

Marta Robino¹, Giovanni Grassini², Giacomo Casale², Alberto Grassini³, Giuseppe Ventriglia⁴

¹ ASL AT, Medico Convenzionato per la Continuità Assistenziale, SIMG Asti e EHNV Site Hôpital de la Vallée de Joux, Dipartimento di Medicina, Le Sentier, Svizzera; ² ASL AT, Medico convenzionato per la Medicina Generale, SIMG Asti;

³ Università di Torino, Facoltà di Medicina e Chirurgia, SIMG Asti; ⁴ SIMG, Torino

Ipotesi di gestione attiva da parte del medico di medicina generale in pazienti affetti da MGUS*

Introduzione

Il quadro proteico elettroforetico non è un esame che rientra nella routine di base per la Medicina Generale e neppure per la maggior parte dei settori specialistici (a esclusione forse solo per la nefrologia, l'ematologia e qualche altra realtà di nicchia). Ciononostante molti protocolli di screening polispecialistici prevedono questo accertamento in modo aspecifico e quasi routinario. Non è stato possibile reperire documentazione bibliografica esaustiva e incontrovertibile sul come e quando l'esame debba essere o non essere richiesto. È comunque innegabile che si tratti, a torto o a ragione, di una metodica sovrautilizzata nella medicina ambulatoriale italiana da cui deriva una slatentizzazione di casi di gammopatie monoclonali con conseguente necessità di gestione del "problema".

Le gammopatie monoclonali di significato indeterminato (MGUS) rappresentano un gruppo di disordini ematologici caratterizzati dalla proliferazione di plasmacellule che producono immunoglobuline monoclonali. Secondo i criteri diagnostici dell'International Myeloma Working Group (IMWG) esse sono caratterizzate dalla simultanea presenza di:

- componente monoclonale (CM) < 3 g/dL;
- plasmocitosi midollare clonale < 10%;
- assenza di danni d'organo (ipercalcemia, insufficienza renale, anemia, lesioni osteolitiche) ¹.

La MGUS rappresenta oltre il 60% delle gammopatie monoclonali ², con una incidenza stimata dall'1 al 3% nella popolazione generale di età superiore ai 50 anni e fino al 5% nei soggetti di età superiore ai 70 anni ³. Dal punto di vista clinico il paziente è asintomatico, la diagnosi è quasi sempre occasionale nel corso di esami ematochimici non legati a un'emopatia maligna. L'incidenza di MGUS è in aumento, in ragione sia dell'invecchiamento sia dell'aumento della sorveglianza della popolazione (elettroforesi delle proteine sieriche ⁴).

La principale complicanza di una MGUS è rappresentata dal rischio di evoluzione (stimato in circa 1% annuo) in mieloma multiplo (soprattutto isotipi IgG, IgA e catene leggere) o in altra patologia linfoproliferativa a fenotipo B (soprattutto isotipi IgM) ⁵.

Evidenze di letteratura suggeriscono che sia possibile stratificare le MGUS in base al loro

rischio di evoluzione del rapporto kappa/lambda sierico (Tab. I).

La gestione dei pazienti affetti da MGUS prevede un follow-up clinico-laboratoristico periodico. Dal momento che si tratta di un disordine pre-clinico non vi è indicazione a un trattamento specifico.

Obiettivi

L'incidenza in aumento di MGUS e la linearità del follow-up clinico laboratoristico ci hanno indotto a proporre la valorizzazione del MMG per il monitoraggio dei pazienti già noti ed, eventualmente, delle nuove diagnosi occasionali. Questo studio si pone l'obiettivo di valutare l'efficacia e l'applicabilità di un modello di gestione attiva da parte del MMG, preventivamente concordato e approvato dall'oncoematologo, dei pazienti affetti da MGUS sul territorio di Asti e provincia.

TABELLA I.

Stratificazione del rischio di evoluzione della MGUS in mieloma multiplo.

Rischio	Entità della CM	Sottotipo IG	Rapporto k/lambda sierico
Basso	< 1,5 mg/dl	IgG	Normale (0,26-1,65)
Basso/intermedio	Uno qualsiasi dei tre fattori alterati		
Intermedio/alto	Due qualsiasi dei tre fattori alterati		
Alto	Tutti e tre i fattori alterati		

* Questo progetto è stato presentato come Poster al 32° Congresso Nazionale SIMG 2015 e ha vinto il 3° premio.

TABELLA II.*Indagini di laboratorio per completamento diagnostico.*

Indagine	Scopo
Immunofissazione su siero e su urine	Conferma e tipizzazione della CM sierica e urinaria
Elettroforesi delle sieroproteine	Quantificazione della CM sierica
Emocromo	Valutazione di eventuali citopenie
Proteinuria totale, esame urine	Valutazione della funzionalità renale Distinzione fra danno glomerulare vs tubulare
Dosaggio IgG, IgA, IgM	Valutazione eventuale soppressione di IG sieriche normali
Calcemia	Valutazione del danno osseo
Creatinina	Valutazione della funzionalità renale
AST, ALT, GGT, fosfatasi alcalina, bilirubina	Valutazione della funzionalità epatica
VES, PCR, Ferritina	Valutazione dello stato infiammatorio

Le finalità del progetto sono:

- rafforzare la compliance dei pazienti e il rapporto fiduciario grazie all'alleanza terapeutica con il proprio MMG;
- identificare in tempi corretti eventuali segni di progressione di malattia;
- migliorare il rapporto costi/benefici, decongestionando gli ambulatori specialistici con un conseguente risparmio per il Sistema Sanitario Nazionale, che può liberare risorse da dedicare a patologie oncoematologiche conclamate.

Materiali e metodi

Aderiscono allo studio MMG di Asti e Provincia a cui sono forniti preliminarmente:

- materiale informativo;
- un corso di formazione;
- una griglia di comportamento con parametri di riferimento concordati con l'oncoematologo;
- una scheda di raccolta dati per ciascun paziente.

Sono arruolabili per lo studio:

- pazienti con MGUS nota e prima valutazione oncoematologica già effettuata;
- pazienti con nuova diagnosi occasionale di MGUS in seguito al riscontro di CM a esami ematochimici eseguiti per altre ragioni cliniche. In questo caso il MMG sottoporrà il paziente agli esami di

screening di I livello (Tab. II). In base agli esiti il MMG inserirà il nuovo paziente in una delle 4 classi di rischio precedentemente elencate (Tab. I) definendo il tipo e periodismo di follow-up (Fig. 1):

- basso rischio: primo follow-up a sei mesi, successivamente con cadenza annuale;
- altra categoria di rischio (rischio basso/intermedio, rischio intermedio/alto, rischio alto): inviare in visita ematologica per approfondimenti e valutazione.

Protocollo

Ciascuno dei MMG partecipanti seleziona tra i suoi assistiti quelli con una diagnosi di MGUS già nota e le eventuali nuove diagnosi nel periodo di studio.

I pazienti vengono inseriti in un database dedicato, che tiene traccia dell'anagrafica e della cronologia degli esami di laboratorio. In un primo tempo e con periodismo annuale l'infermiera di studio si preoccupa di gestire le tempistiche:

- contattare il paziente e convocarlo per la valutazione clinica;
- preparare l'impegnativa con gli esami in protocollo (emocromo, elettroforesi serica, creatinina, calcemia ed esame urine) da sottoporre al medico e consegnare in occasione della valutazione in studio;

- valutare e registrare i parametri vitali di base (peso, condizioni generali, presenza di sintomi e/o segni a rischio);
- in seguito contattare il paziente per verificare l'esecuzione degli esami
- aggiornare il database inserendo gli esiti, sottoponendoli al MMG che, in base alla stabilità o meno del quadro clinico – laboratoristico, valuta: 1) se mantenere il paziente in uno status di "watchful waiting" riprogrammando il controllo successivo oppure 2) programmare accertamenti di approfondimento (dosaggio della proteinuria delle 24 ore e ricerca della proteinuria di Bence Jones) e, se alterati, predisporre interventi di sorveglianza in tempi più brevi o 3) inviare il paziente a rivalutazione specialistica (Fig. 1).

Il programma prevede un periodo di sorveglianza triennale con valutazione annuale dei risultati ottenuti al fine di validare la procedura per esportarla alla Medicina Generale in un progetto a tipo di Gestione Integrata.

Risultati preliminari

Attualmente risulta già arruolato un primo campione di 58 pazienti precedentemente seguiti in ambito specialistico, in follow-up da circa 11 mesi da parte di un piccolo numero di MMG aderenti al progetto.

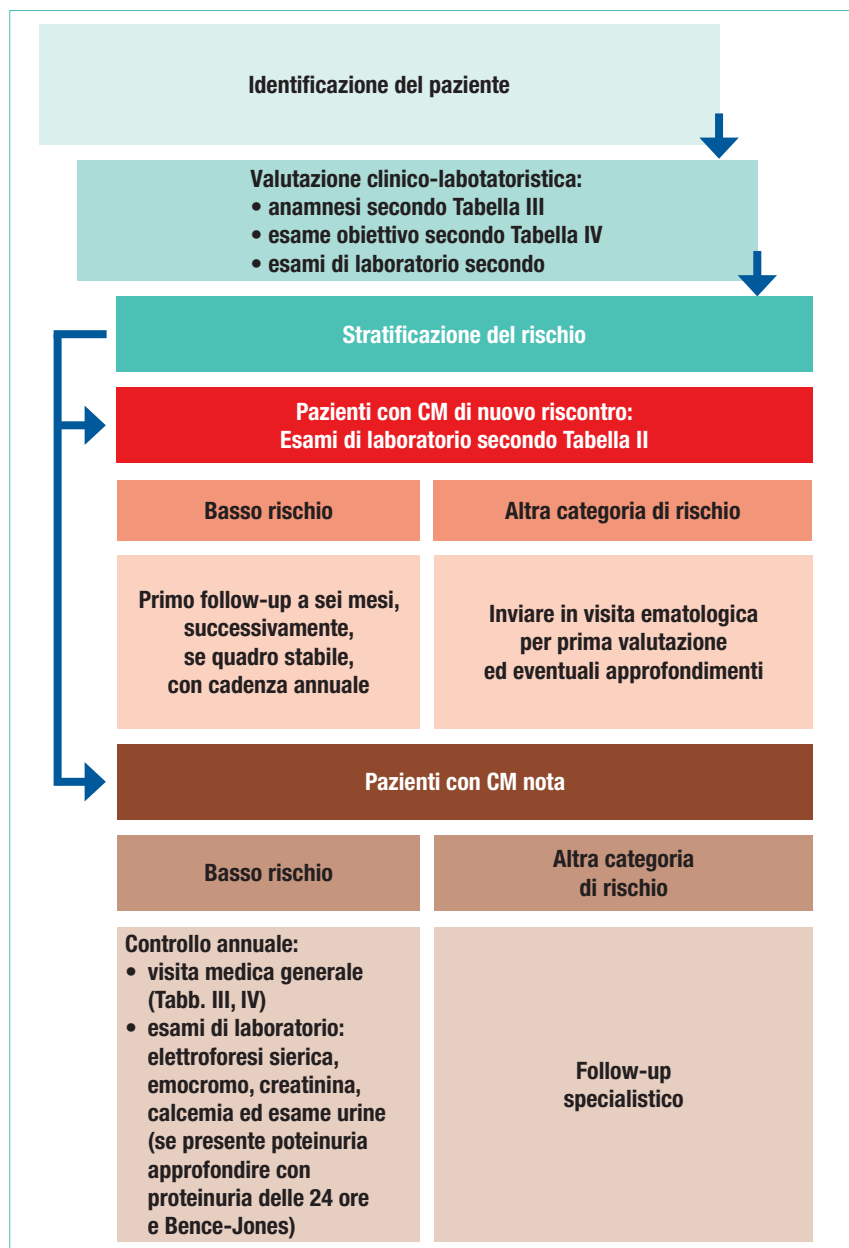
Si segnala che 6 pazienti a cui è stato proposto di entrare nel protocollo di gestione pro-attiva hanno rifiutato, preferendo proseguire il follow-up con lo specialista.

Il campione è ancora insufficiente ma un primo questionario per valutare la soddisfazione è stato somministrato e ha mostrato i seguenti risultati:

- il 27% dei pazienti si è dichiarato disorientato (e ha chiesto di poterne discutere anche con l'ematologo di riferimento), ma ha accettato il follow-up pro-attivo da parte del MMG;
- il 18% ha aderito alla proposta ma alla domanda sulla motivazione della scelta non ha voluto dichiarare se preferiva essere seguito dall'ematologo oppure dal MMG;
- il 45% dei pazienti, per lo più la fascia di persone più anziane e per vari motivi più disponibili alla collaborazione con

FIGURA 1.

Flow-chart per la gestione attiva della MGUS da parte del MMG.



il proprio MMG, si è dichiarato soddisfatto per la proposta [questo tipo di gestione permette al paziente un risparmio in tempo e denaro, riduce i trasferimenti (gli ambulatori specialistici della nostra ASL sono presso l'Ospedale che ha una ubicazione discretamente periferica)];

- il 10% dei pazienti ha rifiutato di rispon-

dere al questionario o non lo ha ancora riconsegnato.

Bibliografia

- ¹ Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al.; International Myeloma Working Group. *Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for*

TABELLA III.

Valutazione anamnestica del paziente affetto da MGUS.

Valutazione anamnestica
Dolore osseo
Diatesi infettiva
Fratture recenti
Ipotensione ortostatica
Perdita di peso inspiegabile
Astenia
Alterazioni dell'alvo
Sintomi di iperviscosità

TABELLA IV.

Elementi clinici da ricercare nel paziente affetto da MGUS.

Valutazione clinica
Linfoadenopatie
Epatomegalia
Splenomegalia
Neuropatia periferica
Segni di amiloidosi: • macroglossia • porpora periorbitaria • edemi declivi

progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia 2010;24:1121-7.

- ² Ong F, Hermans J, Noordijk EM, et al. *A population-based registry on paraproteinaemia in The Netherlands. Comprehensive Cancer Centre West, Leiden, The Netherlands. Br J Haematol 1997;99:914-20.*
- ³ Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. *Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 2006;354:1362-9.*
- ⁴ Fouquet G, Amouzou K, Renaud L, et al. *Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée ne nécessitent pas systématiquement un recours à une consultation spécialisée. La Revue de Médecine Interne 2015;36:444-9.*
- ⁵ Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. *Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. Mayo Clin Proc 2004;79:859-66.*