

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) è 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 definito 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 plasmacellulare 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 $< 3\text{g/dL}$; 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 alla 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.