

Giuseppe Taino<sup>1</sup>, Lorenzo Bordini<sup>2</sup>, Cecilia Sarto<sup>3</sup>, Sara Porro<sup>3</sup>, Francesco Chirico<sup>4</sup>,  
Enrico Oddone<sup>1,5</sup>, Marcello Imbriani<sup>1,5</sup>

## **Gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS) e fattori occupazionali di rischio: criteri di attuazione della sorveglianza sanitaria**

<sup>1</sup> Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Unità Operativa Ospedaliera di Medicina del lavoro (UO OML) dell'Istituto di Pavia

<sup>2</sup> Fondazione IRCCS Policlinico Ca' Granda Ospedale Maggiore - Milano

<sup>3</sup> Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate (MI)

<sup>4</sup> Servizio Sanitario della Polizia di Stato, Ministero dell'Interno - Milano

<sup>5</sup> Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense, Università degli Studi di Pavia

**RIASSUNTO.** *Introduzione.* 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).

*Scopo.* Sulla base dei dati di letteratura e delle Linee Guida sull'argomento, vengono individuati i criteri e un percorso metodologico per il Medico del Lavoro quando viene chiamato a formulare un giudizio di idoneità alla mansione con rischio espositivo a RI o pesticidi.

*Materiali e Metodi.* Viene analizzata la letteratura scientifica sull'argomento. 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). Le linee Guida relative alla diagnosi e gestione dei casi di MGUS rispetto alla potenziale evoluzione in MM consentono di trarre importanti indicazioni operative per il medico competente/autorizzato.

*Conclusioni.* 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 dell'andamento degli esami di laboratorio nel periodo di monitoraggio.

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

**ABSTRACT.** *Introduction.* Monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS) identifies a clinically asymptomatic and laboratory-based situation characterized by a modest monoclonal component (MC). In a limited percentage of cases, on a probabilistic basis, the asymptomatic

### **Introduzione**

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 (1,3,4). I dati di letteratura mostrano inoltre differenze in relazione all'etnia ed al sesso (3.7% e 2.9%, rispettivamente negli uomini e nelle donne bianchi; 2.8% nei maschi e 1.6% nelle femmine giapponesi) con valori significativamente più elevati nei soggetti di etnia nera (5.9 - 8.4%) (5).

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 $\kappa$ , IgG $\lambda$ , IgM $\kappa$ , IgM $\lambda$ , IgA $\kappa$ , IgA $\lambda$ , k,  $\lambda$ . 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.

Le patologie mieloproliferative (6) e linfoproliferative (7) sono state indicate in diversi lavori scientifici come possibilmente correlate ad esposizioni lavorative e il presente lavoro si prefigge lo scopo di sintetizzare i maggiori punti di interesse sia diagnostici, sia di gestione del paziente con MGUS soprattutto nell'ottica della sorveglianza sanitaria in medicina del lavoro.

### **Diagnosi 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);

*pre-malignant stage could lead to multiple myeloma (MM).*

**Materials and Methods.** *Based on literature data and available Guidelines on the subject, the diagnostic criteria and a methodological path are here suggested to the Occupational Physician to formulate a judgment of suitability for the task with exposure risk to RI or pesticides.*

**Results.** *Some studies have evaluated the prevalence of MGUS in subjects exposed professionally to pesticides. Numerous other studies conducted on the survivors of the atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki have highlighted a possible association with exposure to ionizing radiation (IR). The guidelines relating to the diagnosis and management of MGUS cases (with respect to the potential evolution in MM allow) to draw important operational indications for the competent/authorized physician.*

**Conclusions.** *The routinely use of laboratory tests for subjects exposed to the studied risk factors is generally indicated starting from the worker's 50 years of age. The finding of a MGUS in the absence of further laboratory alterations represents the situation most frequently and does not require further measures, other than those of foreseeing even blood controls at least every two years. In this situation, there are no justified restrictions on work activities with exposure risks to IR or pesticides. If alterations suggestive for an increased risk of evolution in a neoplastic way could be identified, a close periodicity - every 3-6 months - of haematological checks is recommended. In these cases, it appears justified an abstention from activities involving exposure to ionizing radiation for a period of time that will be evaluated based on the evolution of the framework and by the progress of laboratory tests in the monitored period.*

**Key words:** *Monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS), pesticides, ionizing radiations, work fitness certificat, occupational medicine.*

- 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 e molto più raramente in Mieloma multiplo (8).

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 (9).

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 (nel caso in cui la CM sia di tipo IgM).

Se la CM è rappresentata da IgG, le concentrazioni delle catene leggere e il loro rapporto k/λ 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, oppure da 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 (10):

- concentrazione della CM;
- tipo di immunoglobulina;
- rapporto catene leggere libere nel siero k/λ;
- plasmocitosi nel midollo;
- proporzione di plasmacellule fenotipicamente monoclonale;
- immunoparesi.

### MGUS e fattori occupazionali di rischio

In uno studio italiano (11) 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 (7). Tale esperienza, tuttavia, presenta chiari limiti nella classificazione dei potenziali fattori rischio che appaiono talvolta scarsamente caratterizzati (vedi il gene-

rico 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.

### MGUS e pesticidi

Alcuni studi hanno valutato la prevalenza della MGUS in soggetti esposti professionalmente a diversi tipi di pesticidi sia in contesti occupazionali (agricoltura) che in occasione di utilizzi effettuati in occasione di conflitti bellici (Vietnam). Nella prima esperienza, condotta negli USA su 678 operatori di sesso maschile addetti all'applicazione di pesticidi, la prevalenza di MGUS -aggiustata per età - è risultata 1.9 (IC95% 1.3-2.7) volte maggiore rispetto a quella rilevata nella popolazione generale. Analizzando in dettaglio il dato per tipo di agente utilizzato i risultati hanno evidenziato un incremento di 5.6 volte (IC95%, 1.9-16.6) tra gli utilizzatori di Dieldrin, un insetticida organo clorurato ampiamente utilizzato fino alla fine degli anni '70, di 3.9 volte (IC95% 1.5-10) tra gli utilizzatori di alcuni tipi di fumiganti a base di solfuro e di tetracloruro di carbonio (prodotti anch'essi non più utilizzati per tale scopo) e di 2.4 volte (IC95% 1.1-5.3) tra gli utilizzatori di Clorotalonil, un fungicida ad ampio spettro d'azione ancora largamente utilizzato per le coltivazioni di frutta, cereali, ortaggi e nel settore florovivaistico (12). Per altri erbicidi e fungicidi, alcuni ancora di ampio utilizzo, gli autori evidenziarono un aumento della prevalenza seppur non statisticamente significativa. In considerazione di quanto evidenziato gli autori supportavano l'ipotesi di un effetto “stimolante” in senso mieloproliferativo indotto da alcuni specifici agenti in uso nel settore agricolo.

Più di recente alcuni degli stessi autori (13) hanno condotto uno studio per valutare la prevalenza di MGUS tra i veterani della guerra del Vietnam impiegati nelle missioni con uso di erbicidi. La campagna d'irrorazione di defolianti attuata mediante impiego di aeromobili che l'esercito americano organizzò nel periodo 1962-1971, agli inizi della guerra del Vietnam, vide infatti l'ampio utilizzo di agenti tra cui il famoso agente Orange composto a base di una miscela 1:1 degli erbicidi acido-2,4-diclorofenossiacetico e acido-2,4,5-triclorofenossiacetico, poi dismesso per i prodotti tossici (formazione di diossina) caratteristici del processo di degradazione. Attraverso lo studio, gli autori valutarono gli effetti, anche in relazione ai livelli serici di 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-diossina (TCDD), rilevando tra i veterani impiegati in tali missioni, rispetto ad altri militari aventi simili caratteristiche sociodemografiche ed impiegati in altre tipologie di attività, una prevalenza di MGUS pari al 7.1% (IC95% 34-479) rispetto al 3.1% (IC95% 15 - 479) registrato nei controlli, dato che si traduce in un incremento statisticamente significativo di 2.4 volte (13). In questa esperienza le tipologie di componenti di più frequente ri-

scontro furono le IgG e le IgM, seguite dalle IgA. I limiti di questo studio, che sembra comunque andare nella direzione dei precedenti, sono però rilevanti e riguardano, tra gli altri, la scarsa caratterizzazione delle esposizioni, i rilievi sierici effettuati dopo 25 anni dagli eventi espositivi, la scarsa conoscenza sugli impieghi lavorativi post bellici dei militari, nonché l'assenza di informazioni circa la storia familiare dei soggetti.

### MGUS e radiazioni ionizzanti

Numerosi sono invece gli studi sull'argomento condotti sui sopravvissuti ai bombardamenti atomici di Hiroshima e Nagasaki. In uno studio condotto nel 2003 (14) 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 (15), 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 (16) hanno valutato la prevalenza della patologia (MGUS) su oltre 50.000 sopravvissuti evidenziandone un incremento statisticamente significativo il 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 (Tabella I) (15, 16).

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

**Tabella 1. Prevalenza di MGUS nei sopravvissuti alla bomba atomica in relazione ad alcuni dei principali parametri valutati, modificata da Iwanaga M, Tomonaga (16)**

| Parametro                      | Prevalenza | IC 95%  |
|--------------------------------|------------|---------|
| <b>Sesso</b>                   |            |         |
| Maschi                         | 2.8%       | 2.6-3.0 |
| Femmine                        | 1.6%       | 1.5-1.7 |
| Totale                         | 2.1%       | 1.9-2.2 |
| <b>Distanza dall'ipocentro</b> |            |         |
| <1.5km                         | 2.7%       | 2.1-3.4 |
| 1.5-3km                        | 1.9%       | 1.7-2.2 |
| >3 km                          | 2.0%       | 1.8-2.1 |
| <b>Livello espositivo</b>      |            |         |
| <0.01Gy                        | 1.6%       | 1.1-2.3 |
| 0.01 - 0.1Gy                   | 2.0%       | 1.4-2.8 |
| >0.1Gy                         | 2.5%       | 1.7-3.5 |

anni (1, 5, 17). Da alcuni autori è stato infine ipotizzato un possibile legame tra l'insorgenza di MGUS e abitudine tabagica (18).

### Condizioni cliniche associate ad MGUS

La neuropatia periferica è un'associazione rara con la MGUS (19). 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 anti-disialosyl antibodies* [CANOMAD]) (20). 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 (21).

### Fattori da considerare per il protocollo di sorveglianza sanitaria e per la formulazione del giudizio di idoneità

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 so-

stanze 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.

Un altro 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 riscontrabile nel 3-4% della popolazione sopra i 50 anni, con una maggior frequenza nei soggetti di sesso maschile e di etnia 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 (22), la MGUS identificata come tale e senza segni di evoluzione neoplastica, non può essere considerata una condizione patologica e, tanto meno, una malattia di origine professionale (23).

Più complesso appare invece il discorso relativo al rischio presunto connesso con l'utilizzo di alcuni pesticidi e/o erbicidi. In nessuno degli studi disponibili, infatti, appare adeguatamente caratterizzata (per intensità, frequenza e durata) l'esposizione all'agente considerato, così come "non verificato" appare il meccanismo eziopatogenetico ipotizzato da alcuni degli autori e riferito in modo generico ad una supposta "azione mitogena" dei pesticidi. Ad oggi il solo Clorotalonil, un fungicida ad ampio spettro d'azione ancora utilizzato per le coltivazioni di frutta, cereali, ortaggi e nel settore florovivaistico, sembrerebbe mostrare un significativo incremento dei casi di MGUS tra gli utilizzatori. Per altri pesticidi utilizzati in passato e oggi non più disponibili sul mercato, molti autori evidenziarono un aumento della prevalenza di MGUS seppure in misura non statisticamente significativa.

Un contesto di questo tipo rende sempre molto delicato il ruolo ed il compito del medico autorizzato/competente, in particolare quando chiamato a formulare un giudizio di idoneità alla mansione con rischio espositivo a pesticidi e a RI (24, 25). Il ricorso routinario a test di laboratorio per soggetti esposti 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 (9). In questa situazione non appaiono giustificate restrizioni all'attività lavorativa con rischio espositivo a RI (24, 25).

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 (24), per un periodo di tempo che andrà valutato sulla base dell'evoluzione del quadro e dell'andamento degli esami ematochimici nel periodo di monitoraggio.

## Funding

This work was partially supported by the "Ricerca Corrente" Funding scheme of the Ministry of Health, Italy.

## Bibliografia

- 1) 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(13): 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* 150(1): 28-38.
- 3) Wadhera RK, Rajkumar SV. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Systematic Review. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(10): 933-942.
- 4) Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20(4): 637-64.
- 5) 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.
- 6) Saberi Hosnijeh F, Christopher Y, Peeters P, Romieu I, Xun W, Riboli E, et al. Occupation and risk of lymphoid and myeloid leukaemia in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Occup Environ Med* 2013; 70: 464-470.
- 7) Pasqualetti P, Casale R, Colantonio D, Collacciani A. Occupational risk for hematological malignancies. *Am J Hematol* 1991; 38: 147-149.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA, Beane Freeman LE, Cerhan JR, Katzmann JA, et al. Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood* 2009; 113(25): 6386-91.
- 13) Landgren O, Shim YK, Michalek J, Costello R, Burton D, Ketchum N, et al. Agent Orange Exposure and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: An Operation Ranch Hand Veteran Cohort Study. *JAMA Oncol* 2015; 1(8): 1061-8.
- 14) 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(3): 405-410.
- 15) Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Matsuo T, Yokota K, Miyazaki Y, et al. Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors. *Blood* 2009; 113(8): 1639-50.
- 16) 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; 14(1): 18-20.
- 17) Sirohi B, Powles R. Epidemiology and outcomes research for MGUS myeloma and amyloidosis. *Eur J Cancer* 2006; 42(11): 1671-83.
- 18) 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(3): 659-62.
- 19) Ramchandren S, Lewis RA. An update on monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12(1): 102-10.

- 20) 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; 167(12): 897-904.
- 21) Za T, De Stefano V, Rossi E, Petrucci MT, Andriani A, Annino L, et al. 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; 160(5): 673-9.
- 23) Taino G, Cornaggia E, Fioramonti B, Imbriani M. La denuncia di sospetta tecnopatìa: novità e criticità normative, suggerimenti applicativi. *G Ital Med Lav Ergon* 2017; 39(1): 5-15.
- 24) 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.
- 25) Associazione Italiana Radioprotezione Medica, Linee guida AIRM: sorveglianza medica dei lavoratori esposti a radiazioni ionizzanti. IPSOA, 2013.
- 26) 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.

**Corrispondenza:** *Enrico Oddone, Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e forense, Università degli studi di Pavia, Via Severino Boezio 24, 27100 Pavia, Italy, Tel. +390382592708, Fax +390382592837, E-mail: enrico.oddone@unipv.it*  
*Giuseppe Taino, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Via Severino Boezio 24, 27100 Pavia, Italy, E-mail: giuseppe.taino@icsmaugeri.it*