

Le discrasie plasmacellulari

A cura di Daniele Derudas

I disordini plasmacellulari (definiti anche discrasie plasmacellulari o malattie plasmacellulari proliferative) rappresentano uno spettro di gammopatie monoclonali progressivamente sempre più gravi dal punto di vista clinico, associate a una instabilità genetica. Le plasmacellule (PCs) normali sono cellule B altamente differenziate allo stadio terminale che generano uno spettro di anticorpi con differenti catene pesanti (IgM, IgG, IgA, IgD, and IgE) e catene leggere (kappa e lambda), come parte della risposta immune umorale (1).

In caso di discrasia plasmacellulari, le plasmacellulari clonali iperproducono anticorpi "monoclonali" patologici o loro frammenti, definiti paraproteina o componente monoclonale, nel sangue e/o urine, con o senza rilevanti segni o sintomi clinici (2, 3). Tipicamente, queste proteine non sono funzionali e, quando depositate negli organi, possono causare un grave danno tissutale o d'organo (3, 4).

La gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS) è la discrasia plasmacellulare più frequente. È definita dalla presenza di una componente (≤ 3 g/dL) e/o infiltrazione plasmacellulare monoclonale del midollo osseo $< 10\%$, senza evidenza di danno scheletrico o d'organo.

Il Mieloma Multiplo asintomatico o Smoldering (SMM) caratterizzato da una componente monoclonale ≥ 3 g/dL e presenza $\geq 10\%$ di plasmacellule monoclonali nel midollo osseo, in assenza di danno d'organo o tissutale, o criteri CRAB (Ipercalcemia, Insufficienza Renale, Anemia, Lesioni Ossee) (5).

Il Mieloma Multiplo (MM) è definita dalla presenza di più del 10% di plasmacellule monoclonali nel midollo osseo e dalla presenza di danno d'organo (≥ 1 criterio CRAB) o biomarcatori di malignità (PCs $\geq 60\%$; involved/uninvolved free light chain ratio (rFLC) ≥ 100 ; > 1 lesione focale alla Risonanza Magnetica Nucleare) (6).

Il Plasmocitoma è un tumore plasmacellule solido con interessamento solitario osseo o presentazione come tessuto molle extramidollare. Circa il 20% dei casi è associato con una piccola componente monoclonale, tipicamente IgA (7).

La Leucemia plasmacellulare è una malattia simile al Mieloma Multiplo, cui differisce per la presenza di plasmacellule monoclonali circolanti $> 2 \times 10^9/L$ o, in alternativa, $> 20\%$ leucociti circolanti (8). La soglia è stata recentemente ridefinita a $> 0.5 \times 10^9/L$ plasmacellule monoclonali nel sangue o $> 5\%$ leucociti circolanti (9).

L'Amiloidosi a catene leggere (AL) è una malattia rara causata dalla produzione di catene leggere monoclonali, tipicamente λ . Le catene leggere si depositano in tessuti e organi, principalmente reni, cuore, sistema nervoso periferico e autonomo, causando grave interessamento d'organo e

morte. Al fine di definire la diagnosi è necessaria l'esecuzione di biopsia del grasso periombelicale, del midollo osseo o dell'organo interessato (10, 11).

Il Linfoma Linfoplasmocitico, anche conosciuto come macroglobulinemia di Waldenström a (WM), è associato alla presenza di una componente monoclonale IgM e $\geq 10\%$ di linfoplasmociti nel midollo osseo. La malattia è caratterizzata da sintomi di iperviscosità, sintomi correlati alla paraprotidemia IgM (anemia emolitica da agglutinine fredde, crioglobuline di tipo II, neuropatia, amiloidosi) sintomi B (perdita di peso non spiegabile, febbre, sudorazioni notturne, prurito sine materia), nonché dalla mutazione MYD88 (12).

La sindrome di POEMS è una rara sindrome paraneoplastica, caratterizzata da poliradiculoneuropatia, organomegalia endocrinopatia, discrasia plasmacellulare e lesioni cutanee.

Altri segni e sintomi non compresi nell'acronimo sono le lesioni ossee sclerotiche, elevati livelli VEGF, malattia di Castelman (criteri maggiori), papilledema, trombocitosi/eritrocitosi, sovraccarico extravascolare, trombofilia, e alterazione dei test funzionali polmonari (criteri minori). La diagnosi è definita dalla presenza di tre criteri maggiori, due dei quali devono includere la poliradiculoneuropatia e la discrasia plasmacellulare monoclonale, e almeno un criterio minore (13).

Tabella 1. Criteri diagnostici delle discrasie plasmacellulari

| Disease | Disease definition |
|----------------------------|--|
| MGUS | Componente monoclonale < 3g/dL; plasmacellule monoclonali midollari < 10%; assenza di criteri CRAB |
| SMM | Componente monoclonale $\geq 3\text{g/dL}$ e/o plasmacellule monoclonali midollari $\geq 10\%$; assenza di criteri CRAB |
| MM | Plasmacellule monoclonali midollari $\geq 10\%$; presenza di componente monoclonale sierica e/o urinaria e ≥ 1 criterio CRAB a; PCs $\geq 60\%$ I/U rFLC > 100; > 1 lesione focale alla Risonanza Magnetica Nucleale |
| Plasmacytoma | Lesione ossea solitaria o lesione dei tessuti molli costituita da plasmacellule monoclonali (dimostrata alla biopsia); assenza di criteri CRAB ia |
| Plasma cell leukemia | > $2 \times 10^9/\text{L}$ di plasmacellule circolanti o, alternativamente, > 20% di leucociti circolanti nel sangue periferico Cut-off: rivisitati > $0.5 \times 10^9/\text{L}$ di plasmacellule circolanti monoclonali o > 5% di leucociti circolanti nel sangue periferico |
| AL amyloidosis | Sindrome sistemica associata alla sostanza amiloide (syndrome nefrosica; restrictive cardiomiopatia restrittiva; sindrome del tunnel carpale, macroglossia; neuropatia) + discrasia plasmacellulare monoclonale (tipicamente λ) + biopsia del grasso periombelicale, biopsia del midollo osseo o dell'organo interessato positivo colorazione del Rosso Congo |
| Lymphoplasmacytic lymphoma | Componente monoclonale IgM + $\geq 10\%$ linfoplasmociti midollari +/- iperviscosità, sintomi B o IgM-relati + mutazione MYD88 |
| POEMS syndrome | Polineuropatia + discrasia plasmacellulare monoclonale (tipicamente λ) + tre criteri maggiori ed un criterio minore |

Bibliografia

1. [Kierszenbaum AL. Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology. Mosby Inc., 2002](#)
2. Dutta AK, Hewett DR, Fink JL, et al. Cutting edge genomics reveal new insights into tumour development, disease progression and therapeutic impacts in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2017;178:196-208.
3. El-Ayoubi A, Wang JQ, Hein N, Talaulikar D. Role of plasma cells in Waldenström macroglobulinaemia. *Pathology* 2017;49:337-345.
4. Al-Hussain T, Hussein MH, Al Mana H, Akhtar M. Renal involvement in monoclonal gammopathy. *Adv Anat Pathol* 2015;22:121-134.
5. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:3-9.
6. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl_4):iv52-iv61.
7. Boll M, Parkins E, O'Connor SJ, et al. Extramedullary plasmacytoma are characterized by a 'myeloma-like' immunophenotype and genotype and occult bone marrow involvement. *Br J Haematol* 2010;151:525-527.
8. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-757.
9. Ravi P, Kumar SK, Roeker L, et al. Revised diagnostic criteria for plasma cell leukemia: results of a Mayo Clinic study with comparison of outcomes to multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2018;8:116.
10. Hu Y, Wang M, Chen Y, et al. Immunophenotypic analysis of abnormal plasma cell clones in bone marrow of primary systemic light chain amyloidosis patients. *Chin Med J (Engl)* 2014;127:2765-2770.
11. Paiva B, Vidriales MB, Pérez JJ, et al. The clinical utility and prognostic value of multiparameter flow cytometry immunophenotyping in light-chain amyloidosis. *Blood* 2011;117:3613-3616.
12. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2019;94:266-276.
13. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2017;92:814-829.