

Un approccio per confermare e valorizzare l'iter diagnostico da "sospetta componente monoclonale" a "gammopatia monoclonale"

Roberto Cesati, Silvia Besana

Laboratorio Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate, Presidio Ospedaliero di Carate Brianza

Caro Editore,

Il documento del Gruppo di Studio SIBioC Proteine "Indicazioni per la richiesta di elettroforesi sieroproteica" (1) conclude che "l'elettroforesi proteica è la tecnica che consente di evidenziare la presenza di componenti monoclonali verificando l'omogeneità molecolare della proteina" ed afferma nel riassunto che "electrophoresis is the technique of choice for identification of monoclonal components". Ma come può l'elettroforesi da sola identificare una componente monoclonale (CM)? Semmai può rilevarla, ma non può certo distinguere la omogeneità molecolare del fibrinogeno o di una variante genetica di complemento o di transferrina dalla omogeneità di una CM.

Pur complementari, elettroforesi ed immunofissazione sono esami decisamente diversi. Se l'indicazione principale dell'elettroforesi è la ricerca delle CM, possiamo affermare che l'ispezione visiva del tracciato elettroforetico suggerisce all'operatore o al sistema esperto una possibile anomalia morfologica compatibile con una CM. Compatibile, non certa. La conferma necessita dell'immunofissazione (o immunosottrazione). Da questa premessa possiamo considerare l'elettroforesi proteica come un esame di screening. Siamo d'accordo nel considerare ormai superata l'indicazione diagnostica alla ricerca dei quadri proteici descritti nella cirrosi, nella sindrome nefrosica o nella flogosi acuta e subacuta e concordiamo sul ruolo principale ed ancora insostituibile dello studio elettroforetico per lo screening delle anomalie delle immunoglobuline e principalmente delle CM. E' tuttavia indubbio che il quadro elettroforetico debba essere comunque valutato nel suo insieme perché per es. rilevare un aumento delle α_1 -, α_2 - e β_2 -globuline ed una sospetta piccola CM è diverso che rilevare una sospetta piccola CM associata ad ipogammaglobulinemia.

Eseguita l'elettroforesi come richiesto dal curante, nel caso di sospette CM in soggetti ignoti alla memoria informativa, spesso il laboratorio esegue l'immunofissazione del siero per velocizzare i tempi di risposta. Nella pratica di laboratorio però non tutto è facile. Infatti, sia elettroforesi che immunofissazione vengono interpretate mediante l'ispezione visiva che risulta poco standardizzabile e controllabile. La diluizione del siero, la corsa elettroforetica, le caratteristiche degli antisieri, le varianti proteiche genetiche, l'emolisi, il trattamento anticoagulante, la formazione di aggregati, la presenza di crioglobuline sono tutti ulteriori possibili fattori di interferenza. Bisogna inoltre considerare che, se CM di media concentrazione trovano una facile interpretazione risolutiva, ben diverso è il caso di piccole CM, magari in un contesto di policlonalità o oligoclonalità. Infine, ricordiamo che la sola immunofissazione del siero non consente la diagnosi dei mielomi micromolecolari, che rappresentano il 20% di tutti i mielomi.

Secondo il protocollo da noi implementato, ogni sospetta CM riscontrata mediante elettroforesi viene segnalata al curante, sia medico di medicina generale che ospedaliero, che, nel caso voglia approfondire l'indagine, viene invitato a richiedere al paziente il dosaggio delle immunoglobuline, l'immunofissazione, la ricerca della proteina di Bence Jones urinaria e la ricerca delle crioglobuline. Nella segnalazione al medico curante mediante un foglio esplicativo allegato, comunichiamo il significato della nostra procedura e diamo informazioni sugli esami richiesti. Cerchiamo di evitare allarmismi e di suggerire una serie di possibili ipotesi cliniche associate, diverse dal mieloma. La richiesta ripetizione del prelievo è solo un piccolo disagio per il paziente che riceve a titolo di "compenso" una interpretazione diagnostica più completa ed utile rispetto alla sola immunofissazione per una CM che forse era già anche nota.

Il monitoraggio di tutte le CM già note o da noi identificate viene effettuato mediante elettroforesi. Non ripetiamo l'immunofissazione in assenza di una modificazione morfologica qualitativa del quadro elettroforetico. Non eseguiamo immunofissazioni senza aver eseguito una elettroforesi preliminare anche perché, talvolta, il termine immunofissazione viene utilizzato impropriamente per richiedere il dosaggio delle immunoglobuline.

I pazienti segnalati nel 70% dei casi ritornano per l'esecuzione degli esami che noi suggeriamo. Abbiamo percentuali più basse nel caso di punti prelievo di recente creazione e nel caso di pazienti ricoverati, forse perché già noti o con patologie acute in corso. L'età è un'altra causa di non approfondimento. In alcuni casi, la possibile evoluzione in mieloma viene esclusa dalla sola elettroforesi ripetuta nel tempo. Per il laboratorio è vantaggioso poter interpretare contemporaneamente elettroforesi, immunofissazione, elettroforesi delle proteine urinarie e proteinuria di Bence Jones e verificare la presenza di crioglobuline, eventualmente tipizzate.

La presenza di una lieve proteinuria di Bence Jones, ma anche di una proteinuria tubulare con catene leggere libere policlonali a bande multiple, è indubbiamente utile nell'interpretazione di una immunofissazione del siero,

soprattutto nel caso di gammopatie benigne di sole catene leggere o di mielomi micromolecolari. Parimenti la presenza di crioglobuline anche in minima quantità, possibilmente tipizzate, può spiegare alcuni risultati della immunofissazione quando sembra di vedere anche una piccola CM di tipo IgM oppure quando le γ -globuline mostrano un aspetto non proprio sfumato ma appaiono a strati sovrapposti senza componenti ben riconoscibili, come nel caso di presenza di immunocomplessi circolanti.

Un altro recente documento del Gruppo di Studio Proteine indica un rinnovato interesse sulla valorizzazione del referto elettroforetico (2). Concordiamo pienamente con le indicazioni finali del documento. Anche noi utilizziamo il commento "Non evidenza di componenti monoclonali" e sempre quantizziamo densitometricamente la sospetta o nota CM, usando l'elettroforesi per il dosaggio e monitoraggio delle CM del siero. Inoltre, segnaliamo poche altre anomalie, tra cui l'aumento della frazione β - γ (zona IgA) per meglio interpretare aumenti delle β_2 -globuline, la diminuzione delle β_2 -globuline per sospetta crioglobulinemia e nelle ipogammaglobulinemie suggeriamo, talvolta, il dosaggio delle immunoglobuline e la ricerca della proteinuria di Bence Jones. Relativamente all' α_1 -antitripsina non commentiamo lo sdoppiamento dato da una variante proteica modificata nella carica superficiale, in genere funzionante; commentiamo invece con maggiore attenzione la diminuzione ed il sospetto deficit di α_1 -antitripsina per la segnalazione di possibile portatore di stato deficitario omozigote o eterozigote confermato da opportuno studio molecolare. Le varianti Z o S o la variante "null" non determinano uno sdoppiamento, ma una diminuzione o scomparsa della zona α_1 -globulinica che una elettroforesi può comunque mettere in evidenza.

Infine, riteniamo utile l'approccio descritto per la discussione interpretativa dei dati che ne deriva, da considerare come una sorta di aggiornamento continuo.

BIBLIOGRAFIA

1. Graziani MS, Dolci A, Greco C, et al. Indicazioni per la richiesta di elettroforesi sieroproteica. *Biochim Clin* 2008;32:48-51.
2. Caldini A, Graziani MS, Terreni A, et al. Indagine sulle modalità di refertazione dell'elettroforesi sieroproteica. *Biochim Clin* 2009;33:62-5.