Il mieloma multiplo

Data 08 luglio 2012
Categoria ematologia

Una breve rivisitazione sui principali aspetti diagnostici e terapeutici del mieloma multiplo.

Cosa si intende per mieloma multiplo?

Il mieloma multiplo è una malattia ematologica di tipo neoplastico che colpisce le plasmacellule. Il clone neoplastico produce immunoglobuline monoclonali in eccesso (evidenziabili nel protidogramma come "picco monoclonale") e catene leggere di tipo Kappa o Lambda nelle urine (proteine di Bence Jones).

Chi colpisce e quanto è frequente il mieloma multiplo?

La malattia interessa prevalentemente soggetti anziani. L'incidenza annuale stimata è di circa 3-4 casi per 100.000.

Come si manifesta il mieloma multiplo?

I sintomi iniziali possono essere subdoli e fuorvianti e spesso sono la causa di diagnosi ritardate.
Sintomi come affaticamento, dolore osseo, parestesie, perdita di peso sono frequenti e aspecifici e possono essere sottovalutati sia dal medico che dal paziente oppure venire imputati all'invecchiamento o ad una patologia artrosica o depressiva.
In alcuni casi si possono avere infezioni ricorrenti da ipogammaglobulinemia.
Altre volte il mieloma viene scoperto casualmente perchè un controllo ematochimico mostra un picco monoclonale al protidogramma.
Un segno frequente è l'anemia normocromica normocitica (fino al 70% dei casi). Altri segni evidenziabili con gli esami di laboratorio sono l'ipercalcemia, la ridotta funzionalità renale e l'aumento della VES. In alcuni casi l'esame obiettivo può evidenziare epatosplenomegalia e/o linfoadenomegalia.
Complicanze gravi sono le fratture patologiche causate da lesioni litiche (colonna, pelvi, coste), l'insufficienza renale terminale, sintomi da compressione del midollo spinale. Queste complicanze sono più frequenti quando la diagnosi avviene in ritardo. Una diagnosi tardiva comporta anche, spesso, una riduzione della sopravvivenza.

Come si diagnostica il mieloma multiplo?

I criteri per porre diagnosi di mieloma sono riassunti nella tabella sottostante.

1) riscontro di immunoglobulina monoclonale nel siero e di catene leggere nelle urine

2) plasmacellule neoplastiche nel midollo >= 10%

3) almeno uno dei seguenti segni/sintomi: calcemia >= 10,5 mg/dL, creatinina > 2 mg/dL,
emoglobina < 10 mg/dL (oppure < a 2g/dL rispetto ai valori abituali), lesioni osteolitiche, infezioni batteriche ricorrenti

Per la diagnosi di mieloma sintomatico devono essere presenti tutti e tre i criteri contemporaneamente.

Nel caso siano soddisfatti solo i primi due criteri si parla di "smoldering mieloma"

La quantità di proteina monoclonale (paraproteina M) presente nel plasma viene dosata con l'elettroforesi delle proteine mentre la natura monoclonale viene stabilita grazie alla immunofissazione che permette, anche, di determinare con precisione il tipo di immunoglobulina sintetizzata dal clone neoplastico.

Dopo che è stata posta la diagnosi di mieloma viene di solito richiesto un esame radiografico dello scheletro e/o una scintigrafia ossea total body per evidenziare eventuali lesioni litiche.

Cosa si intende per MGUS?

Da non confondere con il mieloma è la MGUS (gammopatia monoclonale di significato indeterminato) che è relativamente frequente dopo i 50 anni; tale frequenza aumenta con l'età ed è più rappresentata negli uomini. Questa condizione ha un rischio di evoluzione verso il mieloma vero e proprio di circa 1-2% all'anno. Nella MGUS la proteina monoclonale nel siero è inferiore a 3 g/dL, nelle urine non deve esserci la proteina monoclonale o solo una modesta quantita' di catene leggere della proteina stessa (Bence Jones < 0,5 g/die) e assenza di lesioni ossee, anemia, ipercalcemia o insufficienza renale. La quantita' di plasmacellule nel midollo osseo deve essere inferiore al 10%.

Qual è la differenza tra MGUS e smoldering mieloma?

Il mieloma asintomatico ("smoldering" nella definizione anglosassone) si può ritenere come uno stadio intermedio tra una MGUS e un mieloma con segni clinici. Il rischio di progressione del mieloma "smoldering" è più elevato rispetto alla MGUS, soprattutto nei primi 5 anni dalla diagnosi, tuttavia va notato che dopo 15 anni circa un paziente su 4 rimane comunque libero da sintomi.
Nella MGUS si raccomanda un follow-up annuale mentre nel mieloma asintomatico si consiglia un approccio "watch and wait" con valutazione clinica ogni 4 mesi e trattamento quando cominciano a comparire i segni di progressione. Si sono ottenuti risultati promettenti con la talidomide in alcuni studi preliminari ma per ora il trattamento non è consigliato al di fuori di specifici trial clinici. Studi futuri con i nuovi farmaci potrebbero portare a cambiamenti di questa strategia con trattamento anche dei casi di mieloma smoldering o di particolari sottotipi di MGUS.

Qual è la terapia del mieloma multiplo?

La gestione terapeutica del mieloma multiplo è di competenza dello specialista oncoematologo.
In passato si usava sostanzialmente il melphalan associato al prednisone.
Attualmente si sono aggiunti altri chemioterapici (ciclofosfamide, doxorubicina e doxorubicina pegilato), di solito in associazione a talidomide, lenalidomide o bortezomib.
Nei pazienti con funzionalità cardiorespiratoria ed epatorenale indenni e con malattia stabile in remissione dopo vari cicli di chemioterapia si può ricorrere al trapianto di cellule staminali periferiche autologhe.
Quando il trapianto non è fattibile il trattamento prevede l'uso dei vari chemioterapici in combinazione al fine di arrivare alla remissione della malattia (scomparsa della paraproteina nel plasma e dei segni di danno d'organo).
In tutti i pazienti vengono usati anche i bifosfonati al fine di ridurre il rischio di fratture osteolitiche. I bifosfonati possono essere usati anche per trattare l'ipercalcemia in associazione al prednisone.
I soggetti con dolori ossei vengono spesso sottoposti a radioterapia palliativa localizzata, mentre le eventuali infezioni ricorrenti possono trovare benerficio dalla infusione endovenosa di immunoglobuline.

Qual è la prognosi del mieloma multiplo?

La prognosi della malattia dipende da vari fattori: massa del tumore, livello della proteinuria di Bence Jones, grado della compromissione renale, età del paziente, etc. Un basso livello di proteine plasmatiche e un elevato livello di beta 2 microglobulina sono segni prognostici sfavorevoli.
La sopravvivenza media a 5 anni, secondo le varie statistiche, è del 35% circa, più elevata nei giovani, più bassa negli anziani.
Nei soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali la sopravvivenza a 5 anni può superare il 50%, mentre quando il trapianto non è fattibile la sopravvivenza media arriva a circa 3 anni.

RenatoRossi

Commento di Luca Puccetti

La MGUS è in realtà una classe eterogenea di condizioni che ha una percentuale media di evoluzione verso un mieloma di circa uno per cento l'anno. Tuttavia ci sono indicatori di maggior rischio di evoluzione verso il mieloma.

Oltre a quelli citati da Renato Rossi si segnalano: una percentuale di plasmacellule clonali superiore al dieci per cento nell'aspirato midollare, l'alterazione del rapporto Kappa/Lambda, la presenza di livelli elevati di catene leggere libere nel siero, ma soprattutto le alterazioni genetiche come la mutazione 4;14 e la 14;16 e la peggiore in assoluto ossia la delezione del cromosoma 17 a causa della perdita funzionale della P53, ben nota proteina oncosoppressiva.

Sono inoltre gravate da grave rischio evolutivo le rare MGUS a IgD o IgE. Da menzionare anche il mieloma non

secernente in cui nel siero non sono rilevabili paraproteine, ma sono rilevabili proteine di Bence Jones nelle urine. Infine dopo l'avvento del bortezomib un 30% di pazienti con mieloma ha possibilità di remissione completa fino a 17 anni (1).

Referenze

Martin Lopez et a. Blood 2001; 118:529.