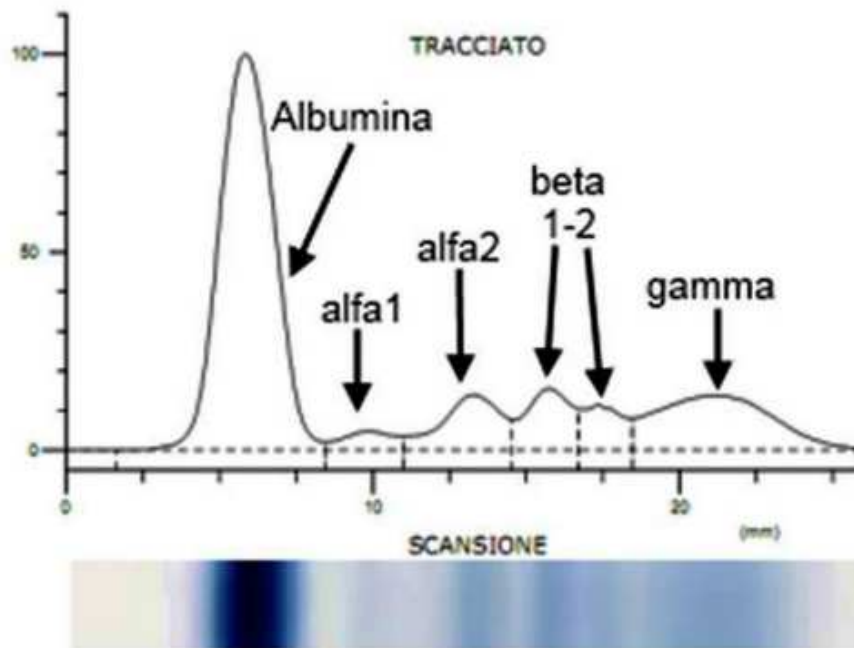


La gammapatia monoclonale e le  
alterazioni dell'elettroforesi  
Gli esami per l'inquadramento  
I criteri di allarme

Dott.ssa Claudia Cellini  
U.O.C. Ematologia  
Ospedale Santa Maria delle Croci

# ELETTROFORESI DELLE PROTEINE



ALBUMINA (60% circa)

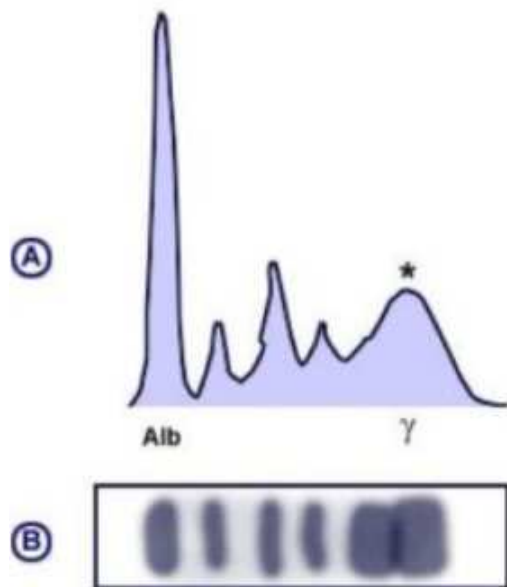
ALFA 1: alfa1 anti-tripsina, alfa1 glicoproteina acida, alfa 1 lipoproteina

ALFA 2: aptoglobina, alfa2 macroglobulina, ceruplasmina

BETA 1 e 2: transferrina, plasminogeno, fibrinogeno

GAMMA: immunoglobuline (IgA, IgG, IgM, IgD, IgE)

# ELETTROFORESI DELLE PROTEINE: ipergammaglobulinemia policlonale



CAUSE:

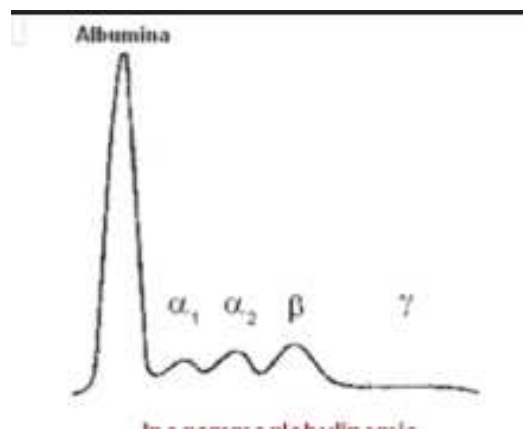
INFEZIONI

MALATTIE AUTO-IMMUNI

CONDIZIONI INFIAMMATORIE

NEOPLASIE

# ELETTROFORESI DELLE PROTEINE: ipogammaglobulinemia



## **PRIMITIVE:**

Agammaglobulinemia legata al crX  
Immunodeficienza comune variabile,  
Deficit selettivo di IgA  
Sindrome di DeGeorge  
Altre condizioni

## **SECONDARIE:**

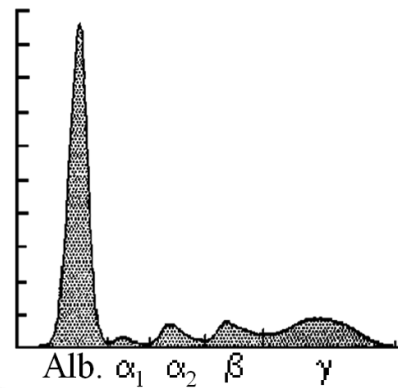
Da farmaci (anticorpi anti CD20, terapie immunosoppressive, chemioterapia, CCS)  
Malattie ematologiche (linfomi, leucemia linfatica cronica, mielomi)  
Da perdita di proteine (sindrome nefrosiche, enteropatie protido-disperdenti)  
Infezioni da HIV

# MGUS

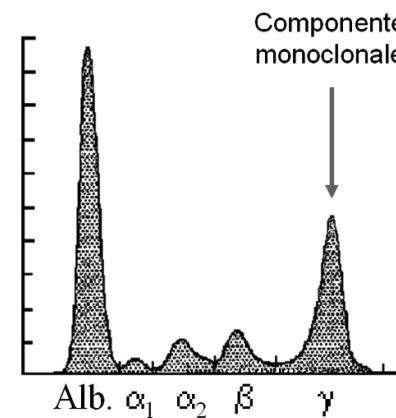
monoclonal gammopathy of unknown significance



1944, Jan Gösta Waldenström



Normale



MGUS

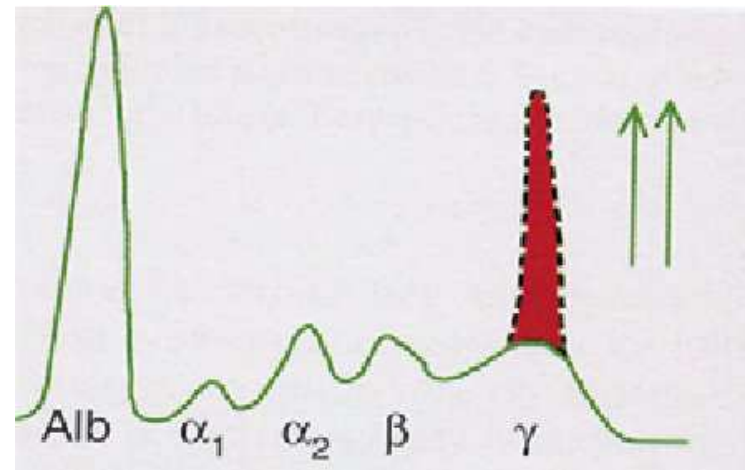
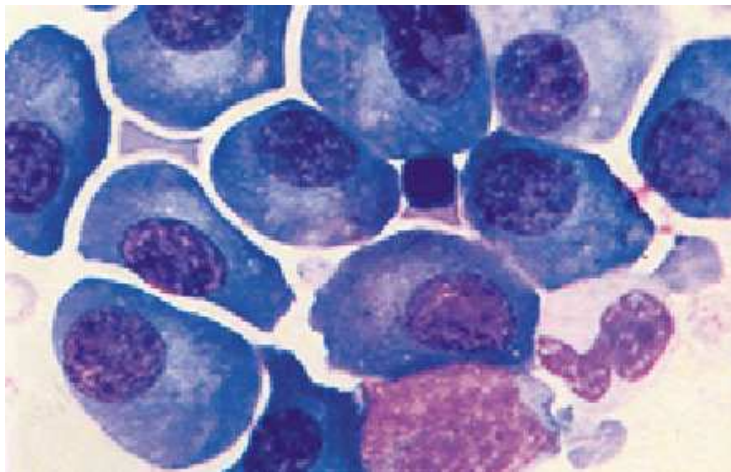
# DEFINIZIONE

E' un disordine ematologico caratterizzato dalla presenza di una immunoglobulina monoclonale 'intatta' e/o dal suo frammento di catena leggera nel sangue o/o nelle urine

- CM "Intatta" si riferisce alla presenza sia della catena pesante che della catena libera delle immunoglobuline (condizione più frequente)
- in alcuni pazienti la componente a catena pesante non è detectabile e la proteina monoclonale è costituita solo dalla catena leggera libera

### 3 tipi di MGUS a seconda della paraproteina coinvolta

- 1) IgM
- 2) Non IgM (IgA o IgG)
- 3) A catene leggere (FLC)



**Table 1. International Myeloma Working Group Diagnostic Criteria for Classification of the Subtypes of MGUS and Their Estimated Risks for Progression**

Disorder	Disease Definition/Criteria*	Risk for Progression
IgM MGUS	<p>Serum IgM monoclonal protein level &lt;3 g/dL</p> <p>Bone marrow lymphoplasmacytic infiltration &lt;10%</p> <p>No evidence of anemia, constitutional symptoms, hyperviscosity, lymphadenopathy, or hepatosplenomegaly that can be attributed to the underlying lymphoproliferative disorder</p>	<p>1.5% risk per year for progression to Waldenström macroglobulinemia</p> <p>Rarely, patients can progress to IgM multiple myeloma</p>
Non-IgM MGUS	<p>Serum monoclonal protein level (non-IgM type) &lt;3 g/dL</p> <p>Clonal bone marrow plasma cells &lt;10%</p> <p>Absence of end-organ damage, such as hypercalcemia, Renal insufficiency, Anemia, and Bone lesions (CRAB), that can be attributed to the plasma cell proliferative disorder</p>	<p>1% risk per year for progression to multiple myeloma, AL amyloidosis, or a related disorder</p>
Light-chain MGUS	<p>Abnormal FLC ratio (&lt;0.26 or &gt;1.65)</p> <p>Increased level of the appropriate involved light chain (increased kappa FLC in patients with ratio &gt;1.65 and increased lambda FLC in patients with ratio &lt;0.26)</p> <p>No immunoglobulin heavy-chain expression on immunofixation</p> <p>Absence of end-organ damage that can be attributed to the plasma cell proliferative disorder</p> <p>Clonal bone marrow plasma cells &lt;10%</p> <p>Urinary monoclonal protein level &lt;500 mg/24 h</p>	<p>Risk for progression to light-chain myeloma and AL amyloidosis</p> <p>Rate of progression not defined</p>

AL = light-chain; FLC = free light-chain; MGUS = monoclonal gammopathy of undetermined significance.  
 \* All criteria must be met.

# IMWG CLASSIFICATION

MGUS	SMM
< 10% PC midollari	> 10% PC midollari
CM < 30 g/l	CM > 30 g/L
No danno d'organo (escluso AMILOIDOSI)	<ul style="list-style-type: none"><li>- No danno d'organo</li><li>- FLC ratio &lt; 100 (catene coinvolte/catene non coinvolte)</li><li>- infiltrazione PC midollare &lt; 60%</li><li>- RMN &gt; 1 lesione focale</li></ul>

# Danno d'organo

C  
R  
A  
B

**Table 3. Myeloma-related end-organ damage<sup>3</sup>**

End-organ damage due to myeloma	Cause	Symptoms
Hypercalcaemia	Release of calcium from damaged bones into blood stream	Fatigue Dehydration Confusion Constipation
Renal impairment	Myeloma proteins depositing in the kidney can affect renal function	Fatigue Symptoms of anaemia
Anaemia	Reduction in number and activity of red blood cell-producing cells due to bone marrow involvement from myeloma cells and/or renal failure	Fatigue/tiredness Shortness of breath
Bone lesions – lytic lesions	Myeloma cells affect osteoclasts which destroy bones and block osteoblasts which repair damaged bones	Bone pain Pathological fractures – fractures after minimal trauma Spinal cord compression
Other symptoms	From build-up of myeloma cells in the bone marrow and the presence of paraproteins in the blood or urine	Increased infections Hyperviscosity – from abnormally high myeloma proteins. This can cause problems such as bruising, bleeding, blurred vision, headaches, and ischaemic neurological symptoms.

# Incidenza MGUS

L'incidenza incrementa con l'aumentare dell'età.

Interessa il 3% di persone con età > 50 anni e l'5.3% di persone con età > 70 anni.

7.5% popolazione >85 anni (studio Minnesota).

La prevalenza della MGUS è 2-3 volte superiore nella popolazione afro-americana rispetto a quella caucasica

# Cause e fattori di rischio

- La CM è prodotta da plasmacellule clonali che sono andate incontro a ipermutazioni somatiche, selezione di antigene, ricombinazione con cambio di classe delle immunoglobuline a catene pesanti (IgH)
- La causa che determina l'evento iniziale è largamente ignota

## **Risk Factors for MGUS**

### **Host-related**

- Older age
- Male sex
- First-degree relative with a history of MGUS or MM
- Obesity
- Chronic immunosuppression
- Personal or family history of autoimmune diseases
- Gaucher disease

### **Environmental exposures**

- Pesticides (dieldrin [chlorinated insecticide], carbon-tetrachloride/carbon disulfide [fumigant mixture], chlorothalonil [fungicide], Agent Orange)

# Rischio di progressione MGUS a mieloma multiplo

## RISCHIO DI PROGRESSIONE/ANNO

- Pari globalmente all'1% annuo
- 10% a 10 anni
- 21% a 20 anni
- 26% a 25 anni

## Score di Progressione MGUS (Mayo Clinic)

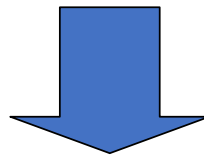
Fattore di rischio	Condizione	Punto
Tipo di immunoglobulina	IgA o IgM ( $\neq$ IgG)	1
Concentrazione della M-proteina sierica (CM)	$\geq 1.5$ g/dL	1
Rapporto catene leggere libere (FLC ratio)	Fuori dal range 0.26–1.65	1

### Rischio cumulativo di progressione (20 anni)

Totale Punti	Categoria di rischio	Rischio di progressione
0	Basso rischio	~5%
1	Rischio intermedio basso	~21%
2	Rischio intermedio alto	~37%
3	Alto rischio	~58%

LOW-RISK MGUS (tutti e 3 i criteri)

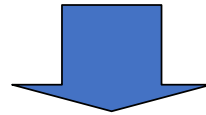
- 1) CM <15 g/L e
- 2) ISOTIPO IgG e
- 3) FLC ratio NORMALE



Ripetere EF proteine dopo 6 mesi e se stabile seguire ogni 2-3 anni

INTERMEDIATE (1-2 fattori) AND HIGH-RISK (3 fattori)  
MGUS

- 1) CM >15 g/l e/o
- 2) ISOTIPO IgM o IgA e/o
- 3) FLC ratio anormale



- Biopsia midollare e ossea (con FISH e se possibile citofluorimetria)
- Se CM IgM TC addome per ricerca linfonodi
- Dosaggio LDH, beta2M, PCR

Se confermata MGUS, ripetere EF ed emocromo dopo 6 mesi poi una volta all'anno.

## MONITORAGGIO SULLA BASE DELLO SCORE DI RISCHIO DELLA MAIO CLINIC

### **Basso rischio**

- Controllo dopo 6 mesi
- Poi ogni 2–3 anni se stabile

### **Rischio intermedio**

- Controllo dopo 6 mesi
- Poi annualmente

### **Alto rischio**

- Controllo ogni 3–6 mesi inizialmente
- Poi ogni 6–12 mesi se stabile

## QUALI ESAMI:

- EMOCROMO
- CREATININEMIA
- CALCEMIA
- PROTIDEMIA CON ELETTROFORESI
- CATENE LEGGERE LIBERE SIERICHE
- (PROTEINURIA 24 ORE CON ELETTROFORESI E BENCE JONES)

## QUANDO E' INDICATA LA BIOPSIA MIDOLLARE IN UNA MGUS:

- In caso di comparsa di criteri CRAB
- Se CM 1,5-2 g/dl (in particolare se IgA o IgM)
- Se FLC ratio alterato ( $< 0.125$  o  $> 8$ )
- Rapida crescita della M-proteina ( $> 0.5$  g/dL/anno)

# MGUS transitoria

- **è una gammopatia monoclonale che si risolve spontaneamente o regredisce nel tempo, senza evolvere in neoplasia.**

## **Infezioni acute o croniche**

- HIV
- Epatite B o C
- CMV, EBV

## **Malattie autoimmuni/infiammatorie**

## **Malattie epatiche croniche**

## **Età avanzata con risposta immunitaria alterata**

## **Dopo trapianto d'organo o midollo**

## **Neoplasie non ematologiche**

## **Stato post-infettivo / post-vaccinazione**

Stimolazione policlonale/monoclonale B-cellulare

Attivazione immune cronica

Stimolo antigenico persistente

Coinvolgimento immunitario

Eccesso di produzione anticorpale (es. LES, AR)

Cirrosi → aumento gamma globuline, talvolta monoclonale

Discrasia lieve non persistente

Transitorio, da rigenerazione immunitaria

Produzione ectopica/paraneoplastica

Reazione immunitaria transitoria

# CRITERI di ALLERTA di una MGUS con indicazione a riferirla all'ematologo:

**CM: incremento >0.5 g/dL** in 6–12 mesi; variazione significativa rispetto al valore iniziale; **nuova comparsa di CM urinaria (Bence Jones)**

**Catene leggere libere: FLC ratio fuori range (>8 o <0.125), aumento rapido delle catene coinvolte**

**Comparsa di sintomi o segni clinici:** anemia inspiegata, ipercalcemia, dolore osseo, insufficienza renale, perdita di peso, infezioni ricorrenti

**Radiologia:** lesioni litiche, osteopenia/osteoporosi con fratture

Altro: **incremento della proteinuria** (ad esempio >0.5 g/die), comparsa di una **citopenia** (neutropenia, piastrinopenia) e mutazione qualitativa della CM (ad es **cambio isotipo**)

# GAMMAPATIA MONOCLONALE DI SIGNIFICATO CLINICO (MGCS, monoclonal gammopathies of clinical significance)

- Assenza di lesioni ossee e con infiltrato plasmacellulare midollare inferiore al 10%, ma con MALATTIA NON NEOPLASTICA causata o associata alla MGUS
- La CM è causa di un danno o direttamente attraverso il deposito nei tessuti o a causa di un effetto tossico su organi o tessuti o mediante un meccanismo di autoimmunità

# GAMMAPATIA MONOCLONALE DI SIGNIFICATO CLINICO (MGCS, monoclonal gammopathies of clinical significance)

La **diagnosi è clinica e multidisciplinare**: non si basa solo sul riscontro della componente monoclonale (come avviene per la MGUS), ma **richiede evidenza di un danno d'organo correlato alla presenza del clone plasmacellulare**

Nefropatia

Neuropatia periferica

Cutanea/vasculitica

Biopsia renale

Biopsia nervo surale o cute

Biopsia cutanea

# GAMMAPATIA MONOCLONALE DI SIGNIFICATO CLINICO (MGCS, monoclonal gammopathies of clinical significance)

## **Depositi di immunoglobuline monoclonali**

### **Granulari o fibrillari, con restrizione per una catena leggera ( $\kappa$ o $\lambda$ )**

Possono essere:

- **Intracellulari** (es. nei podociti, nei nervi)
- **Extracellulari** (glomeruli, pareti vascolari, derma)

## **Lesioni strutturali specifiche**

A seconda dell'organo, le lesioni sono tipiche e patognomoniche.

# GAMMAPATIA MONOCLONALE DI SIGNIFICATO CLINICO

## DERMATOLOGICA:

-ANGIOEDEMA da deficit acquisito dell'inibitore di C1



-CRIOGLOBULINEMIA



# GAMMAPATIA MONOCLONALE DI SIGNIFICATO CLINICO

## DERMATOLOGICA:

-XANTOGRANULOMA NECROBIOTICO



-SINDROME DI SCHNITZLER



# GAMMAPATIA MONOCLONALE DI SIGNIFICATO CLINICO

## **ENDOCRINOLOGICA:**

-Sindrome autoimmune insulinica (sindrome di HIRATA): rara, con ipoglicemia causata da anticorpi diretti contro l'insulina endogena

# GAMMAPATIA MONOCLONALE DI SIGNIFICATO CLINICO

## **EMATOLOGICHE:**

-Sindrome di Von Willebrand acquisita: bassi livelli di VW sostenuta o da ridotta produzione o da aumentata clearance del fattore VW

-Malattia da agglutinine fredde: anemia emolitica, acrocianosi,

-TEMPI (teleangiectasie, eritrocitosi, elevati livelli di EPO, MGUS, raccolta di fluidi peri-renale e shunt intrapolmonare)

# GAMMAPATIA MONOCLONALE DI SIGNIFICATO CLINICO

## **RENALE:**

- *Proliferative glomerulonefrite con depositi monoclonali (PGNMID)*
- *Light chain deposition disease (LCDD)*
- *Cryoglobulinemic GN monoclonale*

# MGCS NEUROLOGICA

Condizione	Tipo di Ig coinvolta	Meccanismo patogenetico	Caratteristiche cliniche
Neuropatia associata ad anti-MAG	IgM	Autoanticorpi contro glicoproteine della mielina (MAG)	Neuropatia sensitiva, lenta, simmetrica, distale
Neuropatia IgM con attività anti-gangliosidi (es. anti-GM1)	IgM	Attacco autoimmune ai gangliosidi neuronali	Simile alla sindrome di Guillain-Barré, a volte MND-like
Neuropatia associata a crioglobulinemia monoclonale	IgM o IgG	Vasculite da deposito immunologico	Polineuropatia sensitivo-motoria, dolore, vasculite
Neuropatia associata a POEMS	IgA o IgG ( $\lambda$ )	Citochine (VEGF), disfunzione endoteliale e infiammatoria	Neuropatia demielinizzante + sintomi sistemici (POEMS)
Neuropatia con amiloidosi AL localizzata	Ig $\lambda$ o $\kappa$	Deposito amiloide nei nervi periferici	Neuropatia autonoma e sensitivo-motoria

# Come trattare MGCS

- Lo scopo è eliminare o per lo meno ridurre il più possibile il clone plasmacellulare
- Se clone plasmacellulare simil mieloma, trattare come se fosse un mieloma multiplo
- Se clone linfocitario B simil morbo di Waldstrom, terapia con rituximab +/- chemioterapia

## CASO CLINICO 1

- Maschio, 42 aa
- Anamnesi patologica remota muta
- Nessun sintomo sistemico
- Esami di laboratorio: emocromo, creatinina, calcemia nella norma, riscontro di CM IgA/k di 0.8 g/dl, proteinuria 24 ore 0.2 g Bence Jones negativa, catene leggere libere k 41 mg/l, lambda 12 g/l, K/L 3.41

# CASO CLINICO 1

## Inquadramento

- Componente monoclonale IgA/κ → <3 g/dL, compatibile con MGUS
- **FLC ratio = 3,41 → anomalo**, ma <8 (valore soglia per alto rischio)
- Nessun criterio CRAB presente
- Età giovane → MGUS rara → attenzione a possibili forme precoci o MGCS subcliniche

### Fattore

Isotipo non IgG

FLC ratio anormale

CM > 1.5 g/dL

### Presente

IgA

3,41

(1,2 g/dL)

Score di rischio secondo IMWG

→ **2 fattori di rischio su 3**

→ **Rischio intermedio di progressione (~21% a 20 anni)**

## CASO CLINICO 1

**Biopsia osteomidollare:** non obbligatoria ma **opportuna**, viste:

- Età giovane
- FLC ratio patologico
- IgA monoclonale

Monitoraggio ogni **3–4 mesi** inizialmente:

- Elettroforesi + immunofissazione
- FLC + emocromo + creatinina + calcio

## CASO CLINICO 2

- Maschio, 72 aa
- Anamnesi patologica: cardiopatia ischemica, ipertrofia prostatica, dislipidemia, ipertensione arteriosa
- Nessun sintomo sistemico
- Esami di laboratorio: emocromo, creatinina, calcemia nella norma, riscontro di CM IgG/lambda di 0.8 g/dl, proteinuria 24 ore 0.2 g Bence Jones positiva non dosabile, catene leggere libere k 24 mg/l, lambda 33 g/l, K/L 0.72

## CASO CLINICO 2

### **Inquadramento diagnostico**

- **Presenza di CM IgG/ $\lambda$  < 3 g/dL**, senza alterazioni ematiche o renali → compatibile con **MGUS**
- **FLC ratio normale (0.72)** → nessuna instabilità clonale evidente
- **Bence Jones positiva ma non dosabile e con proteinuria non nefrosica**
- Nessun criterio CRAB o evento MDE

## CASO CLINICO 2

### Rischio secondo IMWG

- - Isotipo non IgG:
- - FLC ratio anormale:
- - CM > 1.5 g/dL:
- → Rischio basso (0 fattori) → Progressione stimata a 20 anni: ~5%

## CASO CLINICO 2

### Follow-up raccomandato

- - Controllo ogni 6–12 mesi
- - Monitoraggio con:
  - • Elettroforesi sierica + immunofissazione
  - • FLC sieriche
  - • Creatinina, calcio, emocromo
  - • Proteinuria 24h con elettroforesi e Bence Jones



## U.O. EMATOLOGIA DI RAVENNA

Prof. Francesco Lanza

Dott.ssa Martina Cantelli

Dott.ssa Barbara Castagnari

Dott.ssa Claudia Cellini

Dott.ssa Arbana Dizdari

Dott.ssa Alessandra D'addio

Dott. Giovanni Marconi

Dott.ssa Serena Rocchi

Dott.ssa Michela Rondoni

Dott.ssa Marzia Salvucci

Dott.ssa Monica Tani

Dott. Roberto Zanchini

Dott.ssa Beatrice Anna Zannetti

*Grazie*

A tutti i pazienti e familiari

A infermieri, OSS, amministrativi,  
data managers

