

Associazione tra gammopatie monoclonali di significato indeterminato (MGUS) ed iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (DISH)

Pier Nuccio SCUTELLARI - Gabriele ANTINOLFI

Scopo. Stabilire se esiste associazione tra pazienti con gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS) ed iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (DISH).

Materiale e metodi. L'esame radiografico dello scheletro è stato eseguito in una serie successiva di 76 pazienti (51 maschi e 25 femmine), affetti da MGUS, esaminati nel periodo di tempo di 36 mesi ed ha rilevato la presenza di lesioni iperostotanti simili a quelle osservate nella DISH.

Risultati. I pazienti affetti da MGUS complicata da DISH sono risultati 35 (24 maschi e 11 femmine). La prevalenza della DISH nella MGUS risulta significativamente più alta (46%) rispetto a quella della popolazione generale (riferita dalla letteratura mediamente intorno al 15%). La distribuzione dell'ossificazione legamentosa nei pazienti con MGUS è risultata tipica della DISH, con prevalenza per il rachide dorsale (16 maschi e 10 femmine), seguita dal cervicale (12 maschi e 4 femmine) e dal lombare (9 maschi e 2 femmine). L'entesopatia ossificante periferica, valutata come «whiskering» a livello del bacino, era presente in 7 casi, di cui 5 maschi e 2 femmine.

Conclusioni. La DISH, al momento attuale, resta ancora un'afezione ad eziologia sconosciuta; potrebbe trattarsi di una diatesi di tipo dismetabolico, oltre che degenerativo. La sua incidenza nella MGUS è risultata troppo alta rispetto a quella osservata nel mieloma multiplo e nella popolazione generale, perché possa trattarsi di un'associazione meramente casuale. Pertanto è ipotizzabile un «quid» patogenetico in grado di «potenziare» la sindrome iperostotante. Nella MGUS, infatti, la stimolazione sull'osso indotta dalla proliferazione plasmacellulare e dal fattore attivante gli osteoclasti (OAF), anche se più bassa rispetto a quella del mieloma multiplo, è più prolungata nel tempo (evoluzione clinica più lenta nei confronti del mieloma), per cui la quantità di calcio mobilizzato dallo scheletro e depositatosi nei tessuti molli (tendini e legamenti dello scheletro assile e periferico) è maggiore, e quindi più alta risulterebbe l'incidenza dell'ossificazione paralegamentosa, osservabile radiograficamente come aspetto DISH-simile.

PAROLE CHIAVE. Disgammaglobulinemie - Gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS) - Iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (DISH).

Introduzione

Con il termine di «discrasie plasmacellulari» s'intende un gruppo di malattie ematologiche a diversa espressione clinica, caratterizzate da proliferazione plasmacellulare anomala e disordinata [1-6], che comporta: 1) proliferazione incontrollata di plasmacellule; 2) elaborazione di una gammaglobulina monoclonale omogenea (tipo M) o di quantità

Association between monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH)

Purpose. To determine whether an association exists between monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH).

Materials and methods. Radiological studies of skeleton were performed in a series of 76 patients (51 males and 25 females) affected by MGUS, observed in a consecutive period of 36 months. They revealed hyperostotic lesions similar to those described in DISH.

Results. Patients affected by MGUS complicated by DISH were 35 (24 males and 11 females). The prevalence of skeletal hyperostosis (46%) appears higher than that reported by the literature in the general population (mean 15%). Typically, the vertebral column is the predominant site of abnormalities in MGUS as well as in DISH: involvement of dorsal spine was observed in 16 males and 10 females; cervical spine in 12 males and 4 females, and lumbar in 9 males and 2 females. Peripheral ossifying enthesopathy («whiskering» in the pelvis) was found in 7 cases, 5 males and 2 females.

Conclusions. DISH is probably an ossifying diathesis of unknown aetiology; its occurrence in multiple myeloma and especially in MGUS is much higher because it is a fortuitous association. Many causes (accidental, dysmetabolic or degenerative) of DISH-like syndrome complicating dysgammaglobulinemias have been supposed, but at the present time this association remains a mere guess. A pathogenetic «event» responsible for hyperostosis may be supposed: in fact, in MGUS bone stimuli induced by osteoclast activating factor (OAF) and plasma cell proliferation – even if lower than those observed in multiple myeloma – are much more prolonged in time (see the slow progression of this condition, before it becomes symptomatic), so that the rate of calcium mobilized from skeleton and localized into soft tissues (i.e., tendons and ligaments) is higher. In this manner, the incidence of DISH-like ossification is higher than that observed in multiple myeloma and in the general population.

KEY WORDS. Dysgammaglobulinemias - Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) - Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH).

Introduction

When plasma cell proliferation develops in an inappropriate or uncontrolled state, then several disorders can be manifested, grouped together as «plasma cell dyscrasias» [1-6]. They are characterized by: 1) the uncontrolled proliferation of plasma cells; 2) the elaboration of homogeneous monoclonal gamma globulins (M type), or excessive quan-

TABELLA I. — Classificazione delle gammopatie monoclonali (da Castoldi e Liso, 2001, modificata).

<p><i>Tumori costituiti da cellule producenti immunoglobulina</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Mieloma multiplo (tumore plasmacellulare di tipo IgG, IgA, IgD e IgE associato ad escrezione urinaria di catene leggere; forma macromolecolare; forma non secernente; forme biclonali) — Macroglobulinemia di Waldenstrom (IgM e catene leggere li-bere) — Malattie delle catene pesanti; neoplasie plasmacellulari o B-linfocitiche — Amiloidosi primitiva (IgG, IgA, IgM, IgD, catene leggere libere) <p><i>Tumori del sistema linfatico</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Linfomi non Hodgkin, LLC associata ad ipogammaglobulinemia <p><i>Tumori non appartenenti al sistema linfatico</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Carcinoma di colon, prostata, stomaco, mammella — Componente M di tipo ed entità variabile <p><i>Malattie autoimmuni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Crioglobulinemia mista (IgG ad attività simil-IgM) — Porpora ipergammaglobulinemica (IgG) — Malattie da agglutinine fredde (IgM) — Malattia di Sjogren (IgM) — LES ed altre collagenopatie (IgM, IgG, IgA) <p><i>Miscellanea o malattie ad eziologia ignota</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Cirrosi epatica — Infezioni croniche — Malattie parassitarie — Carcinoide — Policitemia vera — Malattia di Gaucher (Ig G) — Lichen mixedematoso (Ig G) — Pioderma gangrenoso (Ig A) <p><i>Gammopatia monoclonale di significato indeterminato</i></p>

TABLE I.—Classification of monoclonal gammopathies (modified by Castoldi & Liso, 2001).

<p><i>Immunoglobulin producing tumors</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Multiple myeloma (plasmacellular tumor IgG, IgA, IgD & IgE types, with urinary excretion; micromolecular form; non secretory form; biclonal forms) — Waldenstrom macroglobulinemia (IgM and free light chains) — Heavy chain diseases; plasmacellular or B-lymphocytic neoplasms — Primary amyloidosis (IgG, IgA, IgM, IgD, free light chains) <p><i>Lymphatic system tumors</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Non Hodgkin lymphoma, CLL associated to hypogammaglobulinemia <p><i>Non lymphatic system tumors</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Carcinoma of colon, prostate, stomach, breast — M component variable for type and entities <p><i>Autoimmune disease</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Mixed cryoglobulinemia (IgG like-IgM in activity) — Hypergammaglobulinemic purpura (IgG) — Cold agglutinin disease (IgM) — Sjogren disease (IgM) — SEL and other collagenopathies (IgM, IgG, IgA) <p><i>Miscellaneous or disease of unknown aetiology</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Hepatic cirrhosis — Chronic infections — Parasitosis — Carcinoid — Polycytemia vera — Gaucher's disease (Ig G) — Lichen myxoedematosus (Ig G) — Pyoderma gangrenosum (Ig A) <p><i>Monoclonal gammopathies of unknown significance (MGUS)</i></p>

eccessive di subunità di questa proteina, o di entrambe; 3) deficit di sintesi di immunoglobuline normali. Nella Tabella I è riportata la più recente classificazione di queste malattie [7].

Le manifestazioni radiografiche della malattia ossea del mieloma multiplo consistono nella presenza di aree litiche («punched out») e/o di osteopenia diffusa. In alcuni casi le lesioni litiche si presentano come solitarie (plasmocitoma); rara la forma sclerotica, focale o diffusa. I reperti scheletrici nella macroglobulinemia di Waldenstrom sono simili a quelli del mieloma multiplo. Nessun'alterazione radiografica dello scheletro è descritta nelle gammopatie monoclonali di significato indeterminato (MGUS).

Quest'ultima condizione [8] è contrassegnata dalla presenza di una proteina monoclonale (M) in soggetti senza mieloma multiplo, macroglobulinemia, amiloidosi ed altre malattie correlate. Le MGUS sono state trovate per caso in soggetti asintomatici (3% con età superiore a 70 anni), abitualmente con picco di proteina M serica basso (meno di 3 g/dl). Le altre immunoglobuline sono generalmente risparmiate e la plasmocitosi talvolta supera il 10%. [9]. Non sono riferiti anemia, ipercalcemia, insufficienza renale e lesioni osteolitiche. Dopo molti anni le MGUS possono evolvere in mieloma multiplo nel 10% dei casi [10, 11]; in uno studio condotto alla Mayo Clinic nel 1980 su 574 casi di proteine monoclonali, il 72% erano MGUS [8]; il follow-up di questi pazienti — protratto per circa 20 anni — ha dimostrato la trasformazione delle MGUS in mieloma multiplo nel 32% dei casi. Per questa ragione è necessaria la sorveglianza clinica e radiografica nel trattamento e nel monitoraggio di questi pazienti [12].

tities of homogeneous subunits of these proteins, or both; 3) the deficiency in the synthesis of normal immunoglobulins. A recent revisited classification of these diseases is reported in Table I [7].

The radiographic manifestation of bone disease in multiple myeloma consists in lytic areas ("punched-out"), and/or diffuse osteopenia. In some cases, bone lesion occurs as a solitary osteolytic manifestation (Plasmacytoma); rarely focal or diffuse sclerotic patterns are seen. Skeletal findings in Waldenstrom's macroglobulinemia are similar to those of multiple myeloma. No radiographic changes in the skeleton are reported in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS).

This last condition [8] denotes the presence of a monoclonal (M) protein in subjects without multiple myeloma, macroglobulinemia, amyloidosis and other related diseases. MGUS has been recognized by chance in asymptomatic persons (3% of those aged over 70 years), usually with a low serum M protein peak (less than 3 g/dl). Uninvolved immunoglobulins are generally preserved, and marrow plasmocytosis seldom exceeds 10% [6, 8]. In addition anaemia, hypercalcaemia, renal insufficiency and lytic bone lesions are not recognized. After many years MGUS can develop in multiple myeloma in 10% of cases [10, 11]. A recent study of the Mayo Clinic [8] revealed that 72% of 574 cases on monoclonal proteins were MGUS; the follow-up of these patients after 20 years had demonstrated 32% of MGUS developing in multiple myeloma. For this reason clinical and radiographic surveillance is necessary in the management and

Come nel mieloma multiplo, è previsto lo studio radiografico dell'apparato muscolo-scheletrico [12], anche se abitualmente non sono riferite lesioni ossee. I pazienti con MGUS hanno un tasso di progressione più basso rispetto ai mielomi franchi, un tempo di sopravvivenza maggiore e cause di morte diverse da quelle del mieloma al primo stadio.

La stadiazione radiologica ed il follow-up condotti in una serie di 319 pazienti affetti da discrasie plasmacellulari (243 mieloma multiplo e 76 MGUS), in un periodo consecutivo di 36 mesi, ha rivelato la presenza di lesioni iperostotiche nello scheletro assile simili a quelle descritte nell'iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (DISH = Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis) [13, 14]. L'eziologia di questa affezione è ancora sconosciuta, perché — nonostante la presenza di sicuri fattori predisponenti e/o aggravanti la malattia — sfugge a tutt'oggi la natura di «quello stimolo» che porta alla neoformazione ossea a livello legamentoso in una popolazione di pazienti piuttosto che in un'altra. Che poi l'iperostosi presenti un'incidenza statisticamente significativa, rispetto alla popolazione generale, in pazienti affetti da discrasie plasmacellulari — malattie per definizione «osteopenizzanti» — risulta sorprendente. Per il mieloma multiplo è stata ipotizzata un'associazione casuale [15], comunque da non sottovalutare.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di determinare la prevalenza della DISH nelle MGUS e di confrontarla con quella osservata nel mieloma multiplo [15] e nella popolazione generale.

Materiale e metodi

La nostra casistica è costituita da 76 pazienti affetti da MGUS (51 maschi e 25 femmine, età 42-75 anni, media 56,8 anni), afferenti alla Sezione di Ematologia ed inviati alla Sezione di Diagnostica per Immagini per gli accertamenti previsti, in accordo con i criteri diagnostici raccomandati per il mieloma multiplo da Durie e Salmon [4]. Come parametri biologici di base, in fase di sorveglianza clinica, sono stati considerati l'immunodiffusione e l'elettroforesi delle proteine, gli indici renali, la calcemia, la ferritina, la cupremia, la VES, la β -2-microglobulina, la viscosità plasmatica e la proteinuria di Bence-Jones.

Per la stadiazione radiologica della malattia ossea ci si è avvalsi della classificazione di Merlini [16]; per la DISH dei criteri diagnostici di Resnick [17], modificati da Utsinger [18]. I criteri di Resnick comprendono: 1) calcificazione ed ossificazione ondulata lungo il profilo antero-laterale di almeno quattro corpi vertebrali contigui; 2) risparmio relativo dell'altezza del disco intervertebrale nei segmenti coinvolti, senza segni radiologici di «degenerazione» discale; 3) assenza di anchilosi alle articolazioni diartrodiali e di erosioni, anchilosi e fusione ossea alle sacro-iliache. Il primo criterio differenzia la DISH dalla spondilosi deformante, il secondo dall'osteochondrosi, il terzo dalla spondilite anchilosante. Utsinger [18] ha successivamente revisionato questi criteri, enfatizzando soprattutto l'iperostosi extra-rachidea, nel seguente modo:

- 1) ossificazione continua, grossolana e bombata lungo il profilo antero-laterale di quattro o
- 2) di due corpi vertebrali contigui, con predilezione del segmento dorsale;
- 3) entesopatia ossificante periferica, a distribuzione bilaterale e simmetrica (calcagno, patella, olecrano), con formazione di speroni ossei a margini ben definiti (entesofiti).

follow-up of the condition [12]. As in multiple myeloma, skeletal X-ray is recommended [12], even though bone lesions are generally not reported. In MGUS progression of lesions is lower than in multiple myeloma, survival time longer and causes of death are different, especially regarding multiple myeloma, stage I.

The radiological staging and follow-up performed in a series of 319 patients affected by plasma cell dyscrasias (243 multiple myeloma and 76 MGUS), in a consecutive period of 36 months, revealed the presence of hyperostotic lesions in the axial skeleton similar to those described in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) [13, 14]. Aetiology of this disease is unknown. Despite the presence of predisposing or worsening factors, "that stimulus" provoking new bone formation into ligaments and tendons in one population rather than another has not yet been recognized. The significantly higher incidence of hyperostosis in plasma cell dyscrasias than in the general population is at least astonishing. For multiple myeloma, a casual association has been proposed [15].

The aim of this study is to determine the prevalence of DISH in MGUS and to compare it with that reported in multiple myeloma [15] and in the general population.

Materials and methods

X-ray study of the spine and pelvis, as recommended by the literature, was performed in 76 consecutive patients, affected by MGUS (51 males and 25 females, aged 42 to 75 years, mean age 56.8 years), classified according to Durie and Salmon's diagnostic criteria [4]. Laboratory investigations included protein and renal electrophoresis, calcemia and calciuria, sedimentation rate, -2-microglobulinemia, plasmatic viscosity, Bence-Jones proteinuria. The criteria proposed by Merlini [16] were employed for radiographic appraisal; DISH was diagnosed according to the Resnick's criteria [13, 17], recently revised by Utsinger [18].

Resnick's diagnostic criteria are as follows: 1) presence of flowing calcification and ossification along the antero-lateral aspect of at least four contiguous vertebral bodies; 2) presence of relative preservation of intervertebral disk height in the involved segment, without radiographic changes of "degenerative" disk disease; 3) absence of apophyseal joint bony ankylosis and sacro-iliac joint erosion, sclerosis or intra-articular osseous fusion. The first criterion is useful in separating DISH from typical spondylosis deformans; the second criterion distinguishes DISH from intervertebral (osteo)-chondrosis; the third eliminates patients with ankylosing spondylitis. Recently, Utsinger [18] has emphasized the occurrence of extra-spinal bony overgrowths, as common and characteristic as axial change. At the present time, these modified criteria are as follows:

- 1) continuous ossification along the antero-lateral aspect of at least four contiguous vertebral bodies, or*
- 2) at least two contiguous vertebral bodies, primarily in the thoraco-lumbar spine; ossification develops into a broad, bumpy band of bone;*

I criteri di esclusione sono: 1) alterazioni dell'altezza dello spazio discale; 2) anchilosi delle articolazioni diartrodiali. A dispetto di quanto comunemente ritenuto, le articolazioni sacro-iliache sono frequentemente coinvolte, ma senza lesioni erosive. Inoltre, le alterazioni extra-assili possono comparire in assenza di coinvolgimento vertebrale.

I pazienti con DISH possono pertanto essere divisi in tre categorie [18]:

A=definita: criterio 1.

B=probabile: criteri 2 e 3.

C=possibile: criteri 2 o 3, oppure 2 e 3 con quadro radiografico di lesione precoce ed incompleta.

I criteri definiti sono altamente specifici, ma poco sensibili; i criteri probabili comprendono pazienti che statisticamente sono più prossimi ad avere la DISH piuttosto che un'altra malattia reumatica; i criteri possibili identificano quei pazienti che possono essere nello stadio iniziale della DISH.

Come gruppo di controllo è stata impiegata una serie consecutiva di 973 pazienti (449 maschi e 524 femmine, d'età compresa tra i 40 ed i 92 anni, media 65 anni), che si erano presentati presso il dispensario anti-tubercolare per esame radiografico del torace e che, volontariamente, hanno acconsentito di eseguire anche radiografie della colonna vertebrale, indipendentemente dalla presenza o meno di sintomatologia muscolo-scheletrica [14].

Risultati

Nei pazienti con MGUS, l'iperostosi scheletrica DISH-simile è stata trovata in 35 casi (pari al 46%). I soggetti erano 24 maschi e 11 femmine; in essi non si è mai documentata radiologicamente la compromissione ossea tipica del mieloma multiplo. Inoltre, anche i dati di laboratorio non hanno mostrato particolari alterazioni; tutt'al più presentavano valori al limite massimo della variabilità normale; anche la calcemia ha evidenziato valori medi di 5,9 mEq/l (range 4,3-9,6 mEq/l). La diagnosi di MGUS è stata effettuata sulla base dell'indice di marcatura delle plasmacellule midollari (1%) e del dosaggio quantitativo delle sottofrazioni immunoglobuliniche (IgG <3 g/dl; IgA <1,5 g/dl).

Nel gruppo di controllo la DISH è stata osservata in 145 casi (14,9%), di cui 81 maschi (18,04%) e 64 femmine (12,21%). La sindrome predominava nella VI decade di vita (38,2% dei maschi e 31,2% delle femmine) e nella VII (40,7% dei maschi e 32,2% delle femmine). L'analisi del χ^2 ha dimostrato una differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$) tra le due popolazioni considerate (controlli e soggetti affetti da DISH).

La distribuzione dell'ossificazione legamentosa nei pazienti con MGUS è apparsa tipica della iperostosi scheletrica idiopatica diffusa: la sede elettiva è stata il segmento dorsale, riscontrata in 16 maschi e 10 femmine, seguita dal cervicale in 12 maschi e 4 femmine e dal lombare, in 9 maschi e 2 femmine. L'interessamento di tutto il rachide è stato riscontrato in 3 maschi. L'aspetto radiografico era rappresentato dall'ossificazione continua ed ondulata, simile ad una «colata», del legamento longitudinale anteriore, come un ponte tra un corpo vertebrale e l'altro — di almeno due vertebre contigue — sul lato destro della colonna, con risparmio dello spazio intervertebrale. Il reperto nei pazienti con MGUS non è sempre stato imponente, come nella DISH primitiva, ma è prevalsa

3) *symmetrical and peripheral enthesopathy involving the heel, patella and olecranon, with the new overgrowths having a well-defined cortical margin (enthesal spurs).*

We have followed these criteria.

Criteria of exclusion are: 1) abnormal disk space height, and 2) apophyseal joint ankylosis. On the contrary, despite the general opinion, the sacro-iliac joints are commonly involved, but there are no erosions. Furthermore, extra-spinal changes can exist without vertebral abnormality.

Patients affected by DISH may be divided into three categories:

A=definite: 1;

B=probable: 2 and 3;

C=possible: 2 or 3; or both 2 and 3 in early incomplete radiographic patterns.

Definite criteria are highly specific, but insensitive; probable criteria encompass a group of patients who are statistically more likely to have DISH than another rheumatic disease; possible criteria identify a set of patients who may be in the early stages of DISH.

As a control, a group of 973 consecutive patients (449 males and 524 females), aged 40 to 92 years, mean age 65 years, was considered. All these patients underwent chest X-ray in the antituberculosis dispensary, and gave consent to undergo an additional radiograph of the spine, independent of whether signs (spinal stiffness) and symptoms (pain, tenderness) were present [14].

Results

The patients with MGUS complicated by DISH were 35 (24 males and 11 females). The prevalence of DISH in MGUS patients is 46%. Typical radiographic myeloma-related bone lesions were not observed in any subjects. No laboratory alterations were demonstrated; in particular, calcemia was medially 5.9 mEq/l (range 4.3-9.6 mEq/l). MGUS were diagnosed on the basis of bone marrow plasma cells labelled index (1%), and quantitative dosage of immunoglobulin subunits (IgG 3 g/dl; IgA 1,5 g/dl).

In our control group, DISH was observed in 145 cases (14.9%), of whom 81 males (18.04%) and 64 females (12.21%). The symptoms predominated into the 6th decade of life (38.2% of males and 31.2% of females), without significant differences between the sexes. The 2 analysis revealed a significant statistical difference ($p < 0,05$) between the two considered populations (control and DISH-affected patients).

In MGUS the distribution of the lesions was typical of DISH, but overgrowths are less prominent and bizarre in size. Thoracic spine was the most involved site (16 males and 10 females); other affected sites were cervical segment (12 males and 4 females), and lumbar spine (9 males and 4 females). Involvement of the entire column was observed in 3 males. The radiographic pattern consisted in a continuous flowing ossification of anterior longitudinal ligament—also as a bridge between two contiguous vertebral bodies—especially along the right side of dorsal column. In MGUS the new bone overgrowth was not rough as

Fig. 1. — P.M., maschio, anni 65. Gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS). Colonna dorso-lombare, in proiezioni ortogonali (A, B). Si noti la presenza di iperostosi vertebrale, radiologicamente indistinguibile da quella osservata nella iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (DISH). L'aspetto radiografico è costituito da una grossolana ossificazione ondulata, disposta a ponte sugli spazi intervertebrali, specie sul lato destro della colonna vertebrale. Nel segmento lombare le lesioni sono molto simili a quelle della spondilosi deformante, con neoformazioni ossee (osteofiti) ugualmente distribuiti da entrambi i lati del rachide.

P.M., 65-year-old male. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). Thoraco-lumbar spine, orthogonal views (A, B). Note vertebral hyperostosis, radiographically indistinguishable from that observed in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). The radiographic pattern consists of a large irregular ribbon-like ossification originated in the anterior aspect of the vertebral body, extending as a bridge across the intervertebral disk space, especially along the right side. In the lumbar spine, pathologic changes mostly resemble spondylosis deformans, with pointed spurs (osteophytes) equally in both right and left sides of the column.



l'entesopatia ossificante nella forma di para-sindesmofiti (fig. 1). L'entesopatia del bacino (bacino «merlato») è risultata prevalente nel sesso maschile (5 maschi e 2 femmine).

Discussione

Il termine MGUS (gammopatia monoclonale di significato indeterminato) indica un gruppo di malattie ematologiche caratterizzato dalla presenza di una proteina monoclonale — derivata dalla proliferazione incontrollata di un clone di cellule, normalmente impiegato nella sintesi delle immunoglobuline — in soggetti senza evidenza di mieloma multiplo, macroglobulinemia o altre malattie correlate [6, 7]. La condizione è abitualmente asintomatica e viene scoperta per caso, in corso di altri accertamenti. Le MGUS sono di frequente riscontro: nel 1% nella popolazione adulta e nel 3-4% nella popolazione sopra i 70 anni [7, 8]. I pazienti con MGUS hanno meno di 3 g/dl di proteine monoclonali nel siero ed assenza o tracce di proteinuria di Bence-Jones, meno del 10% di plasmacellule nell'aspirato midollare, non hanno anemia, ipercalcemia, insufficienza renale e lesioni osteolitiche. La diagnosi clinica di gammopatie non è facile [5], specie nei riguardi del mieloma al primo stadio o di quello «indolente» [10]: la percentuale di plasmacellule midollari ed il loro «labeling index» sarebbero discriminanti tra le varie forme [5]. È ovviamente importante stabilire se la proteina monoclonale resterà benigna, oppure progredirà verso una forma di mieloma multiplo [11], di macroglobulinemia, di linfoma o di amiloidosi; per questo — trattandosi, in realtà, di una condizione pre-neoplastica — sono indispensabili monitoraggi periodici del quadro elettroforetico delle proteine sieriche, soprattutto nei soggetti giovani. Secondo il Gruppo Cooperativo per lo studio del mieloma multiplo [11], i pazienti con componente monoclonale nel siero e nelle urine sono diagnosticati portatori di mieloma al primo stadio se hanno lesioni ossee litiche e/o plasmacellule

in DISH, but ossifying enthesopathy predominated in the form of para-syndesmophytes or osteophytes (Fig. 1). In the pelvis, “whiskering” was observed in 3 males and 2 females.

Discussion

MGUS is a group of disorders characterized by the proliferation of a single plasma-cell clone, producing only a homogeneous monoclonal protein—deriving from the disproportionate proliferation of a clone of cells normally engaged in immunoglobulin synthesis—in patients without any clinical signs of myeloma, macroglobulinemia or other related diseases [6, 7]. Incidence of MGUS seems to be considerable (1% in adult population; 3-4% in people aged over 70 years). In MGUS subjects have less than 3 g/dl of monoclonal protein in the serum, less than 10% of plasma cells in the bone marrow aspirate, and have no anaemia, hypercalcaemia, renal insufficiency or osteolytic lesions. Bence-Jones proteinuria is absent or, if present, it is mild. Diagnosis of MGUS is difficult [5] especially in differentiating multiple myeloma, stage one, and indolent multiple myeloma [10]: percentage of bone marrow plasma cells and its “labelling index” are useful in the diagnosis [5]. It is clearly important to establish whether the condition will remain benign or develop in multiple myeloma, macroglobulinemia, lymphoma or amyloidosis; because MGUS is a pre-neoplastic condition, electrophoresis of serum proteins must be performed periodically, especially in young persons. According to Cooperative Group for the study and treatment of multiple myeloma [11], patients with monoclonal components in serum and urine are considered affected by multiple myeloma, stage I, whether lytic lesions are present or BPMC are more than 20%; on the contrary, subjects without these criteria have MGUS.

midollari superiori al 20%; i pazienti che non soddisfano questi criteri sono considerati affetti da MGUS.

La condizione, in molti casi, rimane immutata per molti anni; affezione benigna, ma in circa un quarto dei pazienti si sviluppano un mieloma multiplo, un'amiloidosi o altre malattie correlate [8, 9]. Sebbene la gammopatia monoclonale esista in genere senza altre anomalie, alcune malattie prevalentemente tumorali o del tessuto connettivo (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, spondilite anchilosante, ecc.) presentano il riscontro di una gammopatia monoclonale [6, 8].

Il mancato aumento della proteina monoclonale e l'assenza della malattia linfo-plasmo-proliferativa, osservabile durante il follow-up a lungo termine, sono gli unici dati decisivi per stabilire se il soggetto abbia o meno una gammopatia [12]. Infatti, la componente monoclonale M nei soggetti con MGUS è prodotta dalla proliferazione sproporzionata di un clone di cellule normalmente impiegato nella sintesi immunoglobulinica, ed il suo aumento è in relazione al numero delle cellule del corpo che la producono. Comunque, nella MGUS lo sviluppo clonale è lento e l'evoluzione in mieloma multiplo può manifestarsi solamente dopo un lungo periodo di stasi clonale, mentre nel mieloma il tempo di raddoppiamento medio della massa mielomatosa è di 6 mesi. Infatti, la popolazione clonale nella MGUS è meno di $0,3 \times 10^{12}/m^2$ di plasmacellule (cioè meno di 0,3 kg); al contrario, nel mieloma multiplo la popolazione cellulare patologica è di molto maggiore.

La DISH può essere definita una malattia sistemica, dismetabolica e/o degenerativa, ad eziologia ancora sconosciuta — forse di tipo diatesico — caratterizzata da: 1) ossificazione delle strutture legamentose di contenimento dello scheletro assiale, e 2) entesopatia ossificante periferica, abitualmente bilaterale e simmetrica [14, 20, 21]. La sindrome prevale nel sesso maschile (65-75%). La sua incidenza nella popolazione generale caucasica è valutabile intorno al 15% [13], ma — poiché l'iperostosi, generalmente asintomatica, rappresenta il più delle volte un reperto occasionale — è sicuramente maggiore di quanto riferito dalla letteratura [14]. Colpisce i soggetti di media età (65 anni), con valori estremi tra 48 e 85 anni; tuttavia può essere radiologicamente presente nel quarto decennio di vita, soprattutto in pazienti diabetici, gottosi, dislipidemicici ed obesi [18]. L'eziopatogenesi è ancora sconosciuta [13, 17].

L'associazione tra MGUS e DISH può essere un evento puramente casuale, così come è stato ipotizzato nel mieloma multiplo [15]; tuttavia l'incidenza della DISH nella MGUS (46%) risulta significativamente più alta di quella osservata nel mieloma multiplo (29,8%) e nella popolazione generale (15%). Questa evenienza non esprime certamente il rapporto di causa/effetto, in quanto la DISH coesiste frequentemente nella popolazione anziana, colpita da varie malattie degenerative. Sono state formulate diverse ipotesi:

1) nella nostra serie [15] la DISH è stata osservata nei pazienti mielomatosi sia al I che al III stadio. Inoltre la DISH e il mieloma multiplo colpiscono con prevalenza maschi tra i 60 ed i 70 anni, tuttavia la DISH si riscontra anche in pazienti sotto i 50 anni ed in quelli affetti da mieloma giovanile e plasmocitoma. Pertanto l'alta incidenza della DISH non può essere solamente un'associazione occasionale;

2) la patogenesi della DISH rimane, al momento, sconosciuta. Trattasi possibilmente di una diatesi, ma anche di

The only basis for deciding that a subject has MGUS is the absence of lympho-plasma proliferative disease, during long-term follow-up. The condition remains unchanged for years in the majority of cases and is therefore seemingly benign, but in approximately one fourth of subjects multiple myeloma, amyloidosis or related other disorders occur [8, 9]. Moreover, although MGUS is generally not associated with other abnormalities, nevertheless some neoplastic disease and/or connective tissue disorders (i.e., rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, etc.) may often complicate it. A major cytokinetic difference exists between MGUS and multiple myeloma: in the former, the early clonal trend is slow, and evolution into multiple myeloma may occur only after long periods of clonal stand-off, whereas in the latter condition the median doubling time of the myelomatous mass is six months. As a consequence, the clonal population in MGUS is a minor one, less than $0.3 \times 10^{12}/m^2$ plasmacytes (i.e., less than 0.3 kg), whereas in multiple myeloma the pathologic cell population is greater than that observed in MGUS.

DISH may be defined as a systemic, dysmetabolic and/or degenerative disease of unknown origin characterized by an extensive ossification generally in those sites where tendons and ligaments attach in both the axial and extra-axial skeleton [14, 20, 21]. As such, DISH might not represent a single disease, but rather a diathesis, in which ossification results from an exaggerated response of the body in some patients to stimuli which produce only modest new bone formations in others. Diagnosis is solely based on the radiographic abnormalities mentioned above. Osteopenia is not reported. Nevertheless, symptoms and signs of DISH must be promptly estimated: in fact, the disease reveals itself with pain and stiffness in the spine, recurrent tendonitis and bursitis, and myelopathy. The aetiology of DISH is unknown [13, 17]. Hyperostosis of the spine may be associated with endocrine disorders (i.e., acromegaly, hyperparathyroidism, diabetes mellitus), fluorosis, infections, post-traumatic and post-surgical conditions, neuropathies [18]. Prevalence of DISH is advanced age (mean 65 years) and a 2:1 male-to-female ratio. Incidence of DISH has recently updated from 5-10 % of unselected autopsies to 15-20 % in the elderly [17].

Prevalence of spinal DISH-like hyperostosis in MGUS is 46%. This occurrence can be considered a possible association, similar as proposed in multiple myeloma [15]. At any rate the prevalence of DISH in MGUS patients appears higher than that reported in the literature in multiple myeloma (29,8%) and in the general Caucasian population (15%). In fact, this evenience cannot reflect a cause/effect relationship, because DISH can be expected to coexist frequently in an elderly population, affected by degenerative diseases. Many hypothesis are possible as follows:

1) in our series [15] DISH was observed both in I and III stage myelomatous patients; moreover, DISH and multiple myeloma affect predominantly males aged 60-70 years, but DISH involves also patients younger than 50 years and those subjects affected by juvenile myeloma and by plasmacytoma (which affects patients with an average age of 50 years).

un'alterazione metabolica: sono, infatti, riferite associazioni tra diabete mellito, obesità, amiloidosi ed altre malattie endocrino-metaboliche, senza sicuri rapporti di causa ed effetto. Il mieloma multiplo, come malattia anch'essa discrasica, potrebbe essere una condizione predisponente: giacché esiste una stretta relazione tra mieloma multiplo ed amiloidosi, e l'iperostosi si osserva nell'amiloidosi, le due condizioni potrebbero aggravarsi l'un l'altra;

3) è noto che le lesioni ossee nel mieloma multiplo sono la manifestazione principale della proliferazione neoplastica [2], mediata da diverse citochine [22] secrete dalle plasmacellule (OAF=fattore attivante gli osteoclasti) o da sostanze simil-PTH, in grado di promuovere l'attività osteoclastica ed il riassorbimento osseo [23, 24], causando lesioni più marcate nei mielomi avanzati rispetto a quelle in stadio precoce o alle MGUS, in cui la componente di plasmacellule infiltranti il midollo è modesta [3]. Nelle MGUS non esistono — per definizione — lesioni ossee specifiche radiologicamente dimostrabili; tuttavia alterazioni — non ancora al limite della visibilità — potrebbero realizzarsi tramite il riassorbimento osseo prodotto da cellule pre-mielomatose. La presenza, poi, nel mieloma multiplo di ipercalcemia e ipercalcemia, iperfosforemia ed iperfosfaturia costituirebbe un alto rischio di ossificazioni eterotopiche, simili a quelle che si realizzano — con altro meccanismo — nell'intossicazione da vitamina D, nella milk-alkali-sindrome e nella calcinosi tumorale. I depositi di calcio nelle strutture legamentose (*i.e.*, legamento longitudinale anteriore) potrebbero dare luogo a quadri radiografici simili a quelli descritti nella DISH. Cozzolino [25], infatti, ha dimostrato — in 12 soggetti colpiti da mieloma — la presenza di grandi quantità di interleuchina 1- β in colture supernatanti di plasmacellule, mentre Gherardi [26] ha trovato alti livelli di interleuchina 1- β in 9 pazienti con MGUS e sindrome POEMS, entità caratterizzata da lesioni osteosclerotiche [27].

Dai dati controversi della letteratura [28, 29] si deduce, pertanto, che solamente alcuni casi di MGUS sono capaci di indurre diatesi ossifiche, così come è stato osservato nel mieloma multiplo. Infatti, a parità di condizioni patogenetiche, la produzione di OAF da parte di 300 g di plasmacellule per 10 anni (come si verifica nelle MGUS) potrebbe equivalere a quella generata da 3 kg di plasmacellule per un anno (come avviene nel mieloma). Pertanto la quantità di Ca mobilizzato dallo scheletro — in corso di MGUS — che si localizza nei tessuti molli (vedi tendini e legamenti) è maggiore rispetto a quello osservabile nel mieloma e — quindi — più alta risulta l'incidenza della DISH. I nostri pazienti con MGUS sono certamente quelli con il maggior carico di plasmacellule, che comporta un eccesso di attività osteoclastica, probabilmente stimolata dalla liberazione di interleuchina 1- β . Questo può spiegare l'alta prevalenza della DISH nei soggetti con MGUS.

Conclusioni

La presenza di DISH sia nella MGUS che nel mieloma multiplo non riveste importanza clinica, soprattutto nella prognosi e nel trattamento delle affezioni, specie per quanto riguarda il mieloma multiplo. Tuttavia la possibile presenza di iperostosi scheletrica è un reperto radiografico occasionale da tenere presente quale associazione con le disgamma-globulinemie, evenienza talora trascurata dai radiologi [15].

Therefore, the high incidence of DISH (29.8 %) cannot be explained as an accidental association;

2) the pathogenesis of DISH remains unknown, as mentioned above. It is possible that the condition is a diathesis, but also a metabolic disorder. Association between DISH and diabetes mellitus, obesity, amyloidosis, and endocrine-metabolic disease have been reported, without a clear cause and effect relationship. As a dyscrasic disease, multiple myeloma might be a predisposing condition to hyperostosis: since there is a strict relationship between multiple myeloma and amyloidosis and hyperostosis is observed also in amyloidosis, the two diseases might worsen and interact with each other;

*3) in multiple myeloma the OAF, causing bone resorption often proportionally to the myelomatous mass [23, 24], would release calcium and phosphorus in excess, with secondary hypercalcemia and hypercalciuria, hyperphosphoremia and hyperphosphaturia [22]. This situation would be responsible for a high risk of heterotopic ossifying diathesis, similar to that occurring—through other mechanisms—in D vitamin intoxication, in milk-alkali-syndrome, and in tumoral calcinosis. In this manner, deposits of calcium into ligamentous structures (*i.e.*, anterior longitudinal ligament) may produce a pathologic-radiographic picture similar to that recognized in DISH. Cozzolino [25] has shown that culture supernatants of myelomatous plasma cells contained large amounts of interleukin 1- β in all the multiple myeloma subjects, whereas plasma cells derived from patients with MGUS had undetectable levels of interleukin 1- β . This observation would exclude an important OAF activity in MGUS. On the contrary, Gherardi [26] has observed high serum levels of interleukin 1- β in POEMS syndrome, a disorder typically associated with osteosclerotic and hyperostotic lesions [27].*

*Because pathogenesis of multiple myeloma and MGUS is the same, the production of OAF by 300 g of plasma cells for 10 years (such as occurs in MGUS, condition characterized by a proliferative rate of plasma cells lower than that observed in early myelomatous disease, but totally higher than that in the normal population) might be equivalent to the production of OAF by 3 kg for 1 year. Therefore, in MGUS bone stimuli induced by OAF and plasma cell proliferation—even if lower than those observed in multiple myeloma—are much more prolonged in time (see the slow progression of this condition, before it becomes symptomatic), so that the rate of mobilized calcium from skeleton and localized into soft tissues (*i.e.*, tendons and ligaments) is higher. In this manner, the incidence of DISH-like ossification is higher than that observed in multiple myeloma and in the general population [28, 29].*

Conclusions

There is no clinical relevance of the observation of DISH in MGUS and multiple myeloma, because of the clinical management and prognosis of the latter disease are not influenced by the presence or absence of hyperostosis. Nevertheless, one must know this radiographic finding, as a possible coexisting manifestation in MGUS and myeloma, sometimes overlooked by radiologists [15].

Bibliografia/References

- 1) Kyle RA: Diagnostic criteria of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 6: 347-358, 1992.
- 2) Morra E: Il mieloma multiplo. *Attualità di biologia e terapia. Semin Ematol* 3: 1-131, 1996.
- 3) Bataille R, Chappard D, Alexander C *et al*: Importance of quantitative histology of bone changes in monoclonal gammopathy. *Br J Cancer* 53: 805-810, 1986.
- 4) Durie BGM: Staging and kinetics of multiple myeloma. *Semin Oncol* 13: 300-309, 1986.
- 5) Buchi G, Veglio M, Reviglione G *et al*: The discriminating analysis in the differential diagnosis of monoclonal gammopathies. *Pathologica* 85: 175-181, 1993.
- 6) Osserman EF, Merlini GP, Butler VP: Multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *JAMA* 258: 2930-2937, 1987.
- 7) Castoldi GL, Liso V: *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici*. McGraw-Hill Libri Italia, Milano 2001.
- 8) Kyle RA: "Benign" monoclonal gammopathy. After 20 to 35 years of follow-up. *Mayo Clinic Proc* 68: 26-31, 1993.
- 9) Sonneveld P, Durie BG, Lokhorst *et al*: Analysis of multidrug-resistance (MDR-1) glycoprotein and CD56 expression to separate monoclonal gammopathy from multiple myeloma. *Br J Haematol* 83: 63-67, 1993.
- 10) Alexanian R: Localized and indolent myeloma. *Blood* 56: 521-525, 1980.
- 11) Ucci G, Ricciardi A, Luoni R *et al*: Presenting features of monoclonal gammopathies: an analysis of 684 newly diagnosed cases. Cooperative group for the study and treatment of multiple myeloma. *J Intern Med* 234: 165-173, 1993.
- 12) Weinstein RS: Bone involvement in multiple myeloma. *Am J Med* 93: 591-594, 1992.
- 13) Resnick D: Degenerative diseases of the vertebral column. *Radiology* 156: 3-14, 1985.
- 14) Scutellari PN, Orzincolo C, Franceschini F: Diagnostic criteria of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Eur J Intern Med* 4: 215-222, 1993.
- 15) Scutellari PN, Orzincolo C, Castaldi G: Association between diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and multiple myeloma. *Skeletal Radiol* 24: 489-492, 1995.
- 16) Merlini G, Waldenstrom J, Jayakar SD: A new improved clinical staging system for multiple myeloma based on analysis of 123 treated patients. *Blood* 55: 1011-1019, 1980.
- 17) Resnick D: *Bone and joint imaging*. WB Saunders & Co, Philadelphia, 1996.
- 18) Utsinger PD: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clin Rheum Dis* 11: 325-351, 1985.
- 19) Heraud A, Lafage MH, Laparra J: Myélome condensant. A propos de deux cas avec étude histomorphométrique osseuse. *Rev Rhum* 59: 449-454, 1992.
- 20) Arlet J, Mazieres B: Hyperostose vertébrale ankylosante de Forestier et Rotes-Querol ou maladie hyperostotique. *Radiologie J CEPUR* 9: 85-92, 1989.
- 21) Forestier J, Rotes-Querol J: Senile ankylosing hyperostosis of the spine. *Ann Rheum Dis* 9: 321-330, 1950.
- 22) Kawano M, Yamamoto I, Iwato K: Interleukin-1 rather than lymphotoxin as the major bone resorbing activity in human multiple myeloma cells. *Blood* 73: 1646-1649, 1989.
- 23) Durie BGM, Salmon SE, Mundy GR: Relation of osteoclast activating factor production to extent of bone disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 47: 21-30, 1981.
- 24) Garret IR, Durie BGM, Nedwin GE: Production of lymphotoxin, a bone resorbing cytokine, by cultured human myeloma cells. *N Engl J Med* 317: 526-532, 1987.
- 25) Cozzolino F, Torcia M, Aldinucci D *et al*: Production of interleukin-1 by bone marrow myeloma cells: its role in the pathogenesis of lytic bone lesions. *Blood* 74: 380-387, 1989.
- 26) Gherardi RK, Belec L, Fromont G: Elevated levels of interleukin-1 (IL 1) and IL-6 in serum and increased production of IL-1 mRNA in lymph nodes of patients with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes (POEMS syndrome). *Blood* 83: 2587-2592, 1994.
- 27) Resnick D, Greenway GD, Bardwick PA *et al*: Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes: the POEMS syndrome. *Radiology* 140: 17-20, 1981.
- 28) Pappone N, Parente D, Di Girolamo C *et al*: Prevalenza dell'iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (DISH) in corso di gammopatie monoclonali di incerto significato (MGUS). *Reumatismo* 47 Suppl 2: 407 (abstr), 1995.
- 29) Salgado C, Blade J, Lopez Guillermo A *et al*: Mieloma multiple tras gammopatia monoclonal de significado incerto. Estudio de 10 pacientes. *Sangre Barc* 38: 371-374, 1993.

Dott. G. Antinolfi
Via Cittadella, 3
44100 Ferrara FE
Tel. 3479528147
E-mail: gantinolfi@sirm.org