



GAMMAPATIE MONOCLONALI DI SIGNIFICATO CLINICO

ANTONIA CAGNETTA, MD

CLINICA EMATOLOGICA

OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO

– UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA



OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO
Sistema Sanitario Regione Liguria

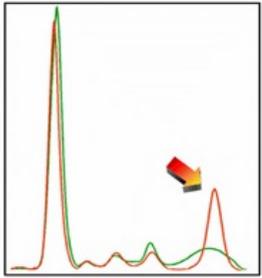


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI GENOVA

MGUS

Condizione precancerosa clonale delle plasmacellule o elementi linfoplasmocitari definita da:

- comparsa ASINTOMATICA di Ig monoclonali sieriche
- concentrazione della CM <3 g/dL
- Infiltrato cellulare clonale midollare inferiore al 10%



MGCS

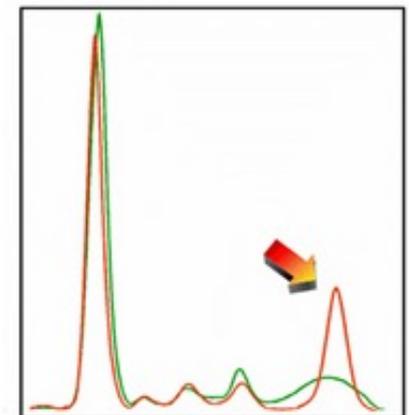
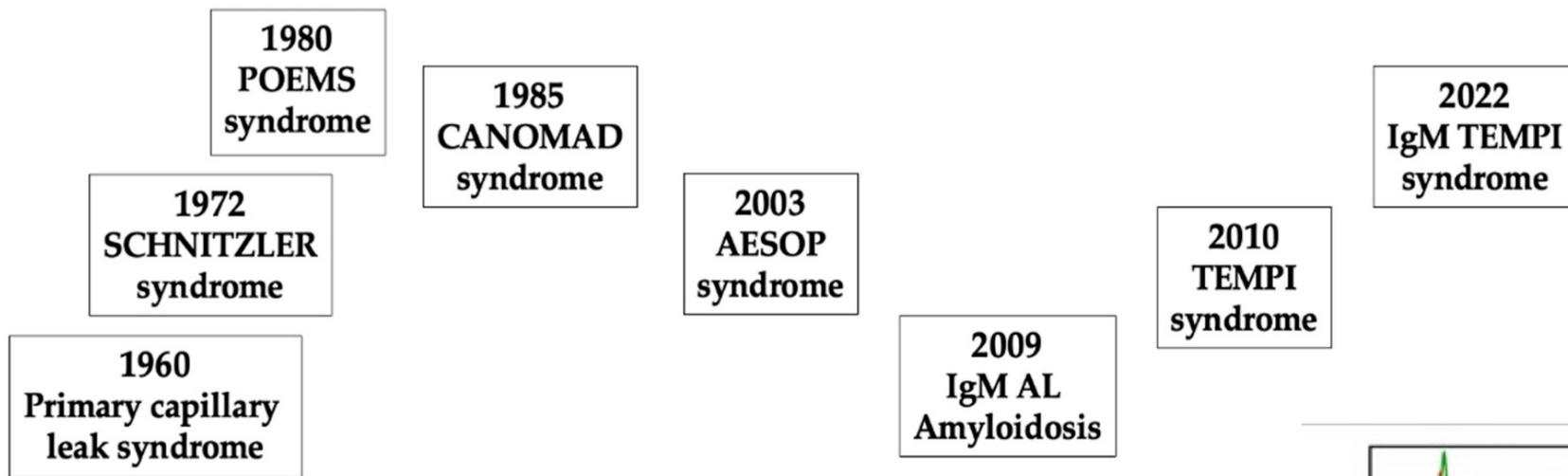
GAMMAPATIE MONOCLONAL DI SIGNIFICATO CLINICO

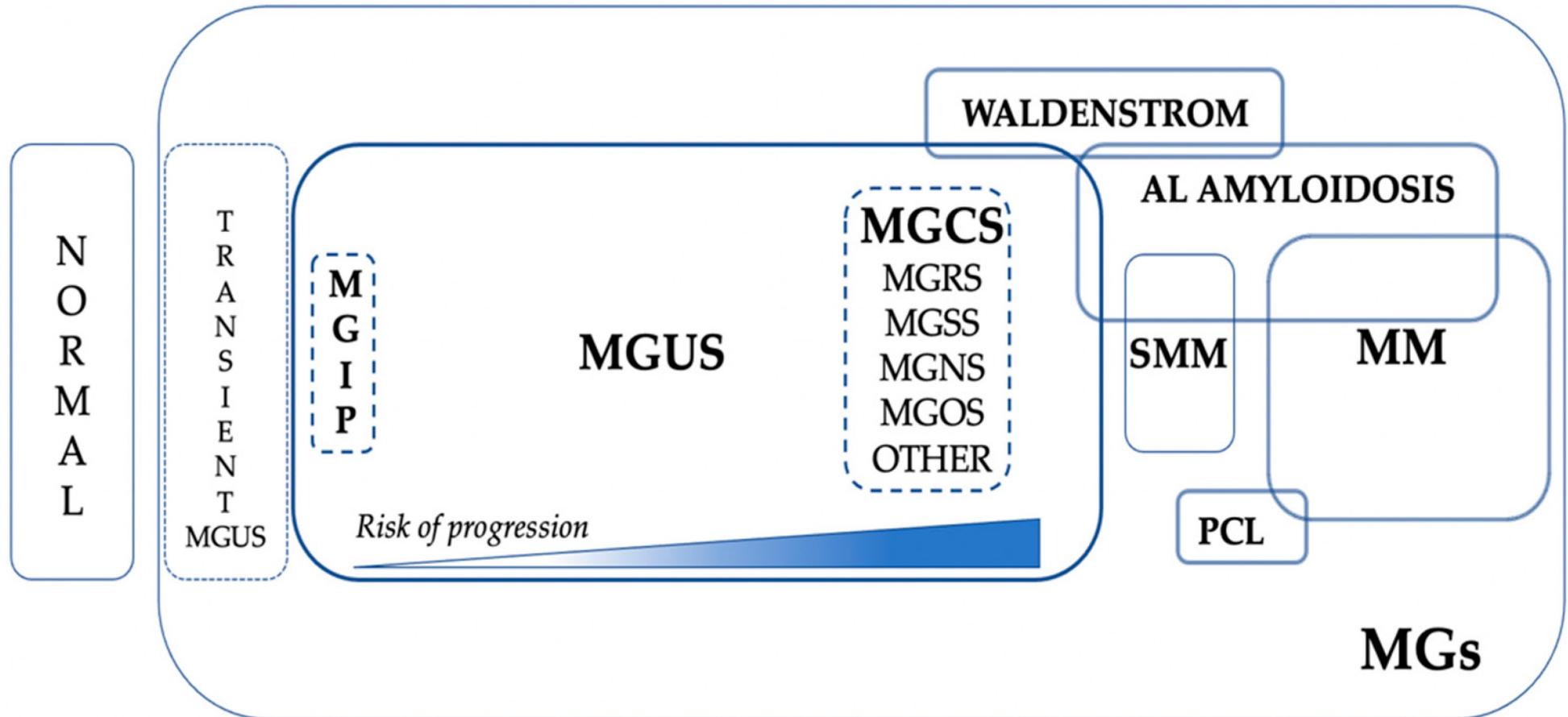
Gruppo eterogeneo di gammapatie monoclonali non maligne che presentano 2 caratteristiche distintive:

- Clone cellulare e relativa componente monoclonale sierica
- Sintomi correlate alla CM o allo stesso clone determinati da meccanismi vari che non includono tuttavia il tumor burden.

IL DANNO D'ORGANO PUÒ ESSERE VARIABILE ANCHE LIFE-THREATENING

IL CONCETTO DI MGCS È DI RECENTE DEFINIZIONE :2018





Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications

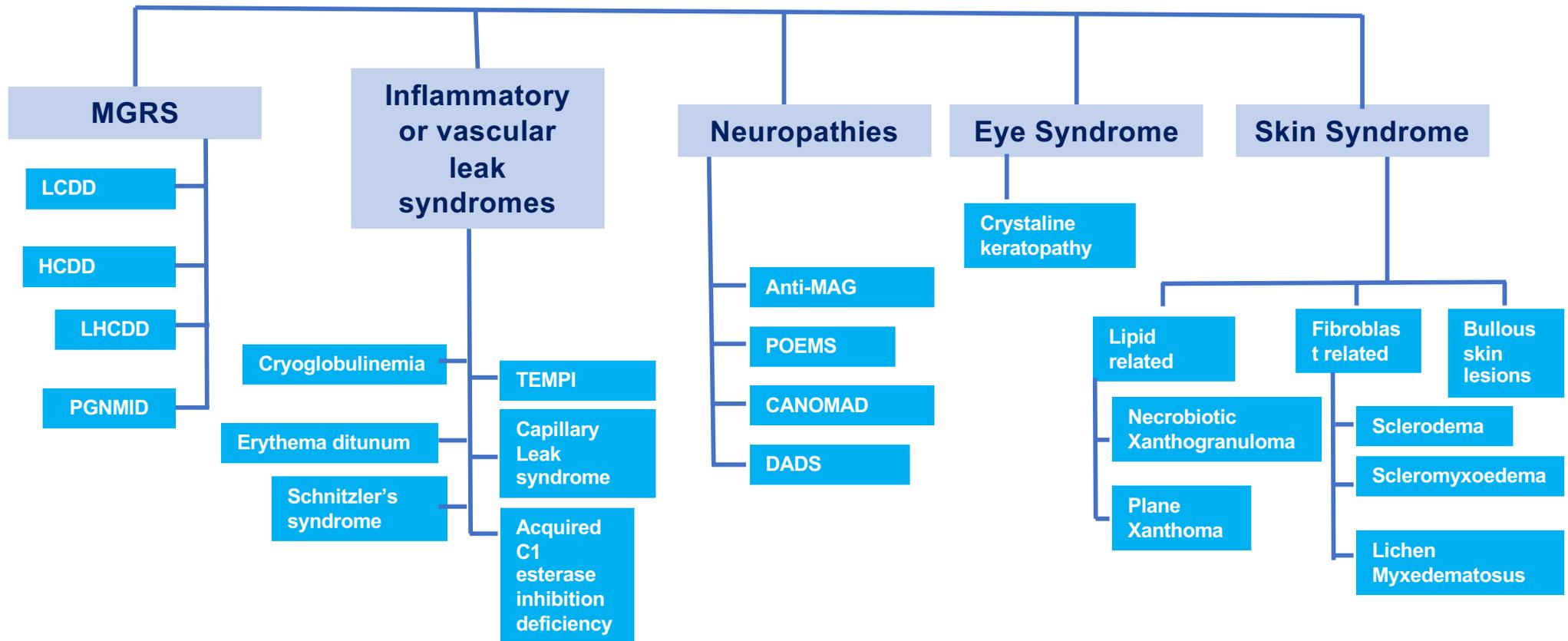
Jean-Paul Fermand,¹ Frank Bridoux,² Angela Dispenzieri,³ Arnaud Jaccard,⁴ Robert A. Kyle,⁵ Nelson Leung,⁵ and Giampaolo Merlini^{6,7}

¹Service d'Immuno-Hématologie, Département d'Immunologie Clinique, INSERM (Unité Mixte de Recherche 1126), and Intergroupe Francophone du Myélome, Hôpital Saint-Louis, Paris, France; ²Service de Néphrologie and Centre de référence pour l'amylose AL et autres maladies par dépôts d'immunoglobulines monoclonales, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, Poitiers, France; ³Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN; ⁴Service d'Hématologie and Centre de référence pour l'amylose AL et autres maladies par dépôts d'immunoglobulines monoclonales, Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, Limoges, France; ⁵Division of Nephrology, Mayo Clinic, Rochester, MN; ⁶Amyloidosis Research and Treatment Center, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Policlinico San Matteo, Pavia, Italy; and ⁷Department of Molecular Medicine, University of Pavia, Pavia, Italy



MONOCLONAL GAMMOPATHIES OF CLINICAL SIGNIFICANCE

MGCS



- Queste entità sono solo parzialmente incluse nella Classificazione internazionale delle malattie
- La loro definizione in alcuni casi rimane ambigua

I PAZIENTI SONO CLASSIFICATI IN BASE ALL'ORGANO O SISTEMA COINVOLTO

PIÙ FREQUENTEMENTE COLPITI:

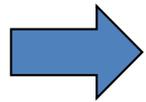
- Reni
- Cute
- Nervi
- Occhi

Il coinvolgimento multiorgano può rappresentare la caratteristica clinica più rilevante alla presentazione o durante il corso della malattia.

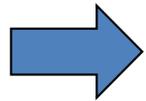
- La reale incidenza è sconosciuta
- Una undagine bioptica per definire la diagnosi eè mandatoria nella maggiorparte dei casi

PATOGENESI

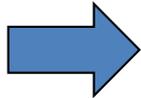
IL DANNO D'ORGANO E' COMUNEMENTE CAUSATO DA :



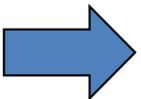
DEPOSITO di frammenti o intere ig monoclonali a formare aggregati amorfi, cristallini, tubulari o fibrillari



ATTIVITÀ AUTOANTICORPALE contro antigeni tissutali, formazione di immunocomplessi ed attivazione del complemento



SECREZIONE DI CITOCHINE



MECCANISMI CHE RIMANGONO **INDETERMINATI**

Componente monoclonale sierica

- Immunofissazione
- sFLC
- Funzione renale
- Calcemia
- Emocromo

- CM IgA o IgM
- CM > 15g/L
- sFLC RATIO anormale
- ipercalcemia
- Disfunzione renale
- Anemia
- Dolore osseo e/o lesioni litiche

YES

Indagini ematologiche di secondo livello per MGUS ad alto rischio o patologia maligna ematologica

NO

QUADRO SUGGERITIVO DI MGCS?

ALGORITMO DIAGNOSTICO

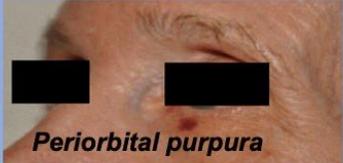
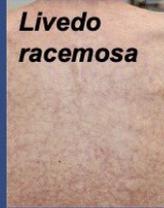
SEGNI E SINTOMI DI MGCS?

Yes

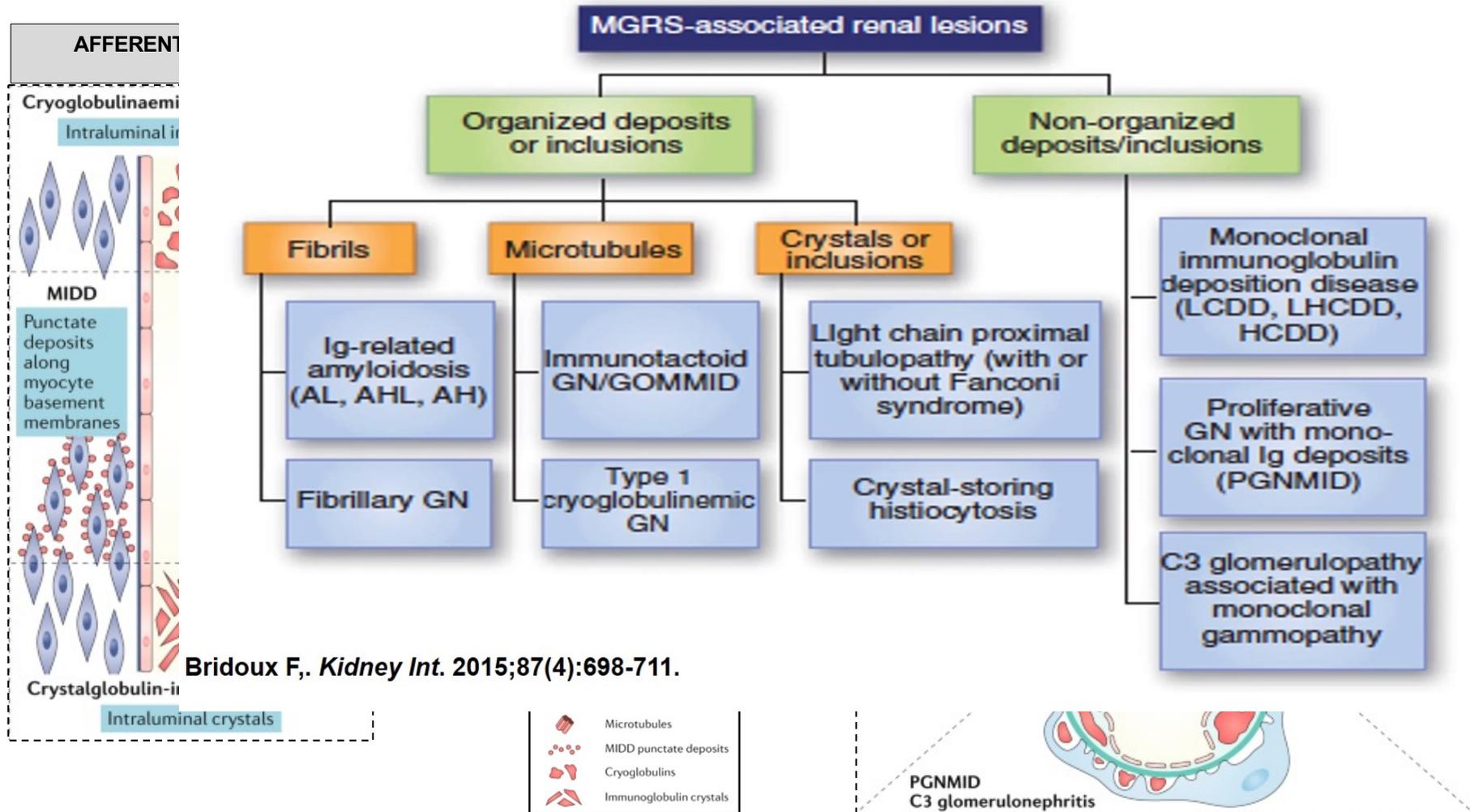
Systemic	Heart failure, anasarca, splenomegaly, macroglossia, abnormal liver enzymes, fever, arthralgias, and recurrent shock
Neurological	Peripheral neuropathy (sensory or motor), ataxia, visual changes, ophthalmoplegia, and bulbar motor weakness
Cutaneous or soft tissue	Chronic urticaria, sclerodactyly, sclerodermoid skin, purpura, angioedema, telangiectasias, xanthomas, neutrophilic dermatoses, and bullae
Ophthalmological	Eye pain, photophobia, and copper or crystal deposits
Renal	Elevated creatinine albuminuria, haematuria, Fanconi syndrome, perinephric fluid collections
Haematological	Erythrocytosis, thrombocytosis, haemolysis, and coagulopathy

MGCS possible, consider referral to haematology or other appropriate specialist for further tests or treatment

Cutaneous manifestations of monoclonal gammopathy

Extravascular Ig deposits	Intravascular Ig deposits	Autoantibody activity	Cytokine secretion	Unknown mechanism	
<p>Systemic amyloidosis</p>  <p>Periorbital purpura</p>	<p>Type I cryoglobulinemia</p>  <p>Stellar purpura</p>  <p>Erythema after cold exposure</p>	<p>Type II cryoglobulinemia</p> <p>Vascular purpura</p> 	<p>POEMS syndrome</p> <p>Hypertrichosis</p>   <p>Glomeruloid hemangioma</p>	<p>Scleromyxoedema</p>  <p>Confluent papules Thickened skin</p>	
<p>Nodular amyloidosis</p>  <p>Brown or red nodules</p>		<p>Cold agglutinin disease</p>  <p>Livedo racemosa</p> 		<p>Acquired cutis laxa</p>  <p>Loose skin</p>	
<p>Macroglobulinoderma</p>  <p>Pink nodules</p>			<p>Xanthomatosis</p> 	<p>Syndrome Schnitzler</p>  <p>Urticarial rash</p> 	<p>TEMPI syndrome</p>  <p>Telangiectasia</p>
<p>Follicular hyperkeratotic spicules</p> 		<p>References Fermand, JP et al., Blood 2018; Lipsker, D. et al., JDV 2016; Smith, MP. et al., Dermatology 2019; Chihiro, S. et al., CMAJ 2017; Arana, C. et al., JACR 2015; Sfrizo et al., AIS 2015; Harrington, CR. et al., JAAD 2008; Schroyen et al., NEJM 2012; Szalat, R. et al. JAAD 2015; Dermatologyadvisor.com</p>			

PATOGENESI DELLE MGRS



Bridoux F, *Kidney Int.* 2015;87(4):698-711.

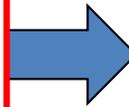
Leung N, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2019

MGCS NEUROLOGICHE

10% DELLE NEUROPATIE A CAUSA NON DETERMINATA PRESENTA UNA CM

CANOMAD (chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, immunoglobulin MlgM paraprotein, cold agglutinins, and disialosyl antibodies)

DADS-M (distal acquired demyelinating symmetric neuropathy with M-protein)

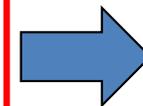


Coinvolgimento
primario del SN

AL AMYLOIDOSIS

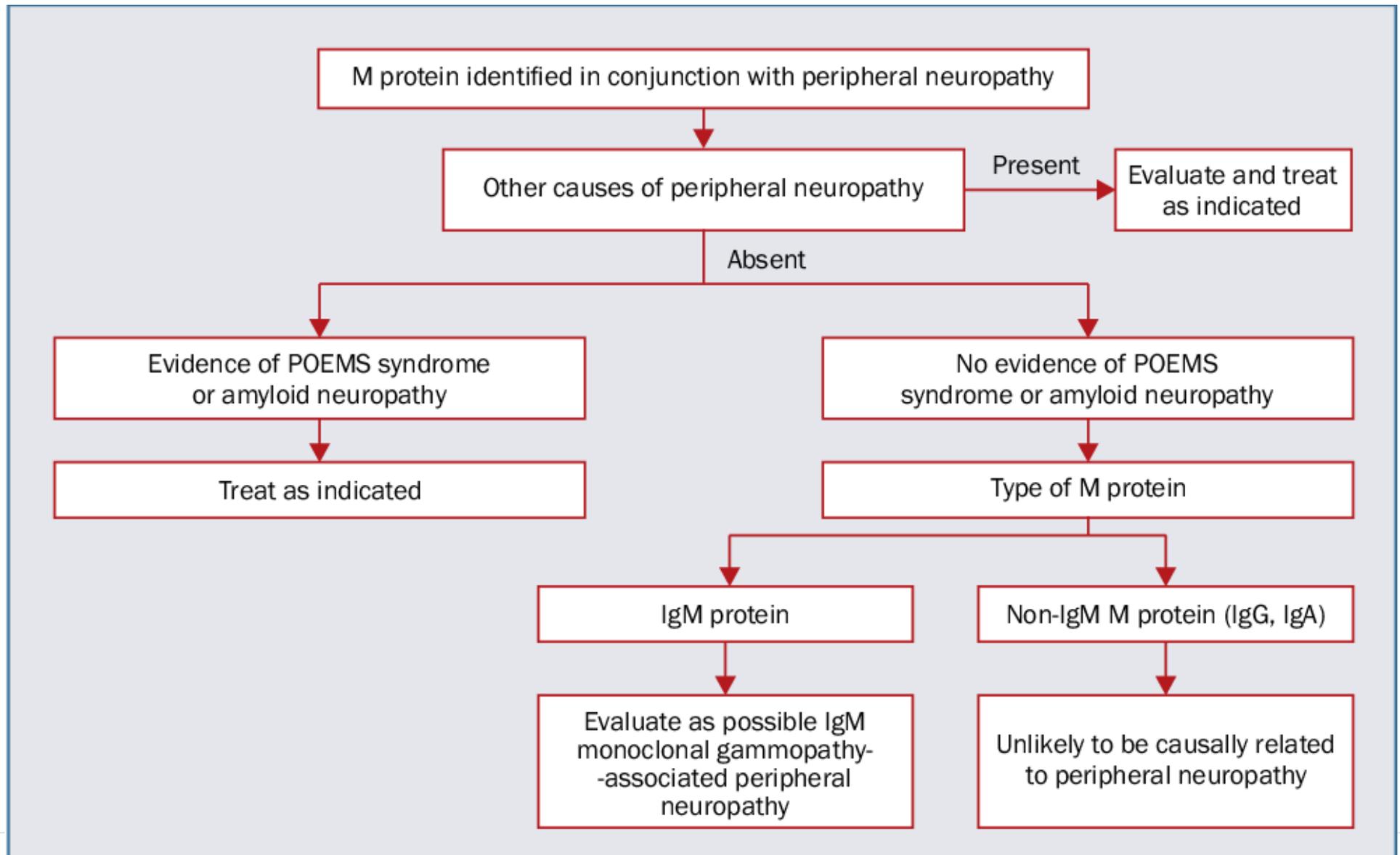
POEMS SYNDROME [polyradiculoneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal plasma cell disorder, and skin changes]

CRYOGLOBULINEMIA



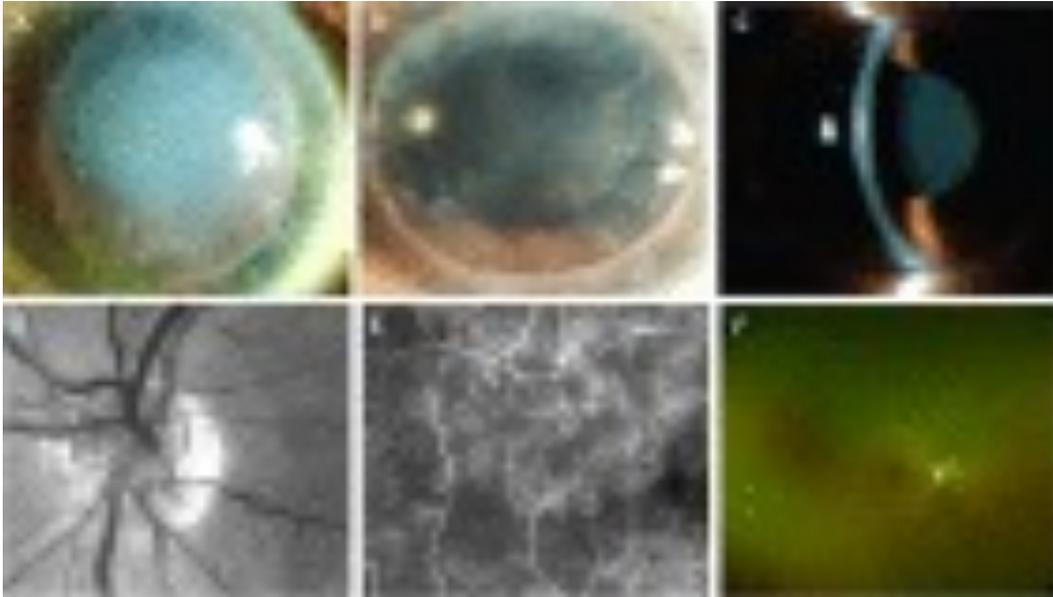
Presentazione clinica
sistemica

MGCS NEUROLOGICHE



OCULAR MANIFESTATIONS OF MGCS

KERATHOPATHY

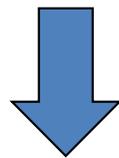


Keratopatia Paraproteinemica:

- Causata da depositi corneali bilaterali
- Prevalentemente IgG-k che causano Opacità e distrofia tissutale
- Perdita graduale dell'acuità visiva.

Acuity impairment with specific corneal lesions OR MACULOPATHY should prompt physicians for the hematological evaluation for MGCS

MACULOPATIA MG-ASSOCIATA



Manifestazione oculare più rara
Maculopatia
Distacco di retina mono-bilaterale
Perdita del visus

MGCS: CRITERI DI TRATTAMENTO

PRESERVARE la FUNZIONALITA' D'ORGANO ed EVITARE LA PROGRESSIONE E LA COMPARSA DI MANIFESTAZIONI SISTEMICHE

- Il trattamento viene deciso in base al clone specifico (b-cell or plasma cell) e all'istopatologia del danno d'organo



IL TRATTAMENTO SI BASA SULLA COMBINAZIONE DI AGENTI CHEMIOTERAPICI NORMALMENTE UTILIZZATI NELLE DISCRASIE PLASMACELLULARI E NELLE MALATTIE LINFOPROLIFERATIVE CRONICHE CON PARTICOLARE ATTENZIONE ALLA COMPROMESSA FUNZIONALITA' D'ORGANO E AD EVENTUALI MANIFESTAZIONI EXTRARENALI



IN PAZIENTI CON CM DETECTABILE NEL SIERO LA RIDUZIONE DELLA PARAPROTEINA PUÒ ESSERE CONSIDERATA UN PARAMETRO DI ATTIVITÀ DI MALATTIA E LA RISPOSTA CORRELA E PRECEDE IL MIGLIOAMENTO DEL DANNO D'ORGANO

Leung N, et al. *Blood*. 2012;120(22):4292-4295.
Hogan JJ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(9):1681-1691
Sayed RH, et al. *Blood*. 2015;126(26):2805-2810

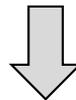
MGCS: CRITERI DI TRATTAMENTO

PRESERVARE la FUNZIONALITA' D'ORGANO ed EVITARE LA PROGRESSIONE E LA COMPARSA DI MANIFESTAZIONI SISTEMICHE

- Il trattamento viene deciso in base al clone specifico (b-cell or plasma cell) e all'istopatologia del danno d'organo



IL TRATTAMENTO SI BASA SULLA COMBINAZIONE DI AGENTI CHEMIOTERAPICI NORMALMENTE UTILIZZATI NELLE DISCRASIE PLASMACELLULARI E NELLE MALATTIE LINFOPROLIFERATIVE CRONICHE CON PARTICOLARE ATTENZIONE ALLA COMPROMESSA FUNZIONALITA' D'ORGANO E AD EVENTUALI MANIFESTAZIONI EXTRARENALI



IN PAZIENTI CON CM DETECTABILE NEL SIERO LA RIDUZIONE DELLA PARAPROTEINA PUÒ ESSERE CONSIDERATA UN PARAMETRO DI ATTIVITÀ DI MALATTIA E LA RISPOSTA PUÒ ESSERE DEFINITA SECONDO I CRITERI IMWG

- DOVE NOTO MECCANISMO PATOGENETICO È POSSIBILE TERAPIA SPECIFICA (ES. TERAPIA ANTIVIRALE, TERAPIA ANTI-IL1, C1 INIBITORE)
- IL TRATTAMENTO PER DIVERSE FORME DI MGCS RIMANE ANEDDOTICO DATA LA LORO RARITÀ

Leung N, et al. *Blood*. 2012;120(22):4292-4295.
Hogan JJ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(9):1681-1691
Sayed RH, et al. *Blood*. 2015;126(26):2805-2810

TAKE HOME MESSAGES

Le GAMMAPATIE MONOCLONAL DI SIGNIFICATO CLINICO sono un gruppo di gammapatie monoclonali non maligne che presentano sintomi di danno d'organo correlati alla CM o allo stesso clone e determinati da meccanismi vari che **NON INCLUDONO TUTTAVIA IL TUMOR BURDEN.**

Anche una piccola CM sierica può determinare un danno d'organo in diverse sindromi cliniche anche severe.
Rene-Cute-SNP-Occhio sono le sedi più colpite

La diagnosi di MGCS richiede l'ESCLUSIONE di una CASUALITÀ DI ASSOCIAZIONE con la Gammapatia monoclonale data l'elevata prevalenza di MGUS specialmente nella popolazione anziana e la rarità delle note forme cliniche di MGCS

Una indagine bioptica per definire la diagnosi è mandatoria nella maggiorparte dei casi

TAKE HOME MESSAGES

In alcuni casi il trattamento appropriato è diretto contro il clone linfoplasmacellulare al fine di eradicarlo.
La terapia si basa su agenti noti e utilizzati in altre patologie ematologiche

La diagnosi e la gestione clinica richiede una stretta interazione interdisciplinare.

Le raccomandazioni di trattamento per alcune di queste forme rimangono aneddotiche per la loro estrema rarità



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

Clinica Ematologica

Direttore Roberto M. Lemoli

Staff medico

Maurizio Miglino
Antonia Cagnetta
Filippo Ballerini
Fabio Guolo
Paola Minetto
Andrea Todiere
Chiara Salvetti

Data manager

Mariagrazia Ciardou
Alessandro Boscarello
Marianna Fava

Myeloma research members

Clinicians

Antonia Cagnetta
Matteo Garibotto
Marco Olivieri
Marco Gallo
Elisabetta Catini
Anna Elisa Laserra

Lab members

Soncini Debora
Pamela Becherini
Claudia Martinuzzi
Francesco Ladisa
Giulia Giorgetti
Isabella Traverso

Scuola di specializzazione in Ematologia
Università di Genova

