Un caso di gammopatia monoclonale risolto grazie ai biomarcatori cardiaci

Paolo Milani, Giovanni Palladini, Giampaolo Merlini
Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Laboratori Sperimentali di Ricerca di Biotecnologie e Servizio di Analisi Chimico Cliniche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Dipartimento di Biochimica, Università di Pavia

ABSTRACT

A case of monoclonal gammopathy solved with cardiac biomarkers. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is the most common plasma cell proliferative disorder, with a prevalence >3% in the general population older than 50 years. The prevalence of MGUS increases with age, from 1.7% in those 50 to 59 years old to >5% in those older than 70 years. MGUS is associated with an increased risk of multiple myeloma or related malignancies at a rate of 1% per year. Recently, it has been proposed to add the measurement of N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) to traditional tests used for monitoring MGUS to timely detect initial cardiac amyloid involvement. In this report, we present the case of a patient with MGUS who was followed at our center since February 2006. During the follow-up, the progressive increase of NT-proBNP and cardiac troponin I suggested the onset of primary systemic light-chain amyloidosis (AL) with cardiac involvement. The subsequent investigations led to the definition of the cause of heart dysfunction. This case highlights the importance of the regular follow-up of MGUS and the contribution of cardiac biomarkers in improving the clinical efficacy of monitoring.

CASO CLINICO

Il paziente è un uomo di 65 anni, che è stato valutato per la prima volta presso il Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche di Pavia nel febbraio del 2006, dopo il riscontro occasionale di una componente monoclonale tipizzata come IgGλ. La storia familiare del paziente e l'anamnesi patologica remota erano silenti. L'immunofissazione ha confermato la presenza di una proteina monoclonale IgGλ nel siero con proteinuria di Bence Jones λ (Figura 1). Le proteine totali del siero sono risultate 74 g/L e all'elettroforesi capillare delle proteine del siero la zona γ era pari al 20% (14,8 g/L). La determinazione delle catene leggere libere circolanti nel siero ha rilevato 10,0 mg/L di κ (intervallo di riferimento: 3,3-19,4) e 59,1 mg/L di λ (intervallo di riferimento: 5,7-26,3 mg/L), con rapporto κ/λ 0,17 (intervallo di riferimento: 0,26-1,65). La creatinina e la fosfatasi alcalina nel siero sono risultate entro i limiti di riferimento, la proteinuria non significativa e non si sono rilevate alterazioni della calcemia e dell'esame emocromocitometrico. La concentrazione sierica del frammento amminoterminale del propeptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) è risultata pari a 115 ng/L (limite superiore di riferimento in maschi >50 anni: 227 ng/L) e quella della troponina I (cTnI) 10 ng/L [limite superiore di riferimento (come 99° percentile della distribuzione): 40 ng/L]. Il paziente non ha riferito sintomi di rilievo e l'esame obiettivo è risultato nella norma. È stata posta diagnosi di gammopatia monoclonale (IgGλ + proteinuria di Bence Jones λ) di incerto significato (MGUS) e iniziato un regolare "follow-up".

Ad uno dei controlli successivi, nel dicembre 2007, è stato osservato un aumento significativo della concentrazione del NT-proBNP sierico (577 ng/L) in presenza di un

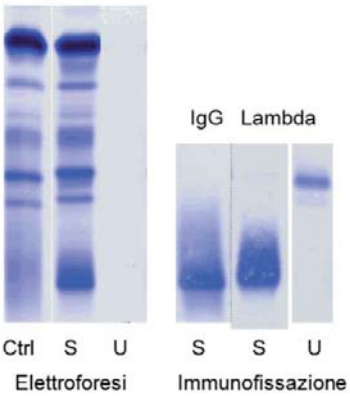


Figura 1
Elettroforesi e immunofissazione del siero e delle urine. (Ctrl, controllo; S, siero; U, urine).

Corrispondenza a: Giampaolo Merlini, Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Laboratori Sperimentali di Ricerca di Biotecnologie e Servizio di Analisi Chimico Cliniche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Dipartimento di Biochimica, Università di Pavia. Tel. 0382502995, Fax 0382502990, E-mail gmerlini@unipv.it

Ricevuto: 09.03.2011 Revisionato: 23.03.2011 Accettato: 01.04.2011

quadro ecocardiografico suggestivo per amiloidosi; in particolare, sono stati rilevati setto interventricolare di 18,8 mm, parete posteriore di 20 mm e frazione di eiezione di 58%. In questa occasione, il paziente è stato sottoposto ad un primo agoaspirato di grasso periombelicale, che all'analisi in microscopia ottica non è risultato diagnostico. Nel giugno 2008, la componente monoclonale era stabile (zona γ 19%, 13 g/L), così come le catene leggere libere λ circolanti (48,8 mg/L, rapporto κ/λ 0,15); la concentrazione del NT-proBNP era invece ulteriormente aumentata (1187 ng/L) e anche la cTnI era superiore al limite di riferimento (135 ng/L). E' stato ripetuto l'agoaspirato del grasso periombelicale, risultato ancora non diagnostico, ed è stato eseguito un mieloaspirato, che ha rilevato un infiltrato plasmacellulare del 7% in assenza di anomalie citogenetiche. Il 27 agosto 2008 è stata effettuata la biopsia di una ghiandola salivare minore labiale, che non ha mostrato depositi di amiloide. A questo punto la diagnosi era di gammopatia monoclonale sintomatica con un forte sospetto di coinvolgimento cardiaco causato dal deposito di catene leggere amiloidogeniche.

DISCUSSIONE

L'attuale approccio diagnostico per un soggetto affetto da MGUS è costituito da elettroforesi delle plasmaproteine associata a immunofissazione del siero e delle urine, esame emocromocitometrico completo, misura della creatinina sierica, della calcemia, della proteinuria nelle urine delle 24 ore, determinazione della concentrazione delle catene leggere libere circolanti e del rapporto κ/λ. Se la concentrazione della componente monoclonale è <15 g/L non sono in genere considerati necessari ulteriori accertamenti; se la componente monoclonale è ≥15 g/L è utile eseguire un mieloaspirato e la radiografia dello scheletro *in toto* per la ricerca di eventuali lesioni osteolitiche (1). La diagnosi di MGUS richiede una quota plasmacellulare midollare <10%, associata a una componente monoclonale <30 g/L, in assenza di manifestazioni cliniche (1). In particolare, deve essere accertata l'assenza di un danno d'organo che possa essere attribuito alla presenza della componente monoclonale, sintetizzato nell'acronimo inglese CRAB, [ipercalcemia ("calcium levels increased"), insufficienza renale ("renal insufficiency"), anemia e lesioni ossee ("bone lesions")]. Il rischio di progressione di una MGUS in mieloma multiplo, macroglobulinemia di Waldenström, amiloidosi AL o in altra patologia correlata è di circa 1% per anno (2). Una MGUS a basso rischio di evoluzione è caratterizzata da una componente monoclonale <15 g/L, isotipo IgG e rapporto κ/λ delle catene leggere libere circolanti fisiologico. Questi pazienti dovrebbero essere seguiti con un'elettroforesi delle sieroproteine dopo 6 mesi e, se stabili, ogni 2-3 anni o quando divengono sintomatici. Gli altri pazienti dovrebbero essere rivisti a 6 mesi e poi annualmente per tutta la vita (3). Le catene leggere monoclonali, se portatrici di mutazioni in grado di destabilizzarne la struttura, tendono a polimerizzare e depositarsi in alcuni organi bersaglio come fibrille di amiloide, determinando una progressiva insufficienza funzionale degli organi colpiti (4). Questa condizione, denominata amiloidosi AL, deve essere sospettata in presenza di specifiche caratteristiche cliniche, quali sindrome nefrosica, cardiomiopatia restrittiva, neuropatia periferica, epatomegalia, disautonomia (ipotensione ortostatica, diarrea, impotenza), macroglossia e porpora periorbitale (1).

Come abbiamo descritto in precedenza, nelle diverse valutazioni del paziente sono stati misurati inoltre i più efficaci marcatori di lesione (cTnI) e di disfunzione cardiaca (NT-proBNP). La valutazione di questi marcatori, associata a un quadro ecocardiografico suggestivo, ci ha permesso di identificare precocemente la presenza di un'iniziale disfunzione cardiaca e porre il sospetto di un iniziale coinvolgimento cardiaco da amiloidosi AL. E' interessante notare che a un recente workshop dedicato alle gammopatie monoclonali ("International Myeloma Working Group Summit", Barcellona, Spagna, 7-9 giugno 2010) è stato proposto di aggiungere ai tradizionali parametri misurati durante il "follow-up" di queste condizioni anche la misura del NT-proBNP, al fine di identificare precocemente lo sviluppo di un'eventuale amiloidosi cardiaca. Come descritto in diversi studi, i biomarcatori cardiaci sono i più potenti fattori prognostici nell'amiloidosi AL (5, 6).

La possibilità della presenza fortuita di una componente monoclonale in un paziente affetto da amiloidosi non AL (di solito ereditaria) dovrebbe sempre essere attentamente valutata, in considerazione dell'alta prevalenza della MGUS nella popolazione generale adulta (7, 8). La corretta identificazione della proteina che forma i depositi di amiloide è indispensabile per evitare errori diagnostici, che potrebbero portare a errori terapeutici con conseguenze catastrofiche (9). Per questo motivo, la caratterizzazione delle amiloidosi sistemiche richiede un'attenta valutazione clinica e il ricorso a raffinate indagini di biochimica clinica, immunoistochimiche, di proteomica e all'analisi del DNA (10). L'analisi immunoistochimica in microscopia elettronica ha un'elevata specificità e può essere eseguita su agoaspirato di grasso periombelicale, procedura non invasiva e ben tollerata (11, 12). Nel caso in esame, sia l'agoaspirato di grasso periombelicale, sia la biopsia delle ghiandole salivari minori labiali non hanno permesso di individuare depositi di amiloide e, pertanto, non è stato possibile in un primo momento giungere alla corretta caratterizzazione dell'amiloidosi.

RISOLUZIONE DEL CASO

Allo scopo di verificare l'ipotesi di amiloidosi cardiaca è stato necessario eseguire una biopsia endomiocardica. La procedura è stata effettuata senza complicazioni nell'aprile 2009. Lo studio immunoistochimico ultrastrutturale di tale biopsia ha documentato la presenza di fibrille di amiloide reattive nei confronti di un anticorpo anti-transtiretina. L'analisi molecolare eseguita sul DNA genomico non ha evidenziato la presenza di mutazioni nei geni della transtiretina e dell'apolipoproteina A-I. Pertanto, è stata posta diagnosi di amiloidosi sistemica senile.

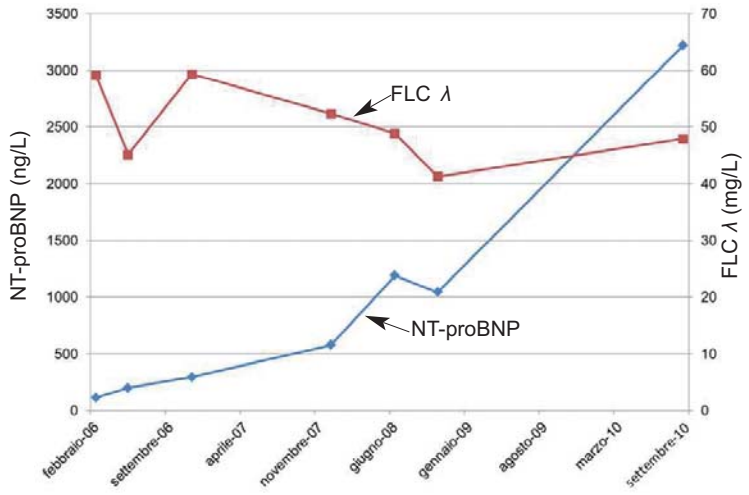


Figura 2
Modificazioni delle concentrazioni sieriche del frammento amminoterminale del propeptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) e delle catene leggere libere (FLC) λ nel paziente studiato.

L'ultima valutazione del paziente presso il nostro centro è avvenuta il 7 settembre 2010. In questa occasione, quadro elettroforetico delle proteine plasmatiche (zona γ 19,1%, 12 g/L) e catene leggere libere λ circolanti (47,9 mg/L e rapporto κ/λ 0,2) sono risultati stazionari, mentre NT-proBNP è risultato aumentato (3211 ng/L), con cTnI stabile (131 ng/L), in assenza di sintomi clinici di rilievo (Figura 2).

COMMENTO

La presentazione di questo caso ci permette di sottolineare l'importanza di un corretto "follow-up" del paziente affetto da MGUS. In particolare, la valutazione dei biomarcatori cardiaci ci ha permesso di identificare in modo precoce la presenza di un'iniziale disfunzione cardiaca. Questo evidenzia ancora una volta l'importanza di questi marcatori nella valutazione clinica globale del paziente, in particolare quando i dati clinici o ecocardiografici ci inducono a sospettare un coinvolgimento cardiaco da parte dell'amiloidosi. L'interessamento cardiaco in corso di amiloidosi AL presenta un diverso substrato fisiopatologico e un decorso clinico differente rispetto alle altre forme di amiloidosi, come ad esempio il coinvolgimento cardiaco in pazienti con mutazione nel gene della transtiretina ("ATTR mutated") e in pazienti con amiloidosi cardiaca senile ("ATTR wild type") (13). Il caso in esame sottolinea, inoltre, la necessità di giungere a una caratterizzazione inequivocabile della proteina che forma i depositi di amiloide prima di iniziare un qualsiasi approccio terapeutico. La biopsia endomiocardica ha un ruolo importante per individuare e successivamente tipizzare i depositi di amiloide nei casi con forte sospetto clinico, nei quali le biopsie eseguite in sedi anatomiche più facilmente accessibili (grasso periombelicale, retto, ghiandole salivari minori labiali) risultano negative. Tale ruolo è stato recentemente confermato in uno studio su un ampio numero di soggetti (14). L'assenza di mutazioni a livello del gene della transtiretina è stata confermata tramite l'analisi del DNA genomico (15). La presenza di depositi di amiloide costituiti da transtiretina senza mutazioni amiloidogeniche nel gene che codifica per questa proteina ha permesso di porre diagnosi di amiloidosi cardiaca senile. Tale condizione colpisce elettivamente uomini anziani ed è caratterizzata dalla deposizione di amiloide prevalentemente a livello cardiaco. A differenza della rapida progressione dello scompenso cardiaco che si osserva in pazienti affetti da amiloidosi AL, la forma senile progredisce molto lentamente.

Nei pazienti affetti da MGUS, il riconoscimento precoce di un'iniziale possibile interessamento cardiaco da parte di un'amiloidosi AL tramite la determinazione dei biomarcatori cardiaci può avere una rilevanza prognostica notevole, data la rapida progressione della malattia e della disfunzione cardiaca. Allo stesso tempo, solo dopo una valutazione complessiva e accurata del paziente, che permetta di giungere a una diagnosi certa, può essere definita una corretta strategia terapeutica, anche in considerazione dell'elevata prevalenza di MGUS nella popolazione generale.

BIBLIOGRAFIA

1. Bladé J. Clinical practice. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 2006;355:2765-70.
2. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 2002;346:564-9.
3. 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.
4. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. Blood 2006;108:2520-30.
5. Palladini G, Campana C, Klersy C, et al. Serum N-terminal

pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. Circulation 2003;107:2440-5.
6. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. J Clin Oncol 2004;22:3751-7.
7. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. N Engl J Med 2002;346:1786-91.
8. Comenzo RL, Zhou P, Fleisher M, et al. Seeking confidence in the diagnosis of systemic AL (Ig light-chain) amyloidosis: patients can have both monoclonal gammopathies and hereditary amyloid proteins. Blood 2006;107:3489-91.
9. Anesi E, Palladini G, Perfetti V, et al. Therapeutic advances demand accurate typing of amyloid deposits. Am J Med 2001;111:243-4.
10. Palladini G, Obici L, Merlini G. Hereditary amyloidosis. N Engl J Med 2002;347:1206-7.
11. Arbustini E, Verga L, Concardi M, et al. Electron and immuno-electron microscopy of abdominal fat identifies and characterizes amyloid fibrils in suspected cardiac amyloidosis. Amyloid 2002;9:108-14.
12. Palladini G, Verga, L, Corona S, et al. Diagnostic performance of immuno-electron microscopy of abdominal fat in systemic amyloidoses. Amyloid 2010;17:59.
13. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. Circulation 2009;120:1203-12.
14. Kieninger B, Eriksson M, Kandolf R, et al. Amyloid in endomyocardial biopsies. Virchows Arch 2010;456:523-32.
15. Lim A, Prokaeva T, McComb ME, et al. Characterization of transthyretin variants in familial transthyretin amyloidosis by mass spectrometric peptide mapping and DNA sequence analysis. Anal Chem 2002;74:741-51.