

Giuseppe Taino¹, Concetta Buonocore^{1,2}, Andrea Stanga³, Marcello Imbriani^{1,2}

Gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS) e radiazioni ionizzanti

¹ IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia

² Università degli Studi di Pavia, IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia

³ AIRM (Associazione Italiana Radioprotezione Medica), Roma

RIASSUNTO. Il termine gammopatia monoclonale indica una condizione clinica caratterizzata dalla presenza nel siero e/o nelle urine di immunoglobuline clonali, cioè di immunoglobuline omogenee, strutturalmente identiche sia come catena pesante che come catena leggera, prodotte da un clone di cellule B (1). La prevalenza di MGUS è bassa nei soggetti giovani (meno del 2% dei pazienti con MGUS hanno un'età inferiore a 40 anni, mentre nella popolazione ultracinquantenne è relativamente elevata (3,2%) ed aumenta considerevolmente con l'età. Sebbene storicamente considerata una condizione benigna, i pazienti affetti da MGUS hanno un rischio nel tempo di sviluppare mieloma multiplo. La MGUS può pertanto essere inquadrata come uno stadio preneoplastico della plasmacellula che precede il possibile sviluppo di un mieloma multiplo. In una limitata percentuale di casi può essere considerata, su base probabilistica, lo stadio premaligno asintomatico che precede il mieloma multiplo (MM). Alcuni studi hanno valutato la prevalenza della MGUS in soggetti esposti professionalmente a pesticidi. Altri numerosi studi condotti sui sopravvissuti ai bombardamenti atomici di Hiroshima e Nagasaki hanno evidenziato una possibile associazione con l'esposizione a radiazioni ionizzanti (RI). Il ricorso routinario a test di laboratorio per soggetti esposti ai fattori di rischio studiati appare in linea generale indicato a partire dai 50 anni di età del lavoratore. Il riscontro di una MGUS in assenza di ulteriori alterazioni laboratoristiche rappresenta la situazione di più frequente riscontro e non necessita di ulteriori provvedimenti, se non quelli di prevedere controlli anche ematochimici con periodicità almeno biennale. In questa situazione non appaiono giustificate restrizioni all'attività lavorativa con rischio espositivo a RI o pesticidi. In caso di concomitante presenza di alterazioni che possono essere indicative o suggestive di un aumentato rischio di evoluzione in senso neoplastico, è raccomandata una periodicità ravvicinata – ogni 3-6 mesi – dei controlli ematologici. In questi casi appare giustificato un allontanamento da attività comportanti esposizione a radiazioni ionizzanti per un periodo di tempo che andrà valutato sulla base dell'evoluzione del quadro e dall'andamento degli esami di laboratorio nel periodo di monitoraggio.

Parole chiave: gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS), pesticidi, radiazioni ionizzanti, idoneità al lavoro.

ABSTRACT. The term monoclonal gammopathy refers to a clinical condition characterized by the presence in serum and/or urine of clonal immunoglobulins, i.e. homogeneous immunoglobulins, structurally identical both as a heavy chain and as a light chain, produced by a B cell clone (1). The prevalence of MGUS is low in young subjects (less than 2%

Introduzione

Il termine gammopatia monoclonale indica una condizione clinica caratterizzata dalla presenza nel siero e/o nelle urine di immunoglobuline clonali, cioè di immunoglobuline omogenee, strutturalmente identiche sia come catena pesante che come catena leggera, prodotte da un clone di cellule B (1).

Le immunoglobuline, sono costituite da catene leggere e da catene pesanti: in relazione alle due varianti delle regioni costanti delle catene leggere (κ o λ), possono essere di 2 tipi; in base alle cinque varianti principali delle regioni costanti delle loro catene pesanti (γ , α , μ , δ ed ϵ), vengono suddivise in 5 classi, denominate rispettivamente IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Le immunoglobuline più rappresentate sono le IgG seguite dalle IgA e dalle IgM. Le IgD e le IgE sono presenti nel plasma in quantità esigue. Le IgG, IgD ed IgE esistono come monomeri; le IgM sono pentameriche, ossia costituite da 5 immunoglobuline tra loro connesse a livello del Fc (frammento cristallizzabile) mediante una catena polipeptidica aggiuntiva (pezzo giunzionale J); le IgA, sintetizzate preferenzialmente a livello degli epitelii di rivestimento ed impiegate nella prima linea difensiva verso un gran numero di infezioni, possono essere monometriche, ma più frequentemente formano dimeri, talora trimeri, tetrametri e pentameri (1,2).

Le concentrazioni normali delle differenti classe isotipiche di immunoglobuline sono:

- IgG: 6,5-15 g/L;
- IgA: 0,6-4 g/L;
- IgM: 0,5-3,2 g/L;
- IgD e IgE (in quantità esigue).

Ogni plasmacellula produce un'immunoglobulina di un solo idiotipo (specificità anticorpale), di una sola classe di immunoglobulina (G, A, M) e con un solo tipo di catena leggera (k o λ). La presenza di una gammopatia monoclonale viene di norma evidenziata dall'analisi della frazioni proteiche del sangue mediante l'elettroforesi sieroproteica: il tracciato elettroforetico mostra in corrispondenza della frazione gamma (dove si concentrano tutte le immunoglobuline) la presenza di un picco omogeneo alto e stretto che si definisce comunemente picco monoclonale o componente monoclonale. Questo reperto di laboratorio differisce da quanto avviene fisiologicamente, in quanto

of patients with MGUS are less than 40 years of age, while in the population aged over 50 years it is relatively high (3.2%) and increases considerably with age. Although historically considered to be a benign condition, patients with MGUS are at risk to develop multiple myeloma over time. Therefore, MGUS may be framed as a preneoplastic stage of the plasma cell that precedes the possible development of a multiple myeloma. In a limited percentage of cases, it can be considered the asymptomatic pre-malignant stage preceding multiple myeloma (MM) on a probabilistic basis. Few studies have assessed the prevalence of MGUS in people occupationally exposed to pesticides. Several other studies on atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki have revealed a possible association with exposure to ionizing radiation (IR). Routine laboratory tests performed on the subjects exposed to the risk factors studied appear to be indicated for workers from the age of 50 years. The finding of a GMUS in the absence of further laboratory alterations is the most frequent finding and does not require further action, if it is not to plan include blood chemistry tests at least every two years. In this situation, no restrictions appear to be justified on the work activity involving the risk of exposure to IR or pesticides. In case of concurrent presence of alterations that may be indicative or suggestive of an increased risk of evolution in a neoplastic way a close periodicity – every 3-6 months – of haematological checks is recommended. In such cases, it appears justified to move away from activities involving exposure to ionizing radiation for a period of time which should be evaluated on the basis of the evolution of the picture and the progress of laboratory tests during the monitoring period.

Key words: monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), pesticides, ionizing radiation, aptitude for work.

normalmente la frazione elettroforetica gamma (comprendente le gammaglobuline o immunoglobuline) è costituita da immunoglobuline eterogenee per classe e tipo (immunoglobuline policlonali), che si distribuiscono nel tracciato elettroforetico in una zona a base larga (sotto forma di una gobba arrotondata e non di un picco). Nelle gammopatie monoclonali nel midollo osseo si accumulano plasmacellule tutte identiche (un'unica plasmacellula madre andata incontro ad un processo di proliferazione); tutte le plasmacellule del clone producono la stessa immunoglobulina, con la stessa struttura chimica. Il clone proliferante produce e/o secerne una catena immunoglobulinica più o meno completa costituita da una sola classe, sottoclasse, tipo ed idiotipo: questa si accumula nel siero e

dà origine alla componente monoclonale. La proliferazione clonale di elementi B linfocitari più o meno maturi ed in grado di sintetizzare e di secerne immunoglobuline e loro frammenti (catena pesante e leggera) costituisce l'elemento comune che caratterizza le malattie linfoproliferative e plasmacellulari (2).

Le immunoglobuline monoclonali assumono nel tracciato elettroforetico un profilo diverso da quelle policlonali. Quasi tutte si posizionano in regione γ , ma le Ig monoclonali hanno un profilo a picco alto e stretto in quanto la loro identità strutturale le fa migrare con la medesima velocità elettroforetica. Le immunoglobuline policlonali, invece, essendo strutturalmente eterogenee, hanno un profilo a gobba con base larga.

Una gammopatia monoclonale può essere talvolta riscontrata in varie situazioni cliniche non riconducibili a patologie di natura oncoematologica, sebbene sia riscontrabile più frequentemente in corso di malattie caratterizzate da una proliferazione clonale di plasmacellule e cellule linfatiche, cioè delle cellule del midollo osseo e del sistema linfatico deputate alla produzione di immunoglobuline. La trasformazione tumorale di una plasmacellula o di una cellula linfatica produttrice di immunoglobuline provoca la proliferazione e l'accumulo di un solo clone di tali cellule e la conseguente comparsa nel siero di una immunoglobulina omogenea (componente monoclonale), riscontrabile nel siero in concentrazioni variabili e che rappresentano l'effetto della loro abnorme attività. Nell'individuo normale la sintesi di catene pesanti e leggere avviene in modo ordinato e nelle quantità opportune. La cellula assembla catene pesanti e leggere a formare l'intera molecola immunoglobulinica e non vi sono residui apprezzabili. In alcune patologie delle plasmacellule come il mieloma, invece, la sintesi di catene leggere può essere superiore rispetto a quella di catene pesanti. In tal caso grandi quantità di catene leggere libere si accumulano nel plasma. Inoltre, essendo le catene leggere molecole molto piccole, a differenza di quanto avviene per le immunoglobuline complete, in presenza di un glomerulo integro, vengono ultrafiltrate, passano il filtro renale e vengono eliminate nelle urine dove possono essere ritrovate anche in grande quantità (si misurano in mg/litro). Le catene leggere libere urinarie costituiscono la cosiddetta proteinuria di Bence-Jones.

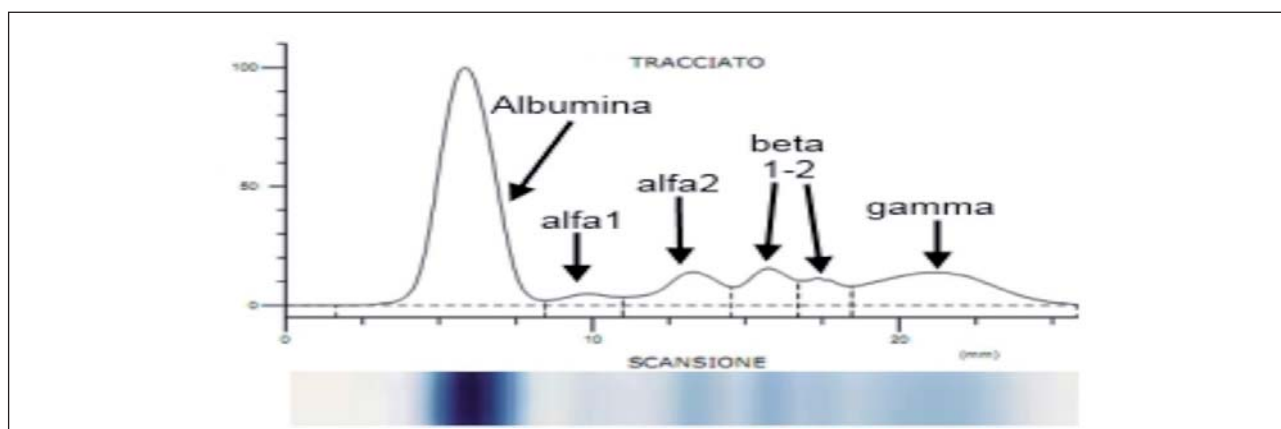


Figura 1. Esempio di tracciato elettroforetico normale

Definizione e prevalenza

La gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS) identifica un quadro clinicamente asintomatico e laboratoristicamente caratterizzato da una modesta componente monoclonale (CM). In una limitata percentuale di casi può essere considerata, su base probabilistica, lo stadio premaligno asintomatico che precede il mieloma multiplo (MM) o altra gammopatia, conseguente ad un disordine proliferativo delle plasmacellule (1,2).

I dati ad oggi disponibili segnalano come la prevalenza di MGUS nella popolazione generale tenda ad aumentare con l'età, passando da circa il 2% per i soggetti sotto i 50 anni, al 3-4% della popolazione di età superiore ai 50 anni, raggiungendo l'8% circa dopo i 70 anni di età (3,4,5). I dati di letteratura mostrano inoltre differenze in relazione alla razza ed al sesso (3.7% nei maschi, 2.9% nelle femmine di razza bianca; 2.8% nei maschi e 1.6% nelle femmine giapponesi) con valori significativamente più elevati nei soggetti di razza nera (5.9-8.4%) (6).

È una condizione caratterizzata dalla presenza di una componente monoclonale costituita da un solo tipo di immunoglobulina (molto raramente può essere presente una doppia componente monoclonale): IgG κ , IgG λ , IgM κ , IgM λ , IgA κ , IgA λ , k, λ . Perché la MGUS possa essere definita tale, è necessario siano assenti: ipercalcemia, danno renale, anemia e lesioni d'organo. Nella MGUS gli indicatori di laboratorio di danno (CRAB) sono sempre nella norma.

Diagnostica e criteri di monitoraggio

Gli esami di laboratorio da utilizzare per l'identificazione dei soggetti con sospetta displasia plasmacellulare sono:

- Elettroforesi delle proteine sieriche (per evidenziare e quantificare la CM)
- Identificazione della CM mediante immunofissazione
- Dosaggio delle catene leggere libere su siero
- Ricerca di proteina di Bence-Jones nelle urine (poco sensibile).

Come raccomandato nelle Linee guida di riferimento, che sono indirizzate ai medici di base e contengono i criteri e le procedure per la diagnosi e la gestione dei pazienti con MGUS, nessuno dei test di laboratorio può essere impiegato da solo. Inoltre, tutti i test diagnostici devono essere eseguiti sullo stesso campione di siero. L'1% per anno dei casi di MGUS evolvono in MM. Lo stadio intermedio tra MGUS e Mieloma è il Mieloma smoldering o asintomatico (SMM) il cui rischio di progressione in MM nei primi 5 anni è di circa il 10% anno. Mancano tuttavia dati concordanti sul modello prognostico. Le MGUS-IgM possono evolvere in Macroglubulinemia di Waldstrom (molto raramente in Mieloma multiplo) (7).

La diagnosi di SMM si basa su:

- negatività per gli indicatori di laboratorio di danno (CRAB)
- CM 15-30 g/L
- > 10% Plasmacellule midollari.

Per la diagnosi di certezza di evoluzione in Mieloma Multiplo deve essere eseguita la biopsia midollare per determinare la morfologia, la percentuale e il fenotipo delle plasmacellule (8).

La frequenza dei controlli successivi consigliati per la conferma di MGUS è dopo 6 mesi dal primo riscontro. Gli esami da effettuare sono:

- Elettroforesi delle proteine del siero
- Dosaggio delle catene leggere libere su siero
- Proteina di Bence-Jones
- Emocromo
- Calcemia
- Creatinina
- Dosaggio di Ig
- Crioglobuline (se CM è una IgM).

Se la CM è rappresentata da IgG, le concentrazioni delle catene leggere e il loro rapporto k/e i valori dei test CRAB sono nei limiti di riferimento, non è necessario ricontrollare prima dei 2 anni.

Se la CM identificata è rappresentata da IgM o IgA, o IgG con concentrazione >15g/L, o il rapporto k/ λ è <0.26 per eccesso di catene λ , o >1.65 per eccesso di catene k, o i valori di CRAB non sono entro i limiti di riferimento è raccomandato il controllo a 3 mesi e la visita ematologica.

Inoltre, ogniqualvolta esista il sospetto di una discrasia delle plasmacellule è fortemente raccomandato eseguire tutti i test sopraelencati, indicando nella richiesta il sospetto diagnostico. Si ricorda e si sottolinea che la MGUS è uno stato premaligno con assenza di danno d'organo. Pertanto in presenza di danno osseo significa che la MGUS è evoluta in mieloma multiplo.

Il rischio di evoluzione della MGUS in MM dipende da (9):

1. concentrazione della CM
2. tipo di immunoglobulina
3. rapporto catene leggere libere nel siero k/ λ
4. plasmocitosi nel midollo
5. proporzione di plasmacellule fenotipicamente monoclonale
6. immunoparesi.

MGUS e fattori occupazionali di rischio

In uno studio italiano (10) condotto retrospettivamente su 285 casi di MGUS (173 maschi e 112 femmine; range di età 40-89 anni), gli autori hanno evidenziato, seppur nella esigua numerosità dei soggetti suddivisi per categoria di rischio, un'associazione statisticamente significativa con i "settori" dell'industria e dell'agricoltura, con l'esposizione ad asbesto, a pesticidi e fertilizzanti, ad oli minerali, a vernici e prodotti assimilati e con l'esposizione a radiazioni ionizzanti. In questa esperienza gli autori hanno segnalato come tali associazioni fossero già state evidenziate in passato sia nel mieloma multiplo, sia in altre patologie linfoproliferative, ipotizzando nella protratta stimolazione "antigenica" indotta da alcuni di questi agenti una possibile spiegazione del meccanismo eziopatogenetico (11). Tale esperienza, tuttavia, presenta chiari limiti nella classificazione dei potenziali fattori rischio che

appaiono talvolta scarsamente caratterizzati (vedi il generico settore “industria”), ridondanti (agricoltura vs esposizione a pesticidi e fertilizzanti) e/o indicati senza che vi sia una chiara identificazione dei principali determinati del rischio quale livello di esposizione, durata, latenza etc. Anche la ricostruzione del possibile meccanismo eziopatogenetico appare vago e non immediatamente mutuabile a molti dei fattori di rischio considerati.

Numerosi sono invece gli studi sull’argomento condotti sui sopravvissuti ai bombardamenti atomici di Hiroshima e Nagasaki. In uno studio condotto nel 2003 (12) su oltre 6.000 soggetti, gli autori hanno evidenziato una associazione ai limiti della significatività statistica ($P=0.05$) con l’esposizione in generale a radiazioni ionizzanti, ma non con la dose espositiva cumulativa ($P=0.91$).

In questo studio si segnala l’importante sforzo nella stratificazione dei dati effettuata, tra le altre, per sesso, città (Hiroshima vs Nagasaki), età all’esposizione, età alla diagnosi nonché per tipo di esposizione (raggi gamma e neutroni) e livello di dose (in Gray). Anche in questa esperienza, come altre di seguito illustrate, il rischio di sviluppare MGUS tende a crescere con l’età. Rilevante appare anche la mortalità per mieloma multiplo (MM) che in questa esperienza appare 156 volte superiore a quella osservata nella popolazione di controllo. Nello studio condotto da Iwanaga nel 2008, gli autori hanno valutato la correlazione tra l’esposizione a radiazioni ionizzanti e l’insorgenza di MGUS. Sebbene l’associazione sia incerta, le persone esposte in più giovane età hanno mostrato un rischio più elevato di sviluppare MGUS se esposte a dosi maggiori mentre non è stata riscontrata una chiara associazione tra esposizione a radiazioni ionizzanti e progressione maligna dal MGUS al mieloma multiplo.

Più di recente alcuni autori hanno valutato la prevalenza della patologia (MGUS) su oltre 50.000 sopravvissuti evidenziandone un incremento statisticamente significativo in relazione al sesso (maggiore nei maschi rispetto alle femmine), alla distanza dall’ipocentro (maggiore entro 1,5 km rispetto a distanze superiori), alla età all’esposizione (minore a 20 anni) e in relazione al livello espositivo (negli esposti a dosi maggiori a 0.1 Gy), dato quest’ultimo in controtendenza rispetto a quanto evidenziato in precedenti esperienze in cui non era stata osservata alcuna correlazione con l’intensità dell’esposizione (13,14).

Rispetto all’evoluzione della patologia in MM, tutti i casi sono risultati a partenza da gammopatie del tipo IgG o IgA con una latenza mediana di 5.3 anni senza alcuna associazione con il livello espositivo, dato quest’ultimo in linea con quello già evidenziato da altri autori. L’esperienza condotta ha inoltre confermato la prevalenza inferiore della MGUS nella popolazione giapponese rispetto a quella osservata in altre popolazioni dove i dati di letteratura indicano prevalenza nella popolazione generale di circa il 2% prima dei 50 anni di età e del 3% sopra i 70 anni (3,6,15). Da alcuni autori è stato infine ipotizzato un possibile legame tra l’insorgenza di MGUS e abitudine tabagica (16).

La neuropatia periferica è un’associazione rara con la MGUS (17). Le neuropatie con immunoglobuline M

(IgM)-MGUS, le più frequenti, sono polineuropatie a predominanza sensitiva, propriocettive e con tremore, demielinizzanti per attività *antimyelin associated glycoprotein* (MAG) (60%), a volte antiglicolipidi (*chronic ataxiante neuropathy with ophthalmoplegia, M-protein and antidiasialosyl antibodies* [CANOMAD]) (18). Le IgG-IgA/MGUS si esprimono sotto forma di una polineuropatia assonale a predominanza sensitiva e, più raramente, sotto forma di una poliradicoloneurite.

La MGUS è stata anche associata ad un incrementato rischio di trombosi arteriosa e venosa. Uno studio di coorte multicentrico retrospettivo su 1491 pazienti affetti da MGUS ha evidenziato che circa il 3% dei pazienti affetti da MGUS aveva ricevuto tale diagnosi dopo un evento trombotico (19).

Sorveglianza sanitaria

In considerazione dell’invecchiamento della popolazione lavorativa italiana e degli altri Paesi industrializzati, tale condizione patologica anche se asintomatica e spesso misconosciuta, pone al medico competente/autorizzato, in presenza di diagnosi, la necessità di una gestione complessa e spesso difficile.

Dalla metà degli anni novanta ad oggi è stato condotto un numero limitato di studi volti a valutare la possibile correlazione fra la MGUS e l’esposizione ad agenti e/o sostanze impiegati in ambito occupazionale, nonché con attività lavorative svolte in particolari settori produttivi. Inoltre, la letteratura scientifica disponibile sull’argomento, non offre un significativo contributo operativo nella gestione dell’idoneità lavorativa nel paziente affetto da MGUS.

Sulla base dei dati di letteratura disponibili e di quanto dettagliato nelle Linee guida sull’argomento, si ritiene possano essere proposti i seguenti criteri nella formulazione del giudizio di idoneità. Nei soggetti che svolgono attività lavorative a rischio, con età superiore a 50 anni, potrebbe essere utile inserire l’elettroforesi sieroproteica come test di screening. Nei soggetti affetti da MGUS, dovrà invece essere monitorata la potenziale evoluzione in senso maligno (mieloma multiplo).

Il primo fattore da considerare nel programmare la sorveglianza sanitaria dei soggetti portatori di MGUS è rappresentato dal tipo di MGUS e dalla sua caratterizzazione ai fini evolutivi e prognostici. Particolare attenzione deve essere rivolta a:

- presenza di componente monoclonale (CM) IgM, IgA e IgG con concentrazione superiore a 15 g/l
- rapporto k/λ Y inferiore a 0.26 per eccesso di catene lambda o maggiore di 1.65 per eccesso di catene k
- valori di CRAB fuori dai range di riferimento.

In tutte queste condizioni è opportuno un approfondimento onco-ematologico e il controllo periodico dovrebbe essere previsto ogni 3-6 mesi, mentre lo svolgimento di attività lavorative con rischio espositivo a radiazioni ionizzanti e pesticidi non deve essere consentito per tutto il tempo necessario per il completamento degli approfondimenti richiesti. Nelle altre situazioni (IgG, catene leggere

e rapporto K/lambda e esami CRAB nei limiti di riferimento) sono indicati controlli ogni 2 anni e l'attività di lavoro con rischio da radiazioni ionizzanti non rappresenta una controindicazione assoluta. Il secondo fattore da considerare è la valutazione della eventuale copresenza di neuropatie e di condizioni trombofiliche attraverso specifici approfondimenti.

Conclusioni

Le MGUS rappresentano un riscontro non infrequente nell'attività del medico autorizzato/competente, anche in conseguenza del progressivo invecchiamento della popolazione in età lavorativa. La prevalenza di tale condizione, infatti, aumenta progressivamente con l'età fino a diventare reperibile nel 3-4% della popolazione sopra i 50 anni, con una maggior frequenza nei soggetti di sesso maschile e di razza nera. Le MGUS possono tuttavia avere rilevanti ricadute di tipo clinico in quanto, circa l'1%/anno dei casi può evolvere in MM, percentuale che sale al 10%/anno per i casi intermedi, cosiddetti di mieloma smoldering (SMM). La letteratura che ha approfondito i possibili fattori di rischio occupazionali appare a tutt'oggi esigua, forse anche per l'evoluzione prevalentemente benigna di tale condizione.

Tra i fattori più frequentemente considerati troviamo l'esposizione a radiazioni ionizzanti, ottenuta da ampie casistiche dei sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki. L'evidenza dell'associazione appare tuttavia non conclusiva ed in molti casi i limiti con cui sono stati condotti gli studi pongono dubbi non trascurabili. Sebbene i modelli espositivi degli studi epidemiologici fonte siano molto diversi da quelli degli attuali contesti occupazionali, gli studi più recenti sembrano evidenziare come fattori di maggior rischio (in termini di aumentata prevalenza) sia l'età all'esposizione (minore di 20 anni) sia il livello espositivo (prevalenze doppie rispetto alla normale frequenza della malattia per esposizioni a dosi comprese tra 0.01 e 0.1 Gy). Si ricorda tuttavia che, secondo gli attuali presupposti normativi e criteriologici (20), la MGUS identificata come tale e senza segni di evoluzione neoplastica, non può essere considerata una condizione patologica e, tantomeno, una malattia di origine professionale (21). Un contesto di questo tipo rende sempre molto delicato il ruolo ed il compito del medico autorizzato/competente quando chiamato a formulare un giudizio di idoneità alla mansione con rischio espositivo a RI (22). Il ricorso routinario a test di laboratorio per soggetti esposti a radiazioni ionizzanti appare in linea generale indicato a partire dai 50 anni di età del soggetto. Il riscontro di una MGUS in assenza di ulteriori alterazioni laboratoristiche rappresenta la situazione di più frequente riscontro e non necessita di ulteriori provvedimenti, se non quelli di prevedere controlli anche ematochimici con periodicità almeno biennale (8). In questa situazione non appaiono giustificate restrizioni all'attività lavorativa con rischio espositivo a RI (22, 23, 24).

In caso di concomitante presenza di alterazioni che possono essere indicative o suggestive di un aumentato rischio di evoluzione in senso neoplastico, è raccomandata

una periodicità ravvicinata -ogni 3-6 mesi- dei controlli ematologici eventualmente anche specialistici. In questi casi appare giustificato un allontanamento da attività comportanti esposizione a radiazioni ionizzanti (23), per un periodo di tempo che andrà valutato sulla base dell'evoluzione del quadro e dall'andamento degli esami ematochimici nel periodo di monitoraggio.

Bibliografia

- 1) Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354: 1362-9.
- 2) Berenson JR, Anderson KC, Audell RA, Boccia RV, Coleman M, Dimopoulos MA, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement. *Br J Haematol* 2010; 150: 28-38.
- 3) Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354: 1362-9.
- 4) Wadhera RK, Rajkumar SV. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Systematic Review. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(10): 933-942.
- 5) Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007 Dec; 20(4): 637-64.
- 6) Landgren O, Katzmann JA, Hsing AW, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:1468-73.
- 7) International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the IMWG. *Br Haematol* 2003; 121:749-57.
- 8) International Myeloma Working Group update criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. *Lancet Oncol* 2014; 15: 538-48.
- 9) Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ, 3rd, Colby CL, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010; 375: 1721-8.
- 10) Pasqualetti P, Collacciani A, Casale R. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a case-referent study. *Am J Hematol* 1996 Jul; 52(3): 217-20.
- 11) Pasqualetti P, Casale R, Colantonio D, Collacciani A. Occupational risk for hematological malignancies. *Am J Hematol* 1991; 38: 147-149.
- 12) Neriishi K, Nakashima E, Suzuki G. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in atomic bomb survivors: incidence and transformation to multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2003; 121: 405-410.
- 13) Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Matsuo T, Yokota K, Miyazaki Y, Fukushima T, Hata T, Imaizumi Y, Imanishi D, Taguchi J, Momita S, Kamihira S, Tomonaga M. Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors. *Blood* 2009 Feb 19; 113(8): 1639-50.
- 14) Iwanaga M, Tomonaga M. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in Asia: a viewpoint from Nagasaki atomic bomb survivors. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014 Feb; 14(1): 18-20.
- 15) Sirohi B, Powles R. Epidemiology and outcomes research for MGUS myeloma and amyloidosis. *Eur J Cancer* 2006 Jul; 42(11): 1671-83.
- 16) Pasqualetti P, Festuccia V, Acitelli P, Collacciani A, Giusti A, Casale R. Tobacco smoking and risk of hematological malignancies in adults: a case-control study. *Br J Haematol* 1997; 97: 659-662.
- 17) Ramchandren S, Lewis RA. An update on monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012 Feb; 12(1): 102-10. doi: 10.1007/s11910-011-0237-4.
- 18) Théaudin M, Lozeron P, Lacroix C, Chrétien P, Ducot B, Denier C, Adams D. Short and long-term effect of IVIg in demyelinating neuropathy associated with MGUS, experience of a monocentric study. *Rev Neurol (Paris)* 2011 Dec; 167(12): 897-904. doi: 10.1016/j.neurol.2011.04.005. Epub 2011 Oct 22.
- 19) Za T, De Stefano V, Rossi E, Petrucci MT, Andriani A, Annino L, Cimino G, Caravita T, Pisani F, Ciminello A, Torelli F, Villivà N,

- Bongarzoni V, Rago A, Betti S, Levi A, Felici S, Gentilini F, Calabrese E, Leone G. Multiple Myeloma GIMEMA-Latium Region Working Group. Arterial and venous thrombosis in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: incidence and risk factors in a cohort of 1491 patients. *Br J Haematol* 2013 Mar; 160(5): 673-9. doi: 10.1111/bjh.12168. Epub 2012 Dec 13.
- 20) Taino G, Cornaggia E, Fioramonti B, Imbriani M. La denuncia di sospetta tecnopatia: novità e criticità normative, suggerimenti applicativi. *G Ital Med Lav Ergon* 2017; 39(1): 5-15.
- 21) Taino G, Paraluppi P, Giorgi M, D'Orso MI, Piccoli B. Le malattie professionali da radiazioni ottiche artificiali (ROA). *Med Lav* 2013; 104(1): 3-23.
- 22) Associazione Italiana Radioprotezione Medica, Linee guida AIRM: sorveglianza medica dei lavoratori esposti a radiazioni ionizzanti. IPSOA, 2013.
- 23) Taino G, Giroletti E, Delogu A, Malagò G, Corona G, Businaro J, Imbriani M. Il giudizio di idoneità al rischio da esposizione a radiazioni ionizzanti nei lavoratori con pregressa patologia neoplastica: criteri di valutazione e analisi di una casistica. *Med Lav* 2014; 105(6): 445-472.
- 24) Taino G, Oddone E, Corona G, Foti R, Imbriani M. The fitness to work certificate in a worker exposed to ionizing radiation with an oncological disease: criteria and assessment process. *Radioprotection* 2019; 54(4): 303-307. DOI <https://doi.org/10.1051/radiopro/2019036>

Corrispondenza: *Giuseppe Taino, giuseppe.taino@icsmaugeri.it*