

<b>PERCORSO</b> <b>Percorso diagnostico delle Gammopatie Monoclonali</b>	PERC.12
	Rev. 00 20.02.2024

### INDICE

1. Definizione di CM .....	2
2. Clinica e Epidemiologia .....	3
3. MGUS.....	4
4. Diagnosi.....	5
5. Appropriatazza della richiesta e appropriatazza diagnostica. ....	6
6. PDTA .....	12

<b>APPROVAZIONE DEL DOCUMENTO</b>
Redatto da <i>Samuela Laconi, Francesco Ronchi</i>
Approvato 20/02/2024 da (DIR) Dr. <i>Francesco Ronchi</i>
<b>MODIFICHE RISPETTO ALLA REVISIONE PRECEDENTE</b>
<b>DISTRIBUZIONE DEL DOCUMENTO</b>
Originale <input type="checkbox"/>
Copia N° <input type="checkbox"/> CONTROLLATA <input type="checkbox"/> NON CONTROLLATA
Consegnata a _____ Data _____

<b>PERCORSO</b> <b>Percorso diagnostico delle Gammopatie Monoclonali</b>	PERC.12
	Rev. 00 20.02.2024

Le Gammopatie Monoclonali rappresentano un gruppo eterogeneo di affezioni che sono accomunate da uno specifico segno di Laboratorio: la presenza di una Componente Monoclonale (CM) evidenziabile all'esame elettroforetico. Il Laboratorio è uno strumento essenziale e definitivo per la diagnosi e il monitoraggio di queste patologie contribuendo in modo determinante alla loro stadiazione clinica, alla scelta terapeutica ed alla prognosi.

## **1. Definizione di CM**

Una componente monoclonale è una immunoglobulina (intera o una sua parte) secreta da un singolo clone di cellule B in espansione che, se prodotta in quantità sufficiente, è evidenziata al tracciato elettroforetico sierico o urinario come una proteina singola, migrante in una specifica zona del tracciato stesso. La presenza di una CM definisce la condizione clinica di Gammopatia Monoclonale (GM); tuttavia per la bassa sensibilità dell'elettroforesi e per il suo basso valore Predittivo Negativo (VPN) in situazioni dove vi è la presenza di cloni plasmocellulari oligosecernenti che producono Immunoglobuline in quantità tali da non essere evidenziate sul tracciato, il tracciato può avere un aspetto normale. Pertanto l'assenza di CM nel siero e/o nelle urine non esclude la condizione clinica di GM.

Scopo di questo documento è quello di suggerire al Medico di Medicina Generale (MMG) gli esami appropriati per svelare la condizione di GM, di suggerire gli esami da effettuarsi dopo un primo riscontro di CM e prima di inviarlo dall'ematologo o gli esami utili a svelare una verosimile evolutività.

Gli esami che permettono la definizione e lo studio della CM sono rappresentati da:

- L'elettroforesi delle sieroproteine che permette di evidenziare l'omogeneità molecolare della proteina e di quantificarla;

<b>PERCORSO</b> <b>Percorso diagnostico delle Gammopatie Monoclonali</b>	PERC.12
	Rev. 00 20.02.2024

- Le tecniche di immunofissazione o di immunosottrazione che permettono la tipizzazione immunologica definendo il tipo di catena pesante e leggera che la compongono;
- La ricerca della proteinuria di Bence Jones;
- Il dosaggio delle immunoglobuline nel siero;
- Il dosaggio delle Catene Libere nel siero (FLCs) definito dal rapporto K/L;
- Il dosaggio della protidemia.

## **2. Clinica e Epidemiologia**

La condizione di GM sottintende un gruppo di affezioni diverse che risultano patologie a bassa frequenza o rare se considerate singolarmente. Nel loro complesso rappresentano una condizione che raggiunge una prevalenza significativa. La condizione di GM più frequente è rappresentata dalla MGUS (dall'acronimo inglese: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) che raggiunge e supera il 50% di tutte le CM. Sono da citarsi, sia per la frequenza che per l'importanza clinica, il Mieloma Multiplo (MM), la forma asintomatica del Mieloma (Smoldering), la Malattia di Waldenström (WM), il Linfoma non Hodgkin (LNH) e la Leucemia Plasmocellulare (CLL) che, nel loro insieme, rappresentano il 35% di tutte le GM; Il 10% circa è rappresentato dalla Amiloidosi-AL mentre in una piccola percentuale (< al 5%) la CM è associata a patologie rare, quali la crioglobulinemia, la malattia da deposizione delle catene leggere e la sindrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, CM, endocrinopatia e alterazioni cutanee).

Il quadro clinico delle GM risulta variegato a seconda della patologia ma è inquadrabile, entro certi limiti, da due condizioni fisiopatologiche: 1. l'entità del clone in espansione; 2. quantità e qualità della CM.

Un clone ampio e ben rappresentato, tipico delle affezioni maligne (MM, WM, LNH e CLL) caratterizza un corteo di segni e sintomi prevalentemente sistemici

<b>PERCORSO</b> <b>Percorso diagnostico delle Gammopatie Monoclonali</b>	<b>PERC.12</b>
	Rev. 00 20.02.2024

legati all'espansione del clone stesso, come le lesioni ossee, l'anemia, il danno renale, le infezioni e l'ipercalcemia. Mentre un clone piccolo e "benigno" ma ipersecernente caratterizza la presenza di segni e sintomi legati alle caratteristiche chimico-fisiche (deposizione della CM in organi e tessuti) e biologiche (attività anticorpale) della CM. Questi sono rappresentati da vasculiti, neuropatie, deficit funzionale renale e cardiaco, porpora e altro. La variabilità del quadro clinico è legata alla combinazione dei due aspetti fisiopatologici (entità clone e della CM) e agli organi e tessuti interessati. In questo variegato contesto fa eccezione lo MGUS che è una condizione assolutamente asintomatica e che, data l'evoluitività delle affezioni, può essere considerata il primo stadio, per certe patologie, della condizione di GM evolvente alla malignità.

### **3. MGUS.**

La MGUS è una condizione clinica descritta da R. Kyle nel 1978 nella quale il rilevamento di una immunoglobulina monoclonale (CM) non è associato alla presenza di mieloma multiplo (MM) o di altre patologie correlate (Kyle RA. Am J Med 1978). Lo stesso Kyle definisce la MGUS un disordine clonale pre-maligno caratterizzato dalla presenza di una componente monoclonale costituita da Immunoglobuline (IgA, IgG, IgM) o, seppur raramente, dalle sole catene leggere libere (Lambda o Kappa).

Il riscontro di una CM, anche occasionale, non è un evento raro. Gli studi numericamente più importanti riportano in Italia una prevalenza del 2,9%, in una popolazione generale del Minnesota (USA) una prevalenza del 3,4% nei soggetti >50 anni, che sale al 5.3% tra le persone con più di 70 aa. Tutti gli studi rilevano una prevalenza maggiore nel sesso maschile e un marcato aumento con l'avanzare dell'età. Partendo da questi dati appare evidente che è molto probabile, vista la prevalenza nella popolazione anziana (5.3%), di poter avere un riscontro occasionale di una CM al tracciato elettroforetico. La maggior parte delle CM (>50%) viene classificata come MGUS

<b>PERCORSO</b> <b>Percorso diagnostico delle Gammopatie Monoclonali</b>	PERC.12
	Rev. 00 20.02.2024

Linee guida internazionali (Bird J et al. Br J Haematol 2010) sconsigliano lo screening nella popolazione in assenza di un sospetto clinico di malattia linfoproliferativa plasmacellulare, ma allo stesso tempo lo raccomandano in tutti i pazienti con un aumento persistente di VES sopra 30 mm/h, anemia, insufficienza renale o ipercalcemia inspiegabile e in tutti i casi di alterati livelli di immunoglobuline. Questo aspetto è tuttora controverso e può giustificare la proposta del gruppo italiano di effettuare la elettroforesi siero-proteica come esame di screening per le GM nei soggetti >50aa all'ammissione in ospedale (Graziani CCLM 2013, Caldini A et al. Biochim Clin 2014).

#### **4. Diagnosi**

Si può asserire di essere in presenza di MGUS quando sono soddisfatte le seguenti condizioni:

- presenza di una CM nel siero < 3 g/dL
- plasmacellule clonali nel midollo osseo < al 10%
- assenza di danno d'organo attribuibile alla malattia linfoproliferativa attraverso criteri CRAB (hyper**C**alcemia, **R**enal disease, **A**nemia, **B**one lesion).

I criteri di danno d'organo CRAB sono stati revisionati nel 2010 da Kyle R. e comprendono:

- ipercalcemia con livello di calcio > 11.5 mg/dL;
- insufficienza renale creatinina sierica > 2.0 mg/dL o clearance stimata della creatinina <40 mL/min o eGFR < 60 mL/min;
- anemia normocitica normocromica con valore di emoglobina < 10 g/dl (o un valore di emoglobina < 2 g/dL rispetto al limite inferiore di riferimento);
- lesioni ossee (lesioni litiche, grave osteopenia, o fratture patologiche).

L'assenza dei criteri CRAB di danno d'organo unitamente alla presenza di una CM < 3g/dL e alle plasmacellule clonali midollari < 10%, definisce la MGUS.

<b>PERCORSO</b> <b>Percorso diagnostico delle Gammopatie Monoclonali</b>	PERC.12
	Rev. 00 20.02.2024

MGUS è associata a un basso ma continuo rischio di progressione maligna (~1% l'anno) verso patologie evolutive che nel 90% sono caratterizzate da Smoldering Mieloma, MM, MW, sindromi linfoproliferative croniche, ed è per questo che si considera una condizione di pre-malignità. L'importanza clinica della MGUS è data anche dalla possibilità di sviluppare un danno d'organo causato dalla CM nel 10% dei casi (Amiloidosi-AL, Light Chains Deposition Disease, altre condizioni). Per questi motivi è necessario un attento monitoraggio dei pazienti con MGUS che deve essere il frutto della collaborazione fra medico di medicina generale, specialista ematologo e laboratorio. Al riguardo si propone, in allegato, il PDTA risultato dalla Consensus Conference svoltasi a Cagliari il 20/07/2015.

## **5. Appropriatezza della richiesta e appropriatezza diagnostica.**

- Elettroforesi Sieroproteine: Individua la CM e la quantizza.

Nel sospetto clinico di una GM il primo esame da eseguirsi è l'elettroforesi delle sieroproteine (S-EF) che rappresenta l'esame di elezione per la rilevazione e quantificazione della CM, in quanto è l'unico esame in grado di evidenziare l'omogeneità della proteina (monoclonalità). Se volessimo applicare un discorso sull'appropriatezza della richiesta la principale indicazione della S-EF risulta essere la ricerca della CM.

Qualunque sia la metodologia utilizzata (capillare o gel d'agarosio) è importante che essa abbia un'ampia risoluzione e una sensibilità <1g/L. Il personale addetto alla valutazione visiva del tracciato deve essere opportunamente formato e addestrato.

In presenza di una CM si deve procedere, obbligatoriamente, alla sua quantizzazione.

<b>PERCORSO</b> <b>Percorso diagnostico delle Gammopatie Monoclonali</b>	<b>PERC.12</b>
	Rev. 00 20.02.2024

La quantificazione è importante in quanto contribuisce alla diagnosi (MGUS) o la diagnosi differenziale con altre discrasie linfoplasmocellulari, permette una stratificazione clinica, permette di valutare l'evolutivezza dell'affezione in rapporto al fatto che le quantità secrete dai tumori sono, in genere, proporzionali alla massa tumorale. Il modo più corretto di misurare la CM sierica è per proporzione diretta con la concentrazione delle proteine totali sieriche dopo delimitazione del picco monoclonale nel tracciato elettroforetico. Questa tecnica di quantificazione rimane l'unica possibile anche se gravata da alcuni problemi come per esempio l'accuratezza del posizionamento delle soglie di delimitazione del picco monoclonale che rende tale metodologia operatore-dipendente. Per questo è consigliabile eseguire il monitoraggio sempre nello stesso Laboratorio.

La quantificazione della immunoglobulina monoclonale con metodi immunochimici è inaccurata perché gravata da errore sistematico in quanto il calibratore è costituito da una miscela di proteine policlonali. Allo scopo, si stanno sviluppando delle metodologie immunochimiche che utilizzano calibratori monoclonali ma che, al momento, non hanno ancora ottenuto idonea validazione. Le metodiche immunochimiche sono da impiegarsi come ultima ratio qualora il picco monoclonale non sia facilmente delimitabile come nel caso di sovrapposizione del picco monoclonale con altre proteine. Come esempio si cita il caso più frequente rappresentato dalla sovrapposizione delle IgA alla banda del fattore 3 del complemento o della transferrina.

L'entità della CM correla con la progressione evolutiva della malattia pertanto è importante eseguire il monitoraggio della condizione patologica attraverso la ripetizione dell'esame S-EF nel tempo. Molto si discute sulla tempistica del monitoraggio che può essere dettata,

<b>PERCORSO</b> <b>Percorso diagnostico delle Gammopatie Monoclonali</b>	PERC.12
	Rev. 00 20.02.2024

secondo documento SIBioC - ed in modo forse troppo semplicistico ma orientativo - dal solo valore quantitativo della CM:

- immunoglobulina monoclonale <20 g/L: 6 mesi dopo il primo riscontro e, se stabile, annualmente;

- immunoglobulina monoclonale >20 g/L: da 3 a 6 mesi dopo il primo riscontro e, se stabile, ogni 6-12 mesi.

E' opinione ampiamente condivisa che la progressione della malattia sia espressa non solo dall'entità della CM, quando sia superiore a 1,5 g/L, ma anche dall'isotipo (non-IgG) nonché dall'entità del rapporto delle catene leggere libere (FLC-ratio:<0,26 o>1,65), secondo quanto previsto dal sistema della Mayo Clinic ampiamente diffuso e validato. Sulla base di questi tre parametri (fattori di rischio) Rajkumer ha stratificato il rischio di progressione dividendolo in 4 classi ogn'una delle quali definita dal numero dei fattori di rischio (CM>1,5g/L, Isotipo non-IgG, FLC-ratio alterato).

<b>Numero Fattori Rischio: Entità CM, Isotipo, FLC-ratio</b>	<b>Classe di rischio</b>	<b>Rischio assoluto per evoluzione in MM a 20 anni</b>	<b>Rischio assoluto per evoluzione in MM a 20 anni corretto per decesso per cause competitive</b>
Nessuno	Basso	5%	2%
n. 1 Fattore	Intermedio-Basso	21%	10%
n. 2 Fattori	Intermedio-Alto	37%	18%
n. 3 Fattori	Alto	58%	27%

**Tabella 1: stratificazione del rischio**

Il paziente con MGUS asintomatico sarà etichettato, in base al numero dei Fattori di Rischio (CM > 1,5 g/L, Isotipo non IgG, FLC-ratio <0,26 o >1,65), in classi di rischio (Bassa, Intermedio-Bassa, Intermedio-Alta o Alta); ciascuna classe di rischio definisce uno specifico percorso diagnostico gestito dal medico di medicina generale piuttosto che dall'ematologo come riportato dal PDTA Consensus di Cagliari.





<b>PERCORSO</b> <b>Percorso diagnostico delle Gammopatie Monoclonali</b>	PERC.12
	Rev. 00 20.02.2024

Evidentemente, la definizione della classe di rischio contempla, oltre la esecuzione della S-EF anche la caratterizzazione dell'Isotipo (Immunofissazione-Immunosottrazione) e la determinazione del FLC-ratio sierica.

- **Caratterizzazione della CM sierica (S-IFE)**

Come per l'esecuzione della S-EF anche per quella della S-IFE è importante che la metodologia utilizzata (Immunofissazione su gel d'agarosio o Immunosottrazione su capillare) sia ad alta risoluzione e che il personale sia addestrato e formato.

La tipizzazione (o caratterizzazione) immunologica avviene con l'utilizzo di anti-sieri per le catene pesanti (anti-gamma, alfa e mu) e per le catene leggere (anti-kappa e lambda). La sola positività per le catene leggere deve indurre ad utilizzare, in seconda battuta, sieri anti-epsilon e anti-delta per escludere le seppur rare GM da IgE o da IgD. La conferma della sola positività per antisieri anti-catene leggere depone per una Light Chain MGUS.

La S-IFE deve essere effettuata obbligatoriamente al primo riscontro di una CM ma anche nel solo sospetto della presenza di una CM non evidenziabile alla S-EF (di lieve entità o mascherata da altre proteine) in quanto l'esame ha una maggiore sensibilità rispetto alla S-EF. La tipizzazione deve inoltre essere eseguita durante il monitoraggio del paziente tutte le volte che il tracciato S-EF mostri alterazioni qualitative della morfologia della CM rispetto ai precedenti e per confermare la scomparsa della CM in risposta alla terapia. Per questi motivi è consigliabile eseguire il monitoraggio sempre nello stesso Laboratorio.

L'Isotipo IgM (IgM MGUS) prevede un'evoluzione di malignità verso la MW o LNH pari all'1,5% all'anno; le forme Non-IgM, come le più frequenti IgG, evolvono verso il MM o il Plasmocitoma Solitario nel 1% all'anno mentre le forme Light Chain MGUS evolvono in "Mieloma Light

<b>PERCORSO</b> <b>Percorso diagnostico delle Gammopatie Monoclonali</b>	PERC.12
	Rev. 00 20.02.2024

Chain" nel 0,5% all'anno. Le stesse percentuali sono confermate anche per una loro progressione in Amiloidosi immunoglobuline o light chain relate (danno d'organo).

- **FLC (Free Light Chain) sierica (S-FLC) e urinaria (U-FLC)**

Nonostante che non esistano studi in grado di dare evidenza sufficiente a raccomandare definitivamente la determinazione delle S-FLC è opinione comune che solo impiegando tutti gli esami disponibili, inclusa la S-FLC-ratio, si può arrivare al 100% di sensibilità diagnostica in fase precoce di malattia.

Il rationale che porta ad inserire la determinazione della S-FLC nel protocollo diagnostico delle GM sta nel fatto che:

- non esistono Mielomi non secernenti ma semmai sono oligosecernenti, ovvero tutti i mielomi producono anche piccole quantità di Igg e tali da sbilanciare il rapporto tra catene leggere libere kappa e lambda (S-FLC-ratio);
- Esistono forme che producono esclusivamente FLC, come il Mieloma Micromolecolare e l'Amiloidosi-AL;
- Le FLC compaiono nel siero prima di essere evidenti nelle urine per cui la ricerca della S-FLC rappresenta un parametro importante in fase di diagnosi precoce.

Non esistendo a tutt'oggi una metodica standardizzata, dal 2001 i Laboratori possono utilizzare il saggio immunotubidimetrico o nefelometrico (The Binding Site Freelite) messo a punto grazie agli studi di Bradwell che è riuscito a produrre anticorpi policlonali sufficientemente specifici per le FLC. Tuttavia, la policlonalità del calibratore rispetto alla monoclonalità del campione, la variabilità biologica delle FLC che limita il raggiungimento dei traguardi analitici e

<b>PERCORSO</b> <b>Percorso diagnostico delle Gammopatie Monoclonali</b>	PERC.12
	Rev. 00 20.02.2024

l'impiego delle Reference Change Value (RCV), pone dei problemi ancora irrisolti sia in termini di accuratezza del dosaggio che nella corretta valutazione delle variazioni nel monitoraggio (RCV). Un altro metodo disponibile in commercio è quello immunonefelometrico Siemens N Latex basato sull'utilizzo di anticorpi monoclonali murini. La mancata correlazione e armonizzazione tra i due saggi disponibili, suggerisce di effettuare la determinazione sempre nello stesso Laboratorio, con la stessa metodologia che deve essere dichiarata nel referto.

Il referto deve riportare la determinazione delle FLC espressa in ratio (kappa/lambda) i cui intervalli di riferimento vanno da 0,26 a 1,65. Si consideri, infine, che un valore patologico può derivare dall'espressione di un clone maligno ma può essere semplicemente conseguente o concomitante alla insufficienza renale che, in queste patologie, rappresenta una frequente complicanza.

La ricerca delle FLC deve essere fatta anche nelle urine (U-FLC o Proteinuria di Bence Jones) quando si sospetti specificatamente una discrasia che produce FLC anche se queste dovessero risultare negative nel siero (le FLC passano rapidamente nelle urine) e quando, più in generale, ci sia il sospetto di GM e gli esami su siero risultino negativi o comunque in tutti i casi di diagnosi accertata di GM e prima di sottoporre il paziente alla visita ematologica (Consensum Cagliari) o nel monitoraggio.

Linee guida internazionali suggeriscono di eseguire la ricerca della U-FLC o PBJ (Proteinuria di Bence Jones) su campione temporizzato (24 ore) e con l'immunofissazione urinaria. Una volta accertata la positività si deve eseguire la quantizzazione della CM attraverso scansione densitometrica del picco monoclonale del tracciato elettroforetico delle proteine urinarie in rapporto alle proteine urinarie totali. Sono da

<b>PERCORSO</b> <b>Percorso diagnostico delle Gammopatie Monoclonali</b>	<b>PERC.12</b>
	Rev. 00 20.02.2024

scoraggiare l'uso di metodi alternativi, come per esempio quelli nefelometrici, per la ricerca e la quantificazione delle U-FLC.

## **6. PDTA**

Il PDTA qui riportato rappresenta una sintesi del documento elaborato sulla base della consensum conference svoltasi a Cagliari nella giornata del 20.07.2015.

Il PDTA ha lo scopo di diagnosticare con certezza la GM, di stadialarla secondo i criteri della Mayo Clinic staging system e di monitorizzarla (follow up) in modo da selezionare i pazienti a rischio di progressione (da sottoporre eventualmente a trattamento prima che compaiono i danni d'organo). Il follow up sarà gestito di concerto tra ematologo e medico di medicina generale con l'apporto essenziale del Laboratorio, ad iniziare dai casi con minima o nessuna probabilità di progressione. Per questi è previsto un follow up minimo che consente la gestione del solo medico di medicina generale.

Sono escluse dal presente PDTA le CM che rappresentano un segno di accompagnamento di condizioni diverse dalle discrasie linfoplasmocellulari, come tumori solidi, malattie autoimmuni, ecc.

Al riscontro anche occasionale di una GM fatto dall'evidenza alla S-EF di una CM, il medico di medicina generale è chiamato a inviare il paziente presso l'ambulatorio di ematologia dedicato dove verrà fatta la diagnosi di certezza, la stadiazione, eventualmente la terapia e sarà individuato la tipologia del follow up. Il follow up prevede un percorso differenziato a seconda della classe di rischio.

<b>PERCORSO</b> <b>Percorso diagnostico delle Gammopatie Monoclonali</b>	<b>PERC.12</b>
	Rev. 00 20.02.2024

Per facilitare il compito dell'ematologo e per ottimizzare i tempi, il medico di medicina generale dovrà assicurarsi che il paziente arrivi alla prima visita ematologica con i seguenti esami:

- S-EF con determinazione quantitativa della CM;
- S-IFE per la caratterizzazione dell'isotipo;
- S-FLC-ratio: in caso di rapporto alterato, indipendentemente all'entità, eseguire NT-proBNP (o BNP) che, con l'Albuminuria, è utile allo screening di danno d'organo da deposito amiloideo al cuore e reni rispettivamente;
- Emocromo con formula;
- S-Creatinina con eGFR o Clearance della creatinina nei soggetti di età > ai 65 anni
- Calcemia:
- Dosaggio IgA, IgG, IgM;
- Urine: Esame chimico fisico + sedimento, dosaggio della proteinuria: se questa risulta patologica eseguire l'Immunofissazione delle proteine urinarie.
- Solo in caso di riscontro di una CM di tipo IgM, si deve aggiungere lo LDH oltre la Rx torace e l'ecografia pelvica e addominale.

Una volta pervenuto allo specialista ematologo, il paziente sarà sottoposto alle procedure necessarie per formulare la diagnosi di certezza e la stadiazione anche attraverso l'aspirato midollare da eseguirsi nelle classi di rischio Intermedio-alto o Alto.

La stadiazione dei pazienti portatori di MGUS definisce lo specifico follow up che sarà gestito dal medico di medicina generale e dall'ematologo a seconda della classe di appartenenza: il paziente con la classe di rischio basso, intermedio-basso (intermedio1) con S-FLC-ratio normale e Intermedio-alto (Intermedio 2) sempre con ratio normale, il follow-up sarà di ausilio del solo

<b>PERCORSO</b> <b>Percorso diagnostico delle Gammopatie Monoclonali</b>	PERC.12
	Rev. 00 20.02.2024

medico di medicina generale; le classi intermedia 1 con S-FLC-ratio alterato e intermedia 2 con ratio alterata saranno gestite dal medico di medicina generale di concerto con l'ematologo; la classe a rischio Alto sarà di pertinenza del solo ematologo (Figura 1). Il paziente seguito dal solo medico di medicina generale (classe Bassa, Intermedia 1 e 2) dovrà essere re-inviato all'ematologo in caso di evidenza di progressione quantitativa della CM e/o insorgenza di sintomi e segni CRAB

Il follow up deve prevedere, a seconda della classe di rischio, gli esami indicati in tabella 2 con relativa frequenza:

schio	MM a 20 aa. Rischio assoluto	a 20 aa. Rischio con rischi competitivi	free light chains ratio			
<b>Basso</b>	5%	2%		MdMG	Elettroforesi con quantificazione CM/Emocromo/Creatinina eGFR/Calcemia/Esame urine	Ogni prin quind
<b>Int 1</b>	21%	10%	Normali	MMG	Elettroforesi con quantificazione CM/Emocromo/Creatinina eGFR/Calcemia/Esame urine	Ogni prin qui
			Alterate	MdMG EMATOLOGO (se NT-proBNP alterata e proteinuria al baseline)	Come sopra + <b>NT-proBNP/ Proteinuria/Albuminuria</b>	Ogni poi o
<b>Int 2</b>	37%	18%	Normali	MdMG	Quantificazione CM/ Emocromo/Creatinina eGFR/Calcemia/	Ogni
			Alterate	MdMG EMATOLOGO (se NT-proBNP alterata e proteinuria al baseline)	Come sopra + <b>NT-proBNP/ Proteinuria/Albuminuria</b>	Ogni
<b>Alto</b>	58%	27%		EMATOLOGO	Follow up Mieloma smoldering	Ogni

Tabella 2. Follow up: esami e frequenza.

<b>PERCORSO</b> <b>Percorso diagnostico delle Gammopatie Monoclonali</b>	<b>PERC.12</b>
	Rev. 00 20.02.2024

### **Proposta di modifica del PDTA**

Il PDTA qui descritto prevede che tutte le GM siano inviate all'ematologo che effettua la stadiazione e re-invia al MdMG le MGUS che risultano essere a rischio di progressione contenuto. Considerato che l'ematologo, secondo il presente PDTA, è portato ad effettuare l'aspirato midollare solo nelle classi Intermedio-alte e Alte e che la definizione delle classi a rischio inferiore è fatta sulla base degli esami di laboratorio e/o dalla presenza o meno dei segni e sintomi CRAB, potrebbe sembrare lecito proporre la seguente modifica:

#### **Basso rischio individuate dal MdMG che le monitorizza secondo tabella 2**

Il paziente con GM asintomatico, senza segni e sintomi CRAB, con CM <1,5g/L di isotipo IgG (o non IgM) e S-FLC-ratio normale può astenersi dalla visita ematologica per essere seguito già dalle prime fasi dal MdMG che, riscontrato nel follow up un cambiamento dei segni di Laboratorio e/o di quelli CRAB, è chiamato ad inviarlo prontamente alla consulenza ematologica.

#### **Bibliografia.**

- Consensus Conference 20.07.2015 Cagliari Regione Sardegna: Proposta di PDTA gammopatie monoclonali di origine incerta.
- A. Vernocchi, A. Dolci,: Indicazioni per la quantificazione delle componenti monoclonali nel siero. *Biochimica Clinica*, 2015, vol. 39, n. 3.
- M.S. Graziani, A Caldini et al: Indicazioni per la misura delle principali proteine sieriche. *Biochimica Clinica* 2012, vol. 36, n. 4
- Documento ufficiale GdS proteine Regione Piemonte: Appropriatelyzza e armonizzazione della diagnostica proteica nella gestione delle discrasie plamocellulari.