xix xx xxi</sup>. No entanto, é importante saber se o uso da HCO-HD oferece benefícios renais adicionais relativamente aos novos agentes farmacológicos usados no tratamento do mieloma múltiplo.

Os estudos que fundamentaram o uso de HCO-HD na lesão renal aguda por nefropatia de cilindros com necessidade de diálise foram publicados por Hutchinson e seus colaboradores.

O primeiro estudo data de 2009, de uma população inicial de 27 doentes, 19 doentes com falência renal por nefropatia de cilindros comprovada por biópsia foram

submetidos a um tratamento de 6 semanas com quimioterapia (ciclofosfamida, talidomida, vincristina/doxorubicina, dexametazona) e HCO-HD, 13 dos quais o completaram na totalidade da duração. Foram medidos os níveis de CLL e o outcome clínico (independência de diálise duas semanas após a última sessão). Posteriormente, estas duas variáveis foram comparadas.

Os resultados mostraram uma redução média das CLL sérica de 85% (entre 50 e 97%), na totalidade dos doentes submetidos ao tratamento com HCO-HD. Esta recuperação da função renal foi associada a um aumento da sobrevida ( $P < 0.012$ ). Desses 13 doentes biopsados que receberam o tratamento completo, 10 tornaram-se independentes de diálise antes das seis semanas (76%) a uma média de 24 dias (3 semanas após o início do tratamento); os 3 doentes restantes tornaram-se independentes de diálise depois deste período. Adicionalmente, um dos doentes que não fez a totalidade do tratamento sistémico (quimioterapia), mas recebeu HCO-HD, tornou-se independente da diálise, e um dos doentes que não foi submetido a biópsia, mas que também recebeu HCO-HD ficou independente de diálise.

Deste grupo de 14 doentes que fez HCO-HD e quimioterapia, 12 tiveram uma redução precoce das concentrações de CLL.

Em 2012<sup>xii</sup>, 67 doentes em falência renal secundária ao MM foram submetidos a HCO-HD. Da amostra, apenas 48% dos doentes tinha nefropatia de cilindros comprovada por biópsia. Todos os doentes foram adicionalmente submetidos a quimioterapia (bortezomib em 58% dos doentes e outros agentes nos restantes 42%). Foi medido o outcome primário, nomeadamente a concentração sérica de CLL, assim como a independência de diálise. Os resultados mostraram que a combinação da HCO-HD e da quimioterapia resultou numa redução sustentada da concentração sérica de CLL numa maioria dos doentes (ao 12º dia, 76% da população teve uma descida sustentada das concentrações séricas de CLL), e uma taxa elevada da independência da diálise, de 63%.

A taxa elevada de independência da diálise que este estudo regista (63%) sugere que a combinação da quimioterapia efetiva (bortezomib e/ou talidomida) acompanhada da remoção da CLL é mais eficaz que somente a quimioterapia, nos doentes com diminuição severa da função renal.

Tal como descrito anteriormente, o tempo decorrido entre a apresentação da doença e a remoção das cadeias livres é de extrema importância na sobrevivência: os doentes que iniciaram a HCO-HD ao 7º dia de apresentação da doença tiveram uma taxa significativamente mais alta de se tornar independentes de diálise.

Observou-se uma redução de mais de 90% dos níveis de CLL: 16 doentes (76%) tornaram-se independentes de diálise a um intervalo mediano de 32 dias (quatro semanas).

A resposta renal foi de 57%, com 3 doentes com resposta completa (14%), 4 com resposta parcial (19%), 5 com resposta minor (24%) e 9 (43%) doentes com uma taxa de filtração glomerular (TFG) estável.

A sobrevivência aos 3 anos foi de 76% (progression-free survival) e 67% (overall survival).

No entanto, não podem ser tiradas conclusões sobre o benefício da utilização da HCO-HD independente da quimioterapia, uma vez que a diálise foi administrada em conjunto com o bortezomib na totalidade da população, sem a presença de grupos de controlo.

Recentemente, foram divulgados os resultados de dois ensaios clínicos randomizados que testam a eficácia da HCO-HD: EuLITE e MYRE.

Em 2008<sup>xxiii</sup>, o EuLITE (EUropean trial of free LIght chain removal by exTENDED haemodialysis in cast Nephropathy), um ensaio randomizado, multicentro, estudou 90 doentes, que foram divididos em dois grupos: o grupo de intervenção (HCO-HD e quimioterapia com bortezomib) e o grupo de controlo (hemodiálise convencional e quimioterapia com bortezomib). Ao terceiro mês, não se registaram diferenças significativas entre a recuperação renal verificada no grupo sujeito a HCO-HD e no grupo de controlo (55,8% vs. 51,6%, respetivamente). Analisando a evolução dos valores de CLL às três, semanas, também não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos. Após a recuperação renal, não se apuraram diferenças aos dois anos no que diz respeito à evolução da função renal.

O ensaio MYRE é um ensaio clínico randomizado de 2011<sup>xxiv</sup>, que contou com 98 doentes, e que teve como objetivo avaliar a eficácia da HCO-HD, comparada com diálise convencional (HD). Além disso, avaliou esquemas quimioterápicos com

bortezomib + dexametazona vs ciclofosfamida + dexametazona + bostezomib. Os resultados mostraram que aos três meses não existem diferenças significativas na independência de diálise entre os dois grupos (43% vs 33%, respectivamente). No entanto, aos seis meses já existe uma diferença significativa que favorece o grupo que recebeu HCO-HD (56% vs 35%, respectivamente)<sup>xxv</sup>. A concentração e o ritmo de decréscimo das CLL não foram divulgados.

Analisando os resultados dos estudos descritos acima, a questão do benefício da utilização da HCO-HD não fica totalmente esclarecida. No estudo de 2012, os resultados acerca da vantagem da HCO-HD individualmente são enviesados pela ausência de grupo de controle, assim como pela ausência de separação entre a quimioterapia e a diálise. Em relação ao estudo MYRE, os resultados contraditórios que se verificam ao terceiro e sexto mês, que contradizem também a importância da rapidez da remoção das CLL, foram interpretados pelos autores, como existência de um subgrupo populacional atípico. Quando estes dois estudos foram desenhados, a taxa de recuperação da nefropatia de cilindros era cerca de 25%; no entanto, com a introdução de novos agentes quimioterápicos, esta taxa pode chegar a 55%. É ainda importante salientar que estudos são de pequena dimensão.

Deste modo, tendo em conta a informação atual, a utilização da HCO-HD não pode ser recomendada por rotina.

## **Casos clínicos**

De seguida descrevem-se dois casos de mieloma múltiplo, com apresentação clínica sob a forma de LRA com necessidade de técnica dialítica e respectiva evolução

### *Caso clínico 1*

MS, 53 anos de idade, género feminino, caucasiana, enfermeira.

Como antecedentes pessoais relevantes contabilizam-se diabetes mellitus tipo 2 não insulino tratada, com 7 anos de evolução, sem evidência de lesões micro ou macrovasculares, controlada e vigiada em consulta de diabetes no Hospital de Santarém; hipertensão arterial essencial, sem evidência de lesão de órgão-alvo, medicada com 1 fármacos, vigiada e controlada; dislipidémia, medicada e controlada e asma brônquica, medicada e controlada.

Da sua terapêutica habitual constavam metformina 850mg, candesartan 16mg, rosuvastatina 10mg, florato de fluticasona+vilanterol (1 inalação/dia).

A doente em causa, previamente assintomática, refere, em agosto de 2015, cansaço ligeiro e para esforços, sem outras queixas acompanhantes, que atribuiu ao ritmo e tipo de trabalho (trabalho nocturno).

Em janeiro de 2016, ocorre um agravamento das queixas de cansaço, perda ponderal significativa (10kg, superior a 10% do peso). Observada em consulta de diabetes, efectua avaliação analítica que revela alterações de novo no hemograma, nomeadamente anemia (Hb de 11g/dL), leucocitose (11000/uL), trombocitose (400.000/uL) e aumento da velocidade de sedimentação (65 mm/h), sem alterações da função renal.

Em junho de 2016, refere agravamento da astenia, e analiticamente, apresenta anemia (Hb 9g/dL), leucocitose (12.000/uL), trombocitose (478.000/uL) e velocidade de sedimentação (107mm/h), mantendo-se a função renal dentro da normalidade. Realizou radiografia de esqueleto, que evidencia lesões líticas do osso ilíaco direito, uma de 6cm e outra de 4cm. Para estudo complementar destas lesões, realiza uma cintigrafia óssea que revelou múltiplas lesões ósseas líticas. Com a suspeita de diagnóstico de mieloma múltiplo, foi referenciada ao Serviço de Hematologia do Instituto Português de Oncologia (IPO).

À data da primeira consulta em Hematologia no IPO, decorrida a 5 agosto de 2016, verificava-se, palidez acentuada associada a agravamento da astenia e percepção subjectiva de redução do débito urinário, tendo sido avaliada laboratorialmente. Nesta avaliação identificou-se elevação dos parâmetros de retenção azotada (concentração de creatinina de 10,2mg/dL, com TFG de 4ml/min), acidose metabólica (pH de 7,31,  $\text{HCO}_3^-$  13,7 mEq/L), hipercaliémia ( $\text{K}^+$  de 6,3mEq/L) e agravamento dos marcadores previamente avaliados no hemograma (anemia com 8g/dL de hemoglobina, leucocitose de 12.000/uL, trombocitose de 400.000uL, velocidade sedimentação de 81mm/h). Foi transferida para o Hospital de Santa Maria (HSM) por LRA AKIN III oligúrica, com critérios para início de terapêutica de substituição renal.

Durante o internamento, estabelece-se o diagnóstico de mieloma múltiplo, até aí apenas suspeito, confirmado pelos exames complementares: mielograma com infiltração plasmocitária de 76%, com dismorfias, hipoplasia das séries eritroide e mieloide, electroforese das proteínas séricas com pico na região  $\beta_2$ , imunofixação sérica com elevada concentração de cadeias leves k (373 mg/dL) (valores de referência 138-375 mg/dL), relação kappa/lambda de 3,8, e concentração de beta2 microglobulina de 41,22 mg/L. Na análise urinária, foi detectada uma concentração de cadeias leves kappa de 4210 mg/dL (valores de referência <18,5mg/dL). Os estudos citogenéticos mostram uma translocação (11,14) para 29% das células. É estadiada como ISS3.

Do ponto de vista nefrológico, considerando o tempo de evolução, assume-se LRA, tendo como etiologia provável da mesma, o mieloma múltiplo. Este diagnóstico foi, posteriormente, corroborado pela biópsia renal que mostrou aspectos sugestivos de nefropatia de cilindros.

A par com o esquema de quimioterapia instituído, foi prescrita hemodiálise de alto cut-off, tendo realizado 16 sessões. A concentração urinária de cadeias leves livres kappa reduziu-se de 4210 mg/dL para 418 mg/dL. Não se verificou, contudo, recuperação da função renal, pelo que se manteve em programa regular de hemodiálise.

Para indução de remissão, completou 5 ciclos de VTD (bortezomib, talidomida, dexametasona), tendo-se verificado resposta parcial e redução da infiltração medular de 76 para 17%. Como intercorrências relacionadas, destacam-se toxidermia, assim como neutropenia febril sem agente etiológico isolado.

Após a indução de remissão, iniciou esquema de consolidação composto por quatro ciclos de VRD (bortezomib, lenalidomida e dexametasona). Realizou transplante autólogo de células hematopoiéticas em janeiro de 2017.

A última avaliação laboratorial, de outubro de 2017, mostra parâmetros hematológicos normais, electroforese das proteínas séricas sem alterações, e uma concentração sérica de cadeias leves kappa de 220mg/dL, e urinária de 29,5mg/dL em 24 horas.

Aquando da última observação, em janeiro de 2018, a paciente mantém-se dependente de diálise.

## Caso clínico 2

MCG, 69 anos, género feminino, caucasiana, doméstica.

Seguida na consulta de Hematologia do Hospital de Santa Maria (HSM) por gamapatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) desde 1998, sem necessidade de terapêutica dirigida.

Dos seus antecedentes pessoais relevantes, descrevem-se insuficiência venosa profunda a nível dos membros inferiores, patologia hemorroidária hipertensão essencial e asma brônquica, com terapêutica habitual de alopurinol, furosemida.

Na avaliação laboratorial de rotina que realizava para a consulta de Hematologia, prévia ao quadro clínico, datada de outubro de 2015, apresentava um pico monoclonal de 1,2g/dL na electroforese das proteínas séricas, contudo, sem alterações no hemograma ou parâmetros de retenção azotada.

Tratava-se de doente sem queixas pertinentes até fevereiro de 2016, data em que refere início de quadro clínico caracterizado por cansaço de agravamento progressivo e para tarefas de menor intensidade, anorexia e náuseas inespecíficas e sem padrão circadiano. Por surgimento e persistência de anasarca e anúria com dois dias de evolução, recorre ao Hospital de Santarém. Laboratorialmente, é identificada retenção azotada grave (concentração creatinina sérica de 17 mg/dL, ureia sérica de 260mg/dl), assim como anemia (Hg 9,5 mg/dL) e trombocitopenia (44 000 plaquetas/uL). Estabelece-se o diagnóstico de LRA AKIN III, com critérios para início de terapêutica de substituição renal, de etiologia não esclarecida (mas provável de mieloma múltiplo), tendo sido transferida para o Serviço de Nefrologia do HSM.

Da avaliação complementar inicial destacavam-se anemia, normocalcemia e ausência de lesões ósseas líticas. A eletroforese das proteínas séricas evidenciava um pico monoclonal na região beta/gama de 1,9 g/dL; a concentração sérica de cadeias leves livres lambda era de 214 mg/dL (valores de referência 90-170 mg/dL) com relação kappa/lambda de 0,01; concentração de beta2 microglobulina de 20,6 mg/dL, e concentração urinária de cadeias leves livres lambda de 291 mg/dL (valores de referência 0,57-2,63 mg/dL). O mielograma evidencia um aumento da população plasmocitária (62%), compatível com mieloma múltiplo. A caracterização citogenética

revela positividade para 1q+, hiperploidia dos cromossomas 5 e 15, bom como trissomia do cromossoma 9. É estagiada como ISS3.

Foi realizada biopsia renal que confirmou o diagnóstico de nefropatia de cilindros.

Trata-se de uma doente que havia iniciado tratamento dialítico com hemodiálise convencional, a 10 fevereiro, tendo a 13 de fevereiro sido instituído esquema de hemodiálise de alto cut-off e quimioterapia, de acordo com protocolo do Serviço de Hematologia do HSM.

Completo 21 sessões, sem menção de intercorrências, terminada a 5 de março de 2016.

A realização da técnica permitiu a redução rápida e eficaz da concentração urinária das cadeias leves livres lambda, sem atingir valores normais (redução de 291 mg/dL para 4,34mg/dL em maio 2016). Apesar de ter mantido diurese em volume clinicamente significativo, não se verificou recuperação da função depurativa renal.

Manteve esquema de quimioterapia constituído por bortezomib e dexametasona, tendo atingido boa resposta parcial ao 2º ciclo (cadeias leves livres de 218mg/dL). Realizou transplante autólogo de células hematopoiéticas em julho de 2016, mantendo esquema de quimioterapia.

Após o esquema preconizado com HCO-HD, manteve-se dependente de hemodiálise convencional, até agosto de 2016. Do ponto de vista renal, a doente apresenta-se sem necessidade de terapia de substituição renal até à última observação.

Atualmente é seguida em consulta de nefrologia. Na última avaliação laboratorial regista-se uma concentração de creatinina sérica de 2,6mg/dL de com TFG de 18ml/min.

## **Discussão**

Como mencionado anteriormente, o prognóstico dos doentes com mieloma múltiplo e insuficiência renal, nomeadamente, por nefropatia de cilindros, é reservado, e a taxa de dependência de diálise é elevada.

Vimos que os métodos convencionais de depuração sanguínea não têm eficácia na remoção das cadeias leves. Esta situação de tem estimulado o desenvolvimento de novas modalidades de depuração sanguínea. Desde 2009, tem-se desenvolvido e testado uma nova modalidade, a hemodiálise de alto cut-off. Esta, em função dos seus poros de maior dimensão, permeáveis às cadeias leves livres acumuladas, permite um ritmo acelerado de remoção das cadeias leves livres séricas, o qual parece acelerar a recuperação da função renal. Tendo em conta a importância da rapidez da remoção das cadeias leves, esta modalidade poderia, hipoteticamente, melhorar a função renal e aumentar a taxa de independência de diálise.

Os primeiros estudos, apesar da pequena dimensão da população, e da ausência de grupos de controlo, tiveram resultados promissores. Estudos de maior dimensão, pelo contrário, mostram resultados pouco animadores. Foi evidente a dificuldade em fazer a separação entre os benefícios dos fármacos, recentemente introduzidos no esquema quimioterápico, e os benefícios da diálise, quando se comparam os vários estudos.

Os casos clínicos apresentados confirmam essa mesma dificuldade. Ambas as doentes tinham o diagnóstico comprovado de nefropatia de cilindros, ambas receberam terapia com os novos agentes quimioterápicos disponíveis. Além disso, ambas as doentes receberam o tratamento dialítico num curto período de tempo depois do diagnóstico de nefropatia de cilindros.

O que se verifica é que uma das doentes melhorou a função renal (MCG), enquanto outra (MS) se manteve dependente de diálise.

Em relação às cadeias leves livre urinárias, os seus valores espelham a eficácia da terapêutica dialítica, no caso de MCG, menos clara no caso de MS.

Atendendo à raridade do mieloma múltiplo e, em particular, à manifestação renal para a qual esta modalidade dialítica foi usada (nefropatia de cilindros), e aos inúmeros dados contraditórios apresentados pelos estudos e case reports, a diálise de alto cut-off não

pode ser recomendada por rotina. Conclui-se que, para a sua eventual validação desta modalidade serão necessários estudos que validem de forma mais coesa e inequívoca o seu benefício.

## **Agradecimentos**

Agradeço à Dra Cristina Resina e Dra. Noélia Lopez, por terem embarcado comigo neste desafio, pela sua disponibilidade a qualquer hora, dedicação, sentido prático e incentivo.

A Fábio Albuquerque, por toda a paciência, carinho e motivação.

Aos meus pais, pelo seu apoio incondicional, sem o qual não me teria sido possível concluir este percurso.

## Bibliografia

---

<sup>i</sup> Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan Am et al. (2010) Renal impairment in patients with multiple myeloma: A consensus statement on behalf of the international myeloma working group. *J Clin Oncol*;28:4976–4984;

<sup>ii</sup> Siegel RL, Miller KD, Jemal A, et al. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7-30;

<sup>iii</sup> P. Moreau, J. San Miguel, P. Sonneveld, M. V. Mateos, E. Zamagni, H. Avet-Loiseau, R. Hajek, M. A. Dimopoulos, H. Ludwig, H. Einsele, S. Zweegman, T. Facon, M. Cavo, E. Terpos, H. Goldschmidt, M. Attal, C. Buske; (2017) Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl\_4, 1 July 2017, Pages iv52–iv61;

<sup>iv</sup> Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ 3rd. (2004) Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: trend over 6 decades. *Cancer*; 101:2667-2674;

<sup>v</sup> Kevin Finkel , Paolo Fabbrini (2017), High cut-off hemodialysis for myeloma cast nephropathy – Do we finally have an answer? *Journal of onco urology*.

<sup>vi</sup> Sanders PW, Booker BB. (1992) Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest*; 89: 630–639;

<sup>vii</sup> Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, et al. (2009) 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*.;4(4):745-754;

<sup>viii</sup> Haynes RJ, Read S, Collins GP et al. (2010) Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: 20-year experience from a single centre. *Nephrol Dial Transplant* 25: 419–426;

---

<sup>ix</sup> Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA, Dispenzieri A, Winters JL, Kumar S, Rajkumar SV, Kyle RA, Leung N (2011); Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol* 22: 1129–1136;

<sup>x</sup> Shah JJ, Orłowski RZ (2009); Proteasome inhibitors in the treatment of multiple myeloma; *Leukemia* 23:1964–1979;

<sup>xi</sup> Amit Lahoti WFGI. Multiple myeloma and the kidney. *Highlights Mult myeloma kidney*. 2017;1(2):67-142.

<sup>xii</sup> Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. (2010) Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*;116(5):679-686;

<sup>xiii</sup> S.J. Rosansky, F.W. Richards (1985). Use of peritoneal dialysis in the treatment of patients with renal failure and paraproteinemia *Am J Nephrol*,pp. 361-365;

<sup>xiv</sup> Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G: (1988) Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int* 33: 1175–1180, (1988)

<sup>xv</sup> Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE (1990) Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med* 150: 863–869;

<sup>xvi</sup> Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, Heidenheim AP, Garg AX, Churchill DN (2005) Canadian Apheresis Group: Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: A randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 143: 777–784;

<sup>xvii</sup> Joline L.T. Chen, Laura M. Dember, in *Therapy in Nephrology & Hypertension (Third Edition)* (2008) Amyloidosis and Other Fibrillary and Monoclonal Immunoglobulin-Associated Kidney Diseases, Pages 257-271

---

<sup>xviii</sup> Hutchison CA, Harding S, Mead Get al. (2008) Serum free-light chain removal by high cutoff hemodialysis: optimizing removal and supportive care. *Artif Organs*; 32: 910–917;

<sup>xix</sup> Hutchison CA, Cockwell P, Reid Set al. (2007) Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *Am Soc Nephrol*; 18: 886–895;

<sup>xx</sup> Bachmann U, Schindler R, Storr Met al. (2008) Combination of bortezomib-based chemotherapy and extracorporeal free light chain removal for treating cast nephropathy in multiple myeloma. *NDT Plus*; 1: 106–108;

<sup>xxi</sup> Hutchison CA, Bradwell AR, Cook Met al. (2009) Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*; 4: 745–754;

<sup>xxii</sup> Hutchison CA, Heyne N, Airia P, et al (2012) Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 27:3823-3828;

<sup>xxiii</sup> Hutchison CA, Cook M, Heyne N, et al. (2008) European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EuLITE): a randomised control trial. *Trials*. ;9(1):55.

<sup>xxiv</sup> Bridoux F, Fermand JP. (2012) Optimizing treatment strategies in myeloma cast nephropathy: rationale for a randomized prospective trial. *Adv Chronic Kidney Dis.*;19(5):333-341

<sup>xxv</sup> Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, et al. Effect of High-Cutoff Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Hemodialysis Independence among Patients with Myeloma Cast Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;318(21):2099-2110. doi:10.1001/jama.2017.17924.