

## Gammopatia Monoclonale di Significato Incerto e Mieloma: novità di definizione, gestione e trattamento

Moderatori: Umberto Recine, Tommaso Caravita di Toritto

### La Gammopatia Monoclonale di Significato Incerto

#### A. Siniscalchi

Con il termine Gammopatia Monoclonale si indica un insieme di disordini clonali delle cellule B caratterizzati dalla produzione di Immunoglobuline complete o incomplete con identità idiotipica ed isotipica (**componente monoclonale**) identificabili nel siero e/o nelle urine mediante metodiche di laboratorio quali l'elettroforesi sierica ed urinaria.

Si distinguono: a) Gammopatie Monoclonali primitive, neoplastiche e non neoplastiche, in cui la componente monoclonale svolge un ruolo importante nella patogenesi e nella presentazione clinica;

b) Gammopatie Monoclonali secondarie in cui la componente monoclonale è presente solo come epifenomeno, di solito in piccole quantità, legata ad una condizione di disreattività o iperreattività del sistema immunitario (Tab. 1).

Nella pratica clinica questa classificazione spesso è difficile da applicare perché nello stesso paziente possono coesistere quadri diversi e, nel tempo, Gammopatie diagnosticate come secondarie possono trasformarsi in forme neoplastiche primitive.

GAMMOPATIE MONOCLONALI	
PRIMITIVE	SECONDARIE
Gammopatia monoclonale di significato incerto (MGUS)	Malattie autoimmuni
Mieloma Multiplo (MM)	Malattie cutanee (psoriasi, parapsoriasi, pyoderma gangrenoso, etc.)
Mieloma Smouldering (SMM)	Malattie epatiche e gastroenterologiche (cirrosi, RCU, Crohn, celiachia, etc)
Plasmocitoma Solitario	Malattie infettive (HBV, HCV, HIV, Helicobacter, TBC)
Leucemia Plasmacellulare	Malattie con stimolo immunogeno
Amiloidosi AL	
Macroglobulinemia di Waldenstrom (MW)	
Linfomi	
Leucemia Linfatica Cronica (CLL)	

Tabella 1 – Classificazione Gammopatie Monoclonali

La Gammopatia Monoclonale di Significato Incerto (MGUS) è la forma più frequente di Gammopatia primitiva. Si distingue dalle altre Gammopatie neoplastiche, in particolare dal Mieloma Multiplo (MM), per la presenza di una componente monoclonale inferiore a 3g/dl, di una plasmocitosi midollare inferiore al 10% e per l'assenza di Myeloma-Defining Events (MDE) che includono i sintomi CRAB (ipercalcemia, insufficienza renale, anemia, lesioni ossee) o Slim-CRAB (percentuale di plasmacellule superiore al 60%, free light chain ratio superiore a 100, una lesione ossea superiore a 5mm evidenziata con risonanza magnetica)<sup>1</sup>.

Il riscontro di una Gammopatia Monoclonale di Significato Incerto è molto frequente nella popolazione adulta, con un'incidenza che aumenta in maniera direttamente proporzionale all'età. Essa si manifesta, infatti, in meno dell'1% delle persone di età inferiore a 50 anni; nel 3% nelle persone con età compresa tra 50 e 70 anni; nel 4.5% nelle persone di età compresa tra 70 e 90 anni e del 14% nelle persone con età superiore a 90 anni, ad indicare come i processi patologici legati all'invecchiamento cellulare svolgano un ruolo importante nella formazione del clone neoplastico. Nell'ambito della stessa classe di età è presente una lieve predilezione per il sesso maschile e per le popolazioni afroamericane<sup>2</sup>. La MGUS si presenta come una semplice alterazione di laboratorio caratterizzata dalla presenza di una componente monoclonale sierica e/o urinaria. In oltre il 90% dei casi la diagnosi è in genere occasionale durante esami di laboratorio eseguiti per un controllo di routine. Non si associa ad altre patologie oncoematologiche o da disreattività del sistema immunitario, di per sé non è una patologia e decorre in maniera asintomatica senza richiedere trattamenti specifici.

A seconda del tipo di componente monoclonale presente si distinguono tre differenti tipi di MGUS:

- non IgM (IgG, IgA, IgE, IgD - MGUS)
- IgM (IgM - MGUS)
- con produzione esclusiva di catene leggere (LC MGUS).

Tra queste le non IgM MGUS, ed in particolare le IgG e le IgA MGUS, risultano essere le più frequenti<sup>3</sup>.

Circa il 30% delle MGUS, in un periodo di osservazione che va da 1 a 30 anni, può trasformarsi in una neoplasia plasmacellulare, per lo più MM, o in una patologia linfoproliferativa con una incidenza di circa 1% annuo<sup>4</sup>. L'evoluzione può essere progressiva oppure improvvisa e senza alcun segno premonitore.

La patogenesi delle MGUS è un processo multifattoriale in cui i fattori genetici ed ambientali concorrono alla selezione ed espansione di uno o più cloni di plasmacellule. Queste cellule sono ancora capaci di produrre immunoglobuline ma sono portatrici di aberrazioni proliferative anti-apoptotiche che ne alterano il comportamento biologico. L'accumularsi nel tempo di ulteriori alterazioni genetiche rende le plasmacellule neoplastiche sempre più aggressive capaci di interagire con il microambiente midollare e di accrescersi fino a rendere la malattia sintomatica<sup>5</sup>.

Al momento non esiste alcuna metodica affidabile per distinguere quale delle persone portatrici di Gammopatia Monoclonale evolveranno e quali rimarranno stabili nel tempo.

L'introduzione del dosaggio delle catene leggere libere (FLC) ha permesso di sviluppare un sistema a punti per stratificare il rischio di evoluzione di un paziente con MGUS.

Le immunoglobuline sono costituite da una catena pesante e da una catena leggera. Durante la loro sintesi vi è da parte delle plasmacellule un lieve eccesso di produzione di catene leggere libere che sono

rapidamente eliminate dal rene (emivita, 2-6 ore). La quantità di FLC in circolo può aumentare per ridotta clearance renale oppure quando c'è una eccessiva produzione come avviene nel corso di neoplasie plasmacellulari.

Uno studio condotto da Rajkumar ed altri ha dimostrato che un rapporto delle catene leggere libere (FLC ratio) alterato, già da solo rappresenta un fattore di rischio indipendente per la progressione della MGUS. Combinando questo rapporto con il tipo di componente monoclonale ed il valore della stessa è possibile suddividere le MGUS in quattro gruppi prognostici: a) basso; b) intermedio basso; c) intermedio alto; d) alto<sup>6</sup>, con un rischio di progressione a 20 anni che varia dal 5% delle MGUS a basso rischio evolutivo al 58% delle MGUS ad alto rischio evolutivo (Tab. 2).

Il corretto inquadramento e la diagnosi differenziale con gli altri tipi di Gammopatia

Monoclonale prevede l'esecuzione degli esami di primo livello di seguito riportati:

- Anamnesi ed esame obiettivo
- Emocromo, azotemia, glicemia, creatinina, calcemia, Bilirubina totale e frazionata, AST, ALT, fosfatasi alcalina, gamma GT, LDH, dosaggio delle immunoglobuline, proteine totali ed elettroforesi delle proteine sieriche, immunofissazione sierica. dosaggio delle catene leggere libere nel siero, elettroforesi delle urine delle 24 ore, immunofissazione urinaria, proteinuria nelle 24 ore, autoimmunità. HBV, HCV, HIV.

Si procederà allo studio del midollo mediante agoaspirato midollare e biopsia ossea e alle indagini di imaging (TC total body a bassa intensità di dose, RMN della colonna dorso lombare e del bacino, TC-PET) solo in casi selezionati in base alla stratificazione di rischio, all'anamnesi, all'esame obiettivo e alla sintomatologia presente.

Rischio	Fattori di rischio	Evoluzione a 20 anni
Basso	CM < 1.5 g/dl; IgG; normale rapporto FLC	< 5%
Intermedio-1	Uno di questi fattori: CM > 1.5 g/dl; non IgG; alterato rapporto FLC	21%
37% Intermedio-2	Due di questi fattori: CM > 1.5 g/dl; non IgG; alterato rapporto FLC	37%
58% Alto	Tre di questi fattori: CM > 1.5 g/dl; non IgG; alterato rapporto FLC	58%

Tabella 2 – Rischio di progressione a Mieloma Multiplo

In particolare le attuali linee guida suggeriscono che i pazienti con Gammopatia Monoclonale a basso rischio evolutivo, in assenza di sintomi, possono essere avviati a follow-up periodico, mentre per tutte le altre classi di rischio o in presenza di un dubbio clinico, è suggerito un approfondimento dapprima con studio del midollo e successivamente con indagini radiologiche<sup>3</sup>. La periodicità del follow-up, che dovrà essere effettuato esclusivamente con esami di laboratorio, cambia a seconda del tipo di Gammopatia Monoclonale. I pazienti con Gammopatia Monoclonale a basso rischio possono essere avviati a follow-up annuale ed essere affidati, se ritenuto opportuno, al Medico di Medicina Generale (MMG). Per i pazienti a rischio evolutivo intermedio e alto, il follow-up sarà trimestrale/semestrale<sup>3</sup>.

Nel 2012 è stata introdotta una nuova entità nosologica definita Gammopatia Monoclonale di Significato Clinico (MGCS)<sup>7</sup>. Si tratta di condizioni in cui la componente monoclonale, seppur piccola, è in grado di provocare con meccanismi diversi (deposizione a livello di organi o tessuti, autoimmunità, attivazione del complemento) una sintomatologia clinica tale da richiedere un trattamento specifico. Rientrano nelle MGCS alcune nefropatie, neuropatie periferiche, oculopatie, dermopatie, coagulopatie acquisite, endocrinopatie. La diagnosi delle MGCS è complessa e spesso richiede un approccio multidisciplinare.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538-48.
2. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354: 1362-9.
3. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2018; 131: 163-73.
4. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2582-90.
5. Sirohi B, Powles R. Multiple Myeloma. *Lancet* 2004; 363: 875-7.
6. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106: 812-7.
7. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* 2018; 132: 1478-85.

Dott.ssa Agostina Siniscalchi, U.O.S.D.  
Ematologia ASL Roma1

Per la corrispondenza:  
agostina.siniscalchi@aslroma1.it