

## Valutazione della risposta alla terapia in un paziente con amiloidosi AL e basse concentrazioni della catena leggera libera monoclonale

Marco Basset<sup>1</sup>, Paolo Milani<sup>1</sup>, Francesca Russo<sup>1</sup>, Mario Nuvolone<sup>1</sup>, Francesca Lavatelli<sup>1</sup>, Tiziana Bosoni<sup>1</sup>, Laura Pirolini<sup>2</sup>, Li Bergolis Filomena<sup>2</sup>, Andrea Foli<sup>1</sup>, Riccardo Albertini<sup>2</sup>, Giovanni Palladini<sup>1</sup>, Giampaolo Merlini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Laboratorio Biochimica, Biotecnologie e Diagnostica avanzata, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Pavia, Pavia

<sup>2</sup>Servizio di Analisi Chimico Cliniche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

### ABSTRACT

#### Evaluation of response to treatment in a patient with light chain amyloidosis and low free light chain burden.

In patients with light chain (AL) amyloidosis, reduction of amyloidogenic circulating free light chain (FLC) concentration translates in improvement of organ dysfunction and is associated with an increase in overall survival. Validated criteria for hematologic response to therapy are based on FLC quantification. However, patients with a difference between involved and uninvolved FLC (dFLC) <50 mg/L are not evaluable for hematologic response. Here we report the case of a 69 year old man with AL ( $\lambda$ ) amyloidosis with renal involvement, presenting a low-FLC burden (dFLC 41 mg/L) at diagnosis. After two lines of treatment, a profound reduction of amyloidogenic FLC (dFLC 0 mg/L) was associated with an improvement of organ dysfunction. This case emphasizes the role of FLC assessment in the monitoring also of patients with a low-dFLC burden.

### CASO CLINICO

Il paziente è un uomo di 69 anni che è stato valutato dal medico di medicina generale per il riscontro di sindrome nefrosica con proteinuria 4,2 g/24 ore ad un esame del dicembre 2015. Agli accertamenti eseguiti come approfondimento diagnostico, la creatinina era 0,87 mg/dL e l'elettroforesi con immunofissazione del siero e delle urine non ha rilevato componenti monoclonali. È stata eseguita una biopsia renale, il cui esame istologico ha mostrato aree di birifrangenza verde dopo colorazione con rosso Congo, in un quadro di amiloidosi. Il paziente è stato indirizzato presso il nostro centro, dove è stato valutato per la prima volta nel gennaio 2016. In questa occasione, la proteinuria è risultata 6 g/24 ore (v.r. <0,15 g/24 ore), la creatinina era 0,99 mg/dL (v.r. <1,17 mg/dL), la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), secondo la formula CKD-EPI ("Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration"), 77 mL/min x 1,73 m<sup>2</sup> e non sono state osservate componenti monoclonali all'elettroforesi con immunofissazione del siero e delle urine. La concentrazione delle catene leggere libere (FLC)  $\lambda$  era

54 mg/L (i.r. 5,7-26,3 mg/L), il rapporto  $\kappa/\lambda$  0,24 (i.r. 0,26-1,65) e la differenza tra le concentrazioni delle catene leggere libere amiloidogeniche e non amiloidogeniche (dFLC) 41 mg/L. L'aspirato midollare ha riscontrato un infiltrato plasmacellulare dell'11% e l'analisi citofluorimetrica ha rilevato una restrizione clonale per la catena leggera  $\lambda$ . La concentrazione del frammento aminotermine del pro-peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) era 124 ng/L (v.r. <334 ng/L), la troponina I 0,003 ng/mL (v.r. <0,04 ng/mL come 99° percentile della distribuzione) e l'ecocardiogramma non ha riscontrato segni di amiloidosi cardiaca. L'aspirato di grasso periombelico ha dato esito positivo e la tipizzazione dei depositi di amiloide, mediante analisi immunostochimica in microscopia elettronica, è risultata positiva per catene leggere  $\lambda$ . È stata posta diagnosi di amiloidosi da catene leggere libere (AL- $\lambda$ ) ad interessamento renale ed è stata iniziata una terapia con ciclofosfamide, bortezomib e desametasone. Nel marzo 2016, dopo due cicli, la concentrazione delle FLC  $\lambda$  era 54 mg/L (rapporto  $\kappa/\lambda$  0,25 e dFLC 45 mg/L), la proteinuria 9 g/24 ore e la creatinina 1,26 mg/dL (eGFR 58 mL/min x 1,73 m<sup>2</sup>). Data la stabilità del quadro ematologico ed il peggioramento

Corrispondenza a: Giampaolo Merlini, Tel. 0382-502994, Fax 0382-502990, E-mail rgmerlini@unipv.it

Ricevuto: 13.04.2018

Revisionato: 10.05.2018

Accettato: 18.05.2018

Pubblicato on-line: 01.08.2018

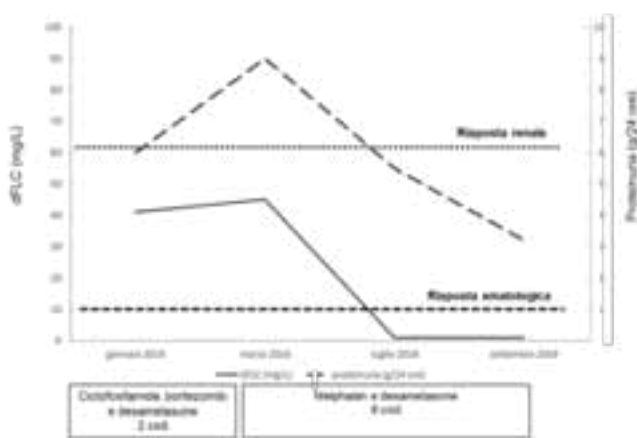
DOI: 10.19186/BC\_2018.47

del danno renale, la strategia terapeutica è stata modificata ricorrendo ad un trattamento a base di melphalan e desametasone. Dopo tre cicli, non sono state rilevate componenti monoclonali all'immunofissazione del siero e delle urine e la concentrazione delle FLC  $\lambda$  è risultata diminuita (14 mg/L e dFLC 0 mg/L) con rapporto  $\kappa/\lambda$  1,36, in un quadro di remissione ematologica completa. Inoltre, sono stati osservati una riduzione della proteinuria, che era 5,5 g/24 ore, ed un miglioramento della funzionalità renale (creatinina 1,00 mg/dL e eGFR 75 mL/min x 1,73 m<sup>2</sup>). Per consolidare l'ottimo risultato ottenuto, la terapia è stata proseguita per altri tre cicli. Nel settembre 2016, al termine del sesto ciclo, la remissione completa era mantenuta, in presenza di un'ulteriore riduzione della proteinuria (3,2 g/24 ore) (Figura 1). La terapia è stata sospesa ed il paziente ha iniziato un monitoraggio semestrale presso il nostro centro.

## DISCUSSIONE

Nell'amiloidosi AL, la proteina amiloidogena responsabile del danno d'organo è una FLC prodotta da un clone plasmacellulare di solito di piccole dimensioni (infiltrato plasmacellulare mediano del 7%) (1). Il trattamento si basa su una chemioterapia diretta contro le plasmacellule che producono la FLC amiloidogena, con l'obiettivo di ridurre la concentrazione (2). Nell'amiloidosi AL tutti gli organi o tessuti possono essere colpiti, ad eccezione del sistema nervoso centrale, e quelli maggiormente coinvolti sono il cuore ed il rene. La presentazione clinica è quindi nella maggior parte dei casi caratterizzata dai sintomi di scompenso cardiaco e sindrome nefrosica. Poiché queste condizioni sono comuni ad altre patologie dell'anziano, più frequenti dell'amiloidosi AL, la diagnosi è spesso tardiva e si traduce in un danno d'organo avanzato, spesso

irreversibile. I biomarcatori di danno d'organo, come il NT-proBNP, che ha una sensibilità diagnostica del 100% nell'amiloidosi cardiaca AL, e l'albuminuria nel coinvolgimento renale, consentono di valutare la gravità dell'interessamento d'organo, la prognosi e la risposta alla terapia. Per quanto il principale determinante prognostico alla diagnosi sia la gravità del danno cardiaco, il coinvolgimento renale limita la qualità della vita e il ricorso ad alcune risorse terapeutiche. La gravità dell'interessamento di quest'organo può essere valutata mediante la determinazione della proteinuria delle 24 ore e dell'eGFR alla diagnosi. I pazienti con una proteinuria delle 24 ore <5 g/24 ore e eGFR >50 mL/min x 1,73 m<sup>2</sup> hanno una minore probabilità di sviluppare insufficienza renale terminale rispetto a quelli che presentano proteinuria elevata o una marcata riduzione della funzionalità renale (3). Anche le caratteristiche del clone plasmacellulare sono in grado di influenzare la prognosi di questi pazienti. In particolar modo, tre studi hanno dimostrato che pazienti con una malattia clonale di dimensioni ridotte (dFLC <50 mg/L) hanno una prognosi migliore (4-6). Le FLC non sono tuttavia dei semplici biomarcatori della malattia clonale, come nel caso del mieloma multiplo, ma, nell'amiloidosi AL, sono le effetttrici dirette del danno d'organo. Infatti, una loro riduzione a seguito del trattamento si traduce in un miglioramento della sopravvivenza. Sulla base di questa osservazione, sono stati definiti e validati nel 2012 i criteri di risposta ematologica (7). In particolare, sono stati rilevati quattro livelli di risposta ematologica: remissione completa (assenza di componenti monoclonali all'immunofissazione del siero e delle urine e rapporto  $\kappa/\lambda$  nella norma), risposta parziale molto buona (dFLC <40 mg/L), risposta parziale (riduzione della dFLC >50%) e non risposta (riduzione della dFLC <50%). Inoltre, una riduzione della FLC amiloidogena può associarsi ad un miglioramento del danno d'organo, che può essere definito dalla misurazione dei biomarcatori al momento della miglior risposta ematologica alla terapia. In particolar modo, è stato descritto come una riduzione della proteinuria delle 24 ore >30%, in assenza di una riduzione dell'eGFR >25%, correli con una riduzione del rischio di necessità di trattamento dialitico (3). I criteri di risposta ematologica definiti nel 2012 non sono considerati applicabili in pazienti con malattia clonale troppo piccola (dFLC <50 mg/L). Questo gruppo di pazienti, corrispondente a circa il 20% dei soggetti con nuova diagnosi, è stato recentemente studiato dal nostro gruppo in collaborazione con i colleghi di Heidelberg. È stato così dimostrato che, anche in questi pazienti, una riduzione della concentrazione della FLC amiloidogena (con raggiungimento di una dFLC <10 mg/L) è associato ad una migliore prognosi (4,5). Questa osservazione è stata in seguito confermata anche da uno studio della Mayo Clinic (6). Nel caso in esame, la malattia è esordita con una proteinuria progressivamente ingravescente, che è arrivata fino a 6 g/24 ore in occasione della prima valutazione presso il nostro centro. Nonostante il grado del danno renale, la malattia ematologica è risultata difficile da valutare. Infatti, non erano presenti



**Figura 1**

Modificazioni della differenza tra le concentrazioni delle catene leggere libere amiloidogeniche e non amiloidogeniche (dFLC) e della proteinuria durante la terapia. Le due righe orizzontali indicano i valori soglia per la risposta renale ed ematologica.

componenti monoclonali all'immunofissazione del siero e delle urine e la concentrazione delle FLC amiloidogeniche era relativamente bassa (dFLC  $\lambda$  41 mg/L e rapporto  $\kappa/\lambda$  0,24). Nel monitoraggio durante la terapia, variazioni anche piccole nella concentrazione delle FLC si sono tradotte in un peggioramento o un miglioramento del danno d'organo, valutato mediante i biomarcatori (Figura 1). La mancata risposta ematologica alla prima linea di terapia si è accompagnata ad un peggioramento del danno renale in termini di proteinuria e velocità di filtrazione glomerulare. La profonda riduzione delle FLC amiloidogeniche ottenuta con la terapia di seconda linea (FLC  $\lambda$  16 mg/L e dFLC 0 mg/L), si è tradotta in maniera simultanea in una progressiva riduzione della proteinuria con miglioramento della funzionalità renale. L'idea che anche una concentrazione molto piccola di FLC amiloidogenica possa essere sufficiente a sostenere il danno d'organo è alla base degli studi della malattia minima residua (MRD) midollare nell'amiloidosi AL, ricercata con tecniche di "next generation flow". I dati presentati dal nostro gruppo in occasione del 59° meeting dell'American "Society of Hematology", indicano che circa 1/3 dei pazienti con amiloidosi AL in remissione completa risultano positivi per la ricerca di MRD a livello midollare e che i pazienti MRD negativi hanno una maggior probabilità di recupero del danno d'organo, particolarmente renale (8). Un aumento della concentrazione della FLC amiloidogenica, anche di modesta entità, può precedere di alcuni mesi un peggioramento del danno cardiaco nei pazienti che hanno risposto alla terapia di prima linea (9). Pertanto, nella pratica clinica, una variazione relativamente modesta della dFLC può indurre a riprendere il trattamento specifico per l'amiloidosi. È interessante notare che, nella nostra esperienza, circa la metà dei pazienti hanno una dFLC <50 mg/L al momento dell'inizio della terapia di seconda linea (9). Questo caso clinico dimostra come la misurazione delle FLC mantenga il suo ruolo fondamentale anche nei pazienti in cui una loro bassa concentrazione rende difficile la valutazione della risposta ematologica secondo i criteri attualmente in vigore. È pertanto importante lo sviluppo di metodiche sempre più sensibili in grado di misurare la concentrazione delle FLC e dei marcatori clonali (10) in modo da rendere più precisa la definizione della risposta alla terapia in questo sottogruppo di pazienti.

## CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006;108:2520-30.
2. Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood* 2016;128:159-68.
3. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood* 2014;124:2325-32.
4. Milani P, Basset M, Russo F, et al. Patients with light-chain amyloidosis and low free light-chain burden have distinct clinical features and outcome. *Blood* 2017;130:625-31.
5. Dittrich T, Bochtler T, Kimmich C, et al. AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have an excellent prognosis. *Blood* 2017;130:632-42.
6. Sidana S, Tandon N, Dispenzieri A, et al. Clinical presentation and outcomes in light chain amyloidosis patients with non-evaluable serum free light chains. *Leukemia* 2018;32:729-35.
7. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30:4541-9.
8. Palladini G, Massa M, Basset M, et al. Persistence of Minimal Residual Disease by Multiparameter Flow Cytometry Can Hinder Recovery of Organ Damage in Patients with AL Amyloidosis Otherwise in Complete Response. Abstract of the American Society of Hematology 2016 meeting.
9. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Presentation and outcome with second-line treatment in AL amyloidosis previously sensitive to nontransplant therapies. *Blood* 2018;131:525-32.
10. Milani P, Murray DL, Barnidge DR, et al. The utility of MASS-FIX to detect and monitor monoclonal proteins in the clinic. *Am J Hematol* 2017;92:772-9.