Un caso di gammopatia monoclonale IgD clinicamente asintomatica e stabile dopo 15 anni di monitoraggio

Flora De Biasi, Luigina Fornasir, Adelia Snidero, Isabella Vesca, Antonio Colatutto, Pierguido Sala
Struttura Operativa Complessa Analisi Cliniche di Elezione, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia, Udine

ABSTRACT

A case of IgD monoclonal gammopathy showing clinical and laboratory stability after a follow-up of 15 years. IgD monoclonal gammopathies represent a rare subset of the universe of monoclonal immunoglobulin abnormalities. They are often characterized by a clinically progressive myelomatous behaviour and by peculiar laboratory aspects. We present here a case of IgD monoclonal gammopathy, detected in a 44-years old woman, which was stable from a clinical and laboratory point of view for 15 years. This case represents a quite unusual figure of a very long lasting IgD monoclonal gammopathy of undetermined significance.

INTRODUZIONE

Le gammopatie monoclonali IgD, ancorché piuttosto infrequenti [si stima che i mielomi IgD non superino il 2% del totale (1)], rappresentano una sfida, tanto per il clinico, a causa della peculiare presentazione, quanto per il laboratorista, per la modalità spesso ingannevole dell'aspetto elettroforetico, caratterizzato da componenti monoclonali (CM), sovente di ridotta entità e non ben definite, a causa della breve emivita e della labilità della molecola, a migrazione più frequente in zona β-γ (2-5). L'accurata ispezione del tracciato elettroforetico ne permette il sospetto, che deve essere confermato mediante immunofissazione, fino alla caratterizzazione completa della CM stessa. La ridotta entità della CM non deve indurre in nessun modo e in nessun caso a trascurare l'accurata tipizzazione della banda monoclonale, come di recente sottolineato da Merlini (6). Il mieloma IgD rappresenta, infatti, una variante particolarmente aggressiva della malattia mielomatosa: quasi sempre caratterizzato da catene leggere tipo λ e accompagnato da proteinuria di Bence-Jones, è più prono all'insufficienza renale e all'amiloidosi, si presenta in età più giovanile e ha un decorso più rapidamente progressivo (1, 2, 5).

La recente pubblicazione su questa rivista di una serie di casi di gammopatia monoclonale IgD, che ne ha dimostrato le peculiarità e l'eterogeneità clinico-laboratoristica (4), ci ha indotto a segnalare un ulteriore caso, che abbiamo potuto seguire nel corso di 15 anni senza che sia stato possibile osservare una comparsa di segni clinici o laboratoristici di progressione e che ci sembra possa ulteriormente ampliare lo spettro dei modi di presentazione di questo raro tipo di gammopatia monoclonale.

CASO CLINICO

La paziente (44 anni) è giunta per la prima volta alla nostra osservazione nel settembre 1996 in occasione di un controllo di laboratorio, che comprendeva anche l'esecuzione di un'elettroforesi sieroproteica. Quest'ultima, eseguita su acetato di cellulosa su apparecchiatura automatica (CosmoFed 3200, Ciampolini srl), evidenziava una debole banda di aspetto omogeneo in zona γ. Una prima fase di immunofissazione, eseguita su gel di agarosio (Helena Laboratories) utilizzando un pannello standard di antisieri (anti-catene pesanti γ, α e μ e catene leggere κ e λ) dava esito a una positività per le sole catene leggere di tipo κ, suggerendo l'esistenza di una CM a catene leggere libere. In simili evenienze, per una tipizzazione accurata è tuttavia necessario utilizzare anche gli antisieri anti-catene pesanti δ e ε (4), cosa che ci ha permesso di dimostrare una reattività della CM per l'antisiero anti-δ. Si è potuto così stabilire che si era in presenza di una gammopatia monoclonale IgDκ. Gli altri parametri ematologici e biochimici risultavano inalterati. La determinazione della concentrazione sierica delle immunoglobuline ne dimostrava una lieve diminuzione [IgG 6,11 g/L (intervallo di riferimento: 7,4-14,4), IgA 1,44 g/L (intervallo di riferimento: 1,4-4,0), IgM 0,46 g/L

Corrispondenza a: Pierguido Sala, Struttura Operativa Complessa Analisi Cliniche di Elezione, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia, 33100 Udine. Tel/Fax 0432552402, E-mail sala.pierguido@aoud.sanita.fvg.it

Ricevuto: 02.05.2012 Revisionato: 11.06.2012 Accettato: 12.06.2012

(intervallo di riferimento: 0,65-2,10)], mentre la ricerca della proteina di Bence-Jones, eseguita mediante elettroforesi e immunofissazione in gel di agarosio (Helena Laboratories) su urine concentrate, dimostrava la presenza di catene leggere libere monoclonali tipo κ di concentrazione <30 mg/L.

La paziente era avviata alla consulenza ematologica, durante la quale non erano riscontrati segni clinici di malattia e, dopo aver constatato l'assenza di segni radiologici di lisi ossea, era invitata a un controllo periodico semestrale. In particolare, la paziente si è successivamente sottoposta a due controlli di laboratorio, che non hanno mostrato significative modificazioni del quadro; in seguito non si è più presentata e, anche a causa di un cambio di residenza, è risultato impossibile contattarla.

Si è presentata nuovamente alla nostra osservazione nel 2010 in occasione di alcune indagini biochimiche ormonali. Il suo stato clinico generale appariva buono e, con il suo consenso, venivano nuovamente eseguiti un tracciato elettroforetico delle sieroproteine, una misura della concentrazione sierica delle immunoglobuline IgG, IgA e IgM, l'immunofissazione su siero e la ricerca della proteinuria di Bence-Jones, nonché una determinazione delle catene leggere libere su siero. L'elettroforesi, stavolta eseguita mediante metodica capillare (Capillarys Sebia Italia) mostrava un quadro invariato rispetto all'ultima eseguita nel 1997; sovrapponibili risultavano anche i dati delle immunoglobuline (IgG 5,78 g/L; IgA 1,30 g/L; IgM 0,50 g/L); la proteinuria di Bence-Jones era ancora rilevabile in tracce e le catene leggere libere nel siero risultavano: κ 342,5 mg/L (intervallo di riferimento: 3,5-20,0) e λ 7,1 mg/L (5,5-26,5). Anche gli altri parametri ematochimici risultavano nella norma, come altresì β_2-microglobulina sierica (1,2 mg/L, intervallo di riferimento: 0,9-2,0) e proteinuria totale (110 mg/L, intervallo di riferimento: <150). La signora riferiva totale benessere e non era quindi sottoposta a ulteriori valutazioni radiologiche e cliniche. Tuttavia, acconsentiva a riprendere i monitoraggi di laboratorio semestrali, proseguiti fino a oggi e attestanti una sostanziale stabilità di tutti i parametri.

COMMENTO

La presentazione iniziale del caso clinico di gammopatia monoclonale IgD qui descritto corrisponde a quella di riscontro più frequente. In particolare, al momento della rilevazione della CM, i parametri di laboratorio ne consentivano una classificazione come gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS); tuttavia, l'aggressività tipica delle gammopatie monoclonali IgD ci ha indotto a una valutazione più approfondita di quella riservata alle altre forme più comuni di MGUS, che includesse anche un riscontro clinico e radiologico, risultati peraltro negativi. Dopo un anno di monitoraggio, la paziente è risultata irreperibile fino al 2010. A questa data, i suoi parametri ematochimici e proteici sono risultati invariati rispetto a quanto riscontrato più di 13 anni prima: in particolare, non si è osservato incremento della CM, depressione ulteriore delle altre classi immunoglobuliniche, nè incremento della proteinuria di Bence-Jones o anomalie ematochimiche associate alla progressione di malattia.

In accordo con quanto recentemente riportato da Kyle et al. (7) a proposito della possibile evoluzione in mieloma multiplo di MGUS o del mieloma "indolente" (10% all'anno per i primi 5 anni, 2-3% all'anno per i successivi 10 anni), ma tenendo anche conto del fatto che in quel lavoro vengono prese in considerazione soltanto gammopatie di tipo IgG, IgA e IgM e che, di conseguenza, i dati non possono essere trasferiti automaticamente alle gammopatie di tipo IgD, non siamo in grado di affermare con certezza che la situazione descritta, che possiamo ragionevolmente ritenere una "high-risk" MGUS (7), non sia destinata a non evolvere in una forma clinicamente manifesta negli anni futuri. D'altro canto, casi di gammopatia monoclonale IgD seguiti per diversi anni senza segni di evoluzione verso il mieloma sono stati già segnalati, peraltro raramente, ma i tempi di osservazione dichiarati sono sempre stati decisamente più brevi che nel nostro caso (1, 2, 4).

In conclusione, il caso descritto rappresenta una delle rarissime situazioni di MGUS appartenente alla classe IgD in cui sia stato possibile un esteso periodo di monitoraggio; esso sembra poter aggiungere un nuovo aspetto al quadro delle presentazioni clinico-laboratoristiche di questa già di per sè infrequente forma di gammopatia monoclonale.

BIBLIOGRAFIA

1. Sinclair D. IgD myeloma: clinical, biological and laboratory features. Clin Lab 2002;48:617-22.
2. Jancelewicz Z, Takatsuki K, Sugai, et al. IgD multiple myeloma: a review of 133 cases. Arch Intern Med 1975; 135:87-93.
3. Virgolini L, Sala P, Tonutti E, et al. IgD myeloma. A study of four cases. Haematologica 1985;70:523-6.
4. Righetti G, Graziani MS. Sei casi di gammopatia monoclonale IgD. Biochim Clin 2011;35:417-22.
5. Bladè J, Lust JA, Kyle RA. Immunoglobulin D multiple myeloma: presenting features, response to therapy and survival in a series of 53 cases. J Clin Oncol 1994;12: 2398-404.
6. Merlini G. Perchè è importante identificare e segnalare le piccole componenti monoclonali. Biochim Clin 2011;35: 25-8.
7. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia 2010;24:1121-7.