

RICERCA SOCIETÀ CONOSCENZA FORMAZIONE

Parole chiave:
MGUS, Medicina Generale

Info Autori :

¹ Medico medicina generale Asl Rm 1

² Corsista formazione triennale in medicina Generale

Anna Rita Varani ¹, Maria Elisabetta Perrone ²

GESTIONE MGUS DA PARTE DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

INTRODUZIONE

Il termine gammopatie monoclonali comprende un insieme di quadri ematologici, potenzialmente benigni o maligni, caratterizzati da un disordine proliferativo delle plasmacellule a livello del midollo osseo e accumulo di immunoglobuline monoclonali o parti di esse (proteina M) nel siero, urine, o raramente organi interni.

Il processo potrebbe originare durante la maturazione antigene-dipendente dei linfociti B e delle plasmacellule.

Ciascuna immunoglobulina è costituita da una catena polipeptidica pesante (γ per le IgG, α per le IgA, μ per le IgM, δ per le IgD e ϵ per le IgE) e da una singola catena leggera (κ o λ). Nel normale processo di maturazione si verifica il riarrangiamento dei geni che codificano per le singole catene, meccanismo responsabile della variabilità policlonale e della specificità antigenica delle immunoglobuline.

Durante questi eventi fisiologici possono verificarsi traslocazioni che coinvolgono oncogeni dei geni codificanti per le catene leggere o pesanti delle immunoglobuline, determinando così l'instabilità genetica responsabile della patogenesi della discrasia e della monoclonalità delle immunoglobuline.

Esistono poche prove coerenti che i fattori di rischio ambientale influenzino l'MGUS o il mieloma multiplo, sebbene alcuni studi suggeriscano associazioni positive con agenti infettivi⁽¹⁾ ed esposizioni professionali⁽²⁾, e protezione dal consumo alimentare di verdure e pesce⁽²⁾.

La monoclonalità delle immunoglobuline ne determina la medesima velocità di migrazione elettroforetica che conferisce il tipico aspetto con il doppio picco identificabile nel quadro proteico elettroforetico (QPE).

Le discrasie plasmacellulari comprendono le MGUS (gammopatia monoclonale di incerto significato), lo smoldering mieloma, il mieloma multiplo, l'amiloidosi, il morbo di Waldenström e le crioglobulinemie.

DEFINIZIONE DI MGUS

La teoria della gammopatia benigna fu introdotta nel 1960 come iperglobulinemia essenziale o gammopatia monoclonale benigna da Jan J. Waldenström.

Il termine di gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance) è stata introdotto per la prima volta nel 1978 dall'ematologo statunitense Prof. Robert Kyle. Egli, esaminando la storia di una donna visitata alla Mayo Clinic quasi vent'anni prima per affaticamento, osservò che già a quel tempo gli esami della stessa rilevavano un alto livello di globuline; dieci anni dopo gli esami mostravano un alto picco di globuline ma il midollo osseo conteneva solo poche plasmacellule; solo dopo altri dieci anni la donna manifestava dolore dorsale e anemia, e fu diagnosticato il mieloma multiplo.

Kyle, studiando una coorte di 241 casi simili presso la Mayo clinic di Rochester (Minnesota, USA), descrisse la malattia con il nome di MGUS, evidenziando una potenziale evoluzione non solo verso il mieloma multiplo, ma anche verso la macroglobulinemia e l'amiloidosi identificando gli indici predittivi di evoluzione⁽³⁾.

Attualmente per MGUS si intende un disordine clonale premaligno delle plasmacellule, caratterizzato dalla presenza di una banda di migrazione distinta ed anormale nel tracciato elettroforetico costituita da frammenti o molecole intatte di immunoglobuline omogenee (componente monoclonale), plasmacellule nel midollo minori del 10% e assenza di mieloma multiplo o neoplasie linfoplasmatiche ⁽⁴⁾.

Si distinguono due forme di MGUS:

- Primitiva
- Secondaria (malattie linfoproliferative, tumori, malattie autoimmuni, epatopatie, infezioni croniche).

PREVALENZA MGUS

- È presente nel 3% della popolazione di età superiore a 50 anni e solo nello 0,3 % della popolazione di età inferiore a 50 anni ⁽⁵⁾;
- è significativamente più comune nei neri e più spesso presenta caratteristiche associate a un rischio più elevato di progressione verso il mieloma multiplo ^{(6) (7)};
- è maggiore nei maschi (4%) rispetto alle femmine (2,7%) di età superiore a 50 anni ⁽⁷⁾;
- aumenta con l'età dall'1,7% nella popolazione tra i 50 e i 59 anni al 5% nella popolazione di età superiore a 70 anni.

Il rischio relativo di MGUS in parenti di I grado di pazienti con mieloma multiplo è pari a 2 e i parenti dei pazienti con MGUS IgM hanno maggiore rischio di sviluppare sindromi linfoproliferative.

È probabile che alcuni fattori genetici ereditari possano predisporre i pazienti allo sviluppo della MGUS, dando così inizio alla cascata di eventi verso il mieloma multiplo ⁽⁸⁾.

DIAGNOSI

La diagnosi è spesso occasionale in seguito ad una elettroforesi sierica (Fig.1)

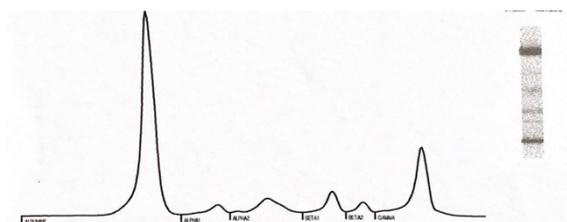


FIGURA 1

MGUS

INQUADRAMENTO

Si distinguono 3 sottotipi, ognuno con differenti caratteristiche e tipo di progressione:

1. IgM MGUS:

- proteina IgM monoclonale sierica inferiore a 3g/dl,
- infiltrazione di linfoplasmacellule del midollo minore del 10%,
- non evidenza di : anemia, iperviscosità, linfadenopatie, epatosplenomegalia.

Progressione: 1% l'anno verso macroglobulinemia di Waldeström o amiloidosi da catene leggere.

2. Non-IgM MGUS:

- proteina monoclonale non IgM inferiore a 3 g/dl,
- infiltrazione di linfoplasmacellule del midollo minore del 10%,
- assenza di ipercalcemia, insufficienza renale, anemia, lesioni ossee (Bone): CRAB

Progressione: 0,5% l'anno verso mieloma multiplo, plasmocitoma solitario, amiloidosi.

3. Light-chain MGUS:

- anomalo rapporto tra catene leggere (inferiore a 0,26 se catene λ o superiore a 1,65 se catene κ),
- immunofissazione negativa per le catene pesanti delle immunoglobuline,
- assenza di danno d'organo attribuibile a proliferazione delle plasmacellule,
- infiltrazione di linfoplasmacellule del midollo inferiore a 10%,
- proteina monoclonale nelle urine delle 24 ore minore di 500 mg.

Progressione: 0,3% l'anno verso mieloma multiplo a catene leggere o amiloidosi da catene leggere ⁽⁹⁾.

In sintesi, i fattori prognostici negativi sono:

- componente M sierica maggiore di 1,5 g/dl,
- Non-IgG MGUS (cioè IgA o IgM),
- rapporto tra catene leggere κ e λ sieriche anormale (Free Light Chain -FLC- ratio: minore di 0,26 o maggiore di 1,65) .

NELLO STUDIO DI MEDICINA GENERALE

Al primo riscontro, spesso occasionale, il medico di medicina generale deve inquadrare il paziente:

- anamnesi (recupero eventuali elettroforesi precedenti),
- esame clinico accurato,
- esami ematochimici e valutazione delle proteine: emocromo, creatinina, calcemia, beta-2 microglobulinemia, proteinuria, HCV ab nelle IgM, studio proteico siero (identificazione e quantizzazione della componente monoclonale) con elettroforesi e immunofissazione, dosaggio catene leggere κ/λ , dosaggio immunoglobuline, studio proteico urine nelle 24 ore (identificazione e quantizzazione della proteinuria di Bence-Jones).

In accordo con l'International Myeloma working group ^{(10) (11) (12)}:

a cefalea, visione offuscata, emorragia retinica e sanguinamento oro-nasale

- Crioglobuline: acrocianosi, porpora, ulcere cutanee, neuropatia periferica, artralgia, glomerulonefriti
- Segni di insufficienza renale e/o proteinuria: è necessario sospettare la gammopatia monoclonale di significato renale (MGRS). Esiste un ampio spettro di lesioni istopatologiche renali nella MGRS. La diagnosi di MGRS richiede una biopsia renale (che dimostra una patologia renale correlata alle immunoglobuline monoclonali) e una descrizione accurata della malattia ematologica sottostante e del tipo di clone di cellule B o plasmacellule coinvolte perché determinano uno spettro di lesioni renali con prognosi diverse. A differenza delle forme neoplastiche, il danno renale nella MGRS non è correlato alla massa del clone o ai livelli circolanti di proteina monoclonale, conferendo proprietà preneoplastiche o non neoplastiche uniche ai cloni responsabili ^{(16) (17)}.

TABELLA 1

VALUTAZIONE PRESENZA COMPONENTE MONOCLONALE E DANNI D'ORGANO

Calcio:>1mg
Insufficienza Renale: creatinina > 1 mg sopra il v.n.
Anemia: 2gr< v.n.
Ossa: lesioni litiche, osteoporosi, fratture
Altre: iperviscosità, amiloidosi, infezioni >2 in un anno

E' importante alla visita cercare i segni clinici per :

- Amiloidosi: può essere localizzata a livello della pelle (ecchimosi, macchie violacee intorno agli occhi, ispessimento ceroso della pelle), del cuore (tachicardia, episodi sincopali, affaticamento, affanno, ipotensione ortostatica (caduta pressione dopo 3 minuti posizione eretta), dei reni (edemi declivi), dell'intestino (diarrea, costipazione, nausea, sazietà precoce), dei nervi (formicolio e intorpidimento mani o piedi), del fegato, della milza, del fegato, lingua (macroglossia), delle ossa (teca cranica regione del clivus)
- Diagnosi: EMG e dd polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, biopsia del nervo surale, biopsia della cute o del grasso periombelicale ^{(13) (14) (15)}
- Iperviscosità: è l'aumento della viscosità e del volume del plasma causata dall'aumentata concentrazione nel sangue di IgM, che si associa

GESTIONE ATTIVA DEL FOLLOW-UP

La gestione del paziente è basata sulla stratificazione del rischio (componente M sierica maggiore di 1,5 g/dl, non-IgG MGUS cioè IgA o IgM , rapporto tra catene leggere κ e λ sieriche minore di 0,26 o maggiore di 1,65) e prevede dei controlli clinici e di laboratorio ⁽¹⁸⁾.

- **Basso rischio:** In presenza di un fattore di rischio: controllo a sei mesi.
- **Rischio medio:** In presenza di due fattori di rischio inviare in ambulatorio di Ematologia che deciderà sul successivo follow-up.
- **Alto rischio:** In presenza di tutti e tre i fattori di rischio il paziente deve essere seguito in Ematologia.

Per tutti gli altri è indicato il controllo a 1-2 anni presso Ambulatorio di Medicina Generale.

ALLA DIAGNOSI

1. Esame emocromocitometrico
2. Azotemia, creatinemia, calcemia, sodio, potassio, transaminasi, ldh
3. Proteine totale ed elettroforesi (calcola la quantità di componente monoclonale)
4. Dosaggio IgG, IgA, IgM
5. Proteinuria di Bence-Jones
6. Proteinuria delle 24 ore
7. Immunofissazione sierica ed urinaria (identifica il tipo di CM)
8. Dosaggio FLC e rapporto κ/λ ⁽¹⁹⁾
9. Esami radiologici dello scheletro, rmn o tac delle zone sospette (non è indicata la scintigrafia) non subito indicati in tutti i pazienti ⁽²⁰⁾
10. Biopsia midollare, non subito indicata in tutti i pazienti ⁽²⁰⁾

In accordo con il modello di stratificazione del rischio della Mayo clinic ⁽⁹⁾ le indagini diagnostiche radiologiche e la biopsia midollare possono essere differite:

- se componente monoclonale minore di 1,5 g/dl, isotipo IgG, normale rapporto tra catene κ e λ ,
- se isotipo IgM con IgM minore di 1,5g/dl (raramente la Macroglobulinemia di Waldenström causa lesioni litiche),
- se MGUS a catene leggere se rapporto κ/λ minore di 8,
- se light-chain MGUS, non è indicata la radiografia dello scheletro o la biopsia del midollo di routine, in quanto sono soggetti che hanno maggiore rischio di danno renale.

FOLLOW-UP PER STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

Nel FOLLOW-UP ⁽²¹⁾ ⁽²²⁾:

ripetere gli esami ai punti 1-2-3-4-5-6 e valutare se:

- calcemia maggiore di 1mg/dl rispetto ai valori normali,
- emoglobina inferiore a 10 gr/dl o riduzione di 2 gr/dl rispetto ai valori di partenza,
- creatinemia maggiore di 2 mg/dl,
- alterato rapporto delle catene leggere libere sieriche (κ/λ inferiore a 0.26 o superiore a 0.65),
- concentrazione della componente monoclonale

- maggiore di 1,5 g/dL,
- immunoparesi, ovvero riduzione dei livelli di 1 o 2 isotipi di immunoglobuline non implicate nella proliferazione clonale ⁽¹¹⁾,
- segni clinici ⁽⁹⁾ che possono indicare progressione: anemia, cardiomiopatia restrittiva, diarrea, fratture, epatosplenomegalia, ipercalcemia, iperviscosità e crioglobuline (nell'isotipo IgM), ostruzione intestinale, lesioni litiche (dolore alle ossa non articolare e non migrante che non recede con il riposo), macroglossia, s. nefrosica, neuropatia, porpora, insufficienza renale), valutare stato nutrizionale dai 50 anni in su ⁽²³⁾,
- alterato rapporto FLC alla diagnosi (pazienti a rischio di sviluppare amiloidosi) aggiungere pro-BNP (frammento amino-terminale del peptide natriuretico cerebrale) per la valutazione del danno cardiaco, proteinuria delle 24 ore per la valutazione del danno renale.

Ripetere punti 1,2,3,4,5,6,8 se la CM è costituita solo da catena leggera.

CONCLUSIONI

La collaborazione tra specialista ematologo e medico di Medicina Generale è indispensabile per un corretto follow-up, in assenza a tutt'oggi di linea guida validate.

La maggior parte dei casi di pazienti affetti da MGUS potrebbe essere seguita nell'ambulatorio di Medicina Generale fino ai primi segni di progressione basato sull'attento controllo dei fattori di rischio sinora noti. Ciascun medico di Medicina Generale dovrebbe pertanto selezionare i pazienti con diagnosi di MGUS, contattarli, preparare gli esami di protocollo, valutare e registrare i parametri vitali di base (presenza di sintomi e/o segni di rischio), successivamente in base o meno alla stabilità del quadro clinico-laboratoristico e riprogrammare il controllo successivo o approfondimento diagnostico o inviare il paziente a rivalutazione specialistica.

BIBLIOGRAFIA

1. Brown LM (2008). Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood*. 111:3388-3394.
2. Alexander DD (2007). Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 120 (suppl 12):40-61.
3. Kyle RA (2006). Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *NEJM*. 354:1362-1369.
4. Ronald S Go (2017). How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 131(2).
5. Kyle RA (1978). Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Am J Med*. 64:814-826.
6. Landgren O (2017). Prevalence of myeloma precursor state monoclonal gammopathy of undetermined significance in 12372 individuals 10-49 years old: a population-based study from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Blood Cancer j*. 7(10):e 618.
7. Landgren O (2014). Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12,482 persons from the National Health and Nutritional Examination Survey. *Leukemia*. 28 (7).
8. Vachon CM (2009). Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 114(4):785-90.
9. Schroeder, Cl. *Biochemistry*, 2023.
10. International Myeloma Working Group (2003) *Br.J.haematol*. 121:749-7579.
11. Kyle RA et al (2002) A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N eng j med*. 346(8):564-9.
12. Vaxman I (2020) When to Suspect a Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol*. 143(4):304-311.
13. Gertz MA (2020). Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA*. Jul 7;324(1):79-89.
14. Amyloidosis Support Group, 4th International ATTR Amyloidosis Meeting. Category: External Event 03-2023.
15. Amyloidosis Support Group, 4th International ATTR Amyloidosis Meeting. Category: External Event 03-2023
16. Angioi A (2023). Classification and management of MGRS related diseases. *G Ital Nefrol*. 40(Suppl 81): 2023-S81.
17. Gnanasampanthan S (2023). Monoclonal gammopathies of renal significance. *Clinical Medicine Journal*. 23(3):250-253.
18. European Myeloma Network(2014). European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Feb*;99(2):232-42.
19. Rao M (2012). Serum Free Light Chain Analysis for the Diagnosis, Management, and Prognosis of Plasma Cell Dyscrasias: Future Research Needs: Identification of Future Research Needs From Comparative. *Free Books & Documents*. Report No.: 12-EHC135-EF.
20. Mangiacavalli S (2013). Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a new proposal of workup. *Eur.J.Haemat*. 91(4):356-60.
21. Mouhieddine TH (2019). Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 133(23):2484-2494.
22. Bruehl FK (2023). IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance: clinicopathologic features with and without IgM-related disorders. *Haematologica*. Vol. 108 No. 10 (2023): October.
23. Linfeng LI (2023). Nutritional Status Indices and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance Risk in the Elderly Population: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutrients*. 15(19), 4210.