

# Paraproteinemické neuropatie

**MUDr. Monika Turčanová Koprušáková, PhD., prof. MUDr. Egon Kurča, PhD.**

Neurologická klinika Jesseniovej LF UK a UN, Martin

Poznáme celý rad rôznych typov neuropatií, ktoré sú spojené s abnormálnou produkciou imunoglobulínov. Označujeme ich termínom paraproteinemické, resp. dysproteinemické neuropatie. Paraproteinémiá je heterogénne ochorenie, pri ktorom môže monoklonálna gamapatia predstavovať v zásade benígny proces, ktorý nazývame monoklonálna gamapatia s neurčeným významom (MGUS). Na druhej strane môže monoklonálna gamapatia poukazovať na prítomnosť systémového malígneho hematologického ochorenia. Hlavné diagnózy často asociované s periférnou neuropatiou sú: Waldenströмова makroglobulinémia (WM), POEMS (polyneuropatia, organomegália, endokrinopatia, monoklonálna gamapatia, kožné zmeny), mnohonásobný myelóm (MM) a primárna amyloidóza (AL). V článku sú uvedené patofyziologické, klinické, elektrofyziologické aj terapeutické charakteristiky neuropatických syndrómov združených s prítomnosťou paraproteínu.

**Kľúčové slová:** monoklonálna gamapatia, paraproteín, neuropatia, POEMS, myelóm, amyloid

## Paraproteinaemic neuropathies

There is a wide range of different types of neuropathies that are associated with abnormal immunoglobulin production. They are referred to as paraproteinaemic or dysproteinaemic neuropathies. Paraproteinaemia is a heterogeneous disease in which monoclonal gammopathy can essentially represent a benign process referred to as monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). On the other hand, monoclonal gammopathy can point out to the presence of a systemic haematological malignancy. The main diagnoses often linked with peripheral neuropathy include: Waldenström's macroglobulinaemia (WM), POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes), multiple myeloma (MM), and primary amyloidosis (AL). The article presents pathophysiological, clinical, electrophysiological, and therapeutic characteristics of neuropathic syndromes associated with the presence of paraprotein.

**Key words:** monoclonal gammopathy, paraprotein, neuropathy, POEMS, myeloma, amyloid

## Úvod

Paraproteinémiá je stav, kedy monoklonálne plazmatické bunky produkujú určité množstvo monoklonálneho proteínu, pričom najčastejšie ide o imunoglobulíny. Používaným synonymom paraproteínu je aj M-proteín (monoklonálny proteín). M-proteíny sú prítomné v rôznych cirkulujúcich tekutinách (najčastejšie sérum), ale môžu vytvárať aj depozity v rôznych tkanivách organizmu. Imunoglobulíny sa skladajú z 2 ťažkých a 2 ľahkých reťazcov a označujú sa podľa typu ťažkého reťazca (triedy IgG, IgA, IgM, IgD a IgE). Ľahké reťazce môžu byť typu kappa alebo lambda. V prípade selektívnej produkcie ľahkých reťazcov plazmatickými bunkami sú tieto následne zistené aj v moči ako tzv. Bence-Jones bielkovina. Paraproteinémiá nie je až takou zriedkavou laboratórnou abnormalitou. Môže byť detegovaná štandardným sérologickým vyšetrením aj klinicky zdravých osôb. Uvádza sa, že približne 1 % zo 7 000 vyšetrených jedincov starších ako 25 rokov má prítomný M-proteín bez súčasnej malígnej proliferácie monoklonálnych plazmatických buniek (Montoto et al., 2003). Iné štúdie uvádzajú prevalenciu 1,7 % u osôb starších ako 50 rokov, 3 % u starších ako 70 rokov a až 23 % u osôb vo veku 75–84

rokov (El-Difrawy et al., 2012). Klinické jednotky s paraproteínom rozdeľujeme do dvoch základných skupín: 1 – monoklonálne gamapatie s neurčeným významom (MGUS – monoclonal gammopathy of undetermined significance) a 2 – malígne monoklonálne gamapatie (syndróm POEMS, solitárny alebo mnohonásobný myelóm, Waldenströмова makroglobulinémia, primárna amyloidóza atď.)

Periférna neuropatia sa môže vyskytnúť v koincidencii s monoklonálnou gamapatiou. Periférna neuropatia môže byť dokonca iniciálnym príznakom závažnej hematologickej malignity. Skupina pacientov so súbehom neuropatie a gamapatie vyžaduje detailné dovyšetrovanie. Pacienti s idiopatickou neuropatiou majú monoklonálnu gamapatiu signifikantne častejšie v porovnaní so všeobecnou populáciou – niektorí autori uvádzajú až 10 % (Kissel et Mendell, 1996). Kauzálna súvislosť neuropatie a gamapatie sa však v následnom diagnostickom procese musí potvrdiť alebo vylúčiť (niekedy až histologickým vyšetrením nervu), pričom obzvlášť vo vyššom veku prichádza pomerne často do úvahy koincidencia viacerých patomechanizmov podieľajúcich sa na genéze neuropatie (Rajabally, 2011). Všetci pacienti s chronickou neuropatiou musia mať nevyhnutne potvrdenú alebo vylúčenú

prítomnosť monoklonálneho proteínu v sére (El-Difrawy et al., 2012).

## Diagnostika

Detekcia M-proteínu v sére je možná štandardnou elektroforézou sérových proteínov. Imunofixačná elektroforéza séra (ktorá by mala byť aktuálnym štandardom) je však podstatne senzitivnejšia a umožňuje stanoviť aj relatívne nízke koncentrácie paraproteínu (Rojas-García et al., 2013). Keď zistíme prítomnosť paraproteínu je potrebné vykonať klinické vyšetrenie ako aj ďalšie pomocné zobrazovacie a laboratórne vyšetrenia s cieľom potvrdiť alebo vylúčiť systémové hematologické ochorenie. Klinicky hľadáme hlavne hepatosplenomegáliu a lymfadenopatiu. Laboratórne vyšetrujeme krvný obraz, obličkové a pečenevé funkcie, minerály, zápalové faktory vrátane analýzy moča. Kostné osteolytické alebo osteosklerotické ložiská zobrazujeme konvenčnou skiagrafiou, ktorú dnes dopĺňa CT vyšetrenie (okrem kostí vyšetrujeme aj hrudník a brucho). Ďalšou možnosťou je tzv. celotelové MR. Pre diagnostiku syndrómu POEMS je kľúčové aj stanovenie sérovej hladiny vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF – vascular endothelial growth factor). Rovnako biopsia kostnej drene je štandardnou

súčasťou diagnostického algoritmu pri paraproteínemii. V prípade potvrdenia hematologickej malignity s paraproteínemiu prechádza terapeutická kompetencia z rúk neurológa do rúk hematológov.

### Paraproteínemické neuropatie

Neuropatie asociované s paraproteínom predstavujú heterogénnu skupinu ochorení periférneho nervového systému. Existujú rôzne klinické fenotypy (napríklad symetrická motorická a senzitivná neuropatia, symetrická senzitivná neuropatia, distálna symetrická neuropatia, kraniálne neuropatie, mononeuritis multiplex). Rovnako sa odlišujú mnohokrát nie známe patofyziologické mechanizmy, klinický vývoj a terapeutická odpoveď. Akákoľvek diagnostická klasifikácia musí zohľadniť konkrétny klinický periférny neuropatický syndróm, triedu paraproteínu, prípadnú prítomnosť hematologickej malignity, antineuronálne alebo antigangliozidové autoprotilátky, elektrofyziologický profil neuropatie ako aj (ak je to možné) potvrdenie priamej kauzality medzi neuropatiou a paraproteínom (Hadden et al., 2011). Nedostatok klinických štúdií a nízke počty pacientov neumožňujú zatiaľ uspokojivú a adekvátnu interpretáciu a selekciu liečebných postupov (Dalakas, 2012).

Na základe experimentálnych štúdií sa predpokladá, že neuropatia vznikne, ak dôjde k strate imunologickej tolerancie k jednotlivým zložkám periférneho nervu (myelín, Schwannova bunka, axón). Pri niektorých typoch neuropatie je priamy dôkaz autoimunitnej reakcie sprostredkovej špecifickými autoprotilátkami alebo autoreaktívnymi T-lymfocytmi, kým pri ďalších nie sú imunologické mechanizmy zatiaľ známe alebo potvrdené, a to často napriek dobrej klinickej odpovedi na imunoterapiu. Antigény v nodálnej, paranodálnej a juxtapanodálnej oblasti sa považujú za potenciálne kritické ciele, čo by vysvetľovalo zlyhanie vedenia nervom a následne jeho rýchlu regeneráciu. Ďalšie terapeutické smerovanie je zamerané na testovanie nových imunomodulancií 3. a 4. generácie, ktoré ovplyvňujú T a B lymfocyty, chemokíny a cytokíny, ako aj napríklad rôzne ďalšie molekuly, ktoré sa uplatňujú pri procesoch transmigrácie a/alebo transdukcie (Dalakas, 2013).

### Definícia MGUS

Monoklonálna gamapatia je vo viac ako 25 % spojená s hematologickou malignitou (Ambler, 2013). Približne dve tretiny pacientov s M-proteínom však nemajú malígny klonálnu expanziu plazmocytov. Týchto pacientov ozna-

čujeme skratkou MGUS. Presná definícia MGUS zahŕňa: 1. M-proteín < 30 g/l; 2. plazmocyty v kostnej dreni < 10%; 3. Bence-Jones proteinúria < 1 g/24 hod; 4. žiadne kostné ložiská a 5. neprítomnosť anémie, hyperkalcémie a renálnej insuficiencie. Miera rizika výskytu monoklonálnej gamapatie taktiež závisí od etnického faktora. Až dvakrát vyššia prevalencia MGUS bola pozorovaná v skupine Afroameričanov oproti kaukazskej populácii. Rovnako je zaznamenaná nižšia prevalencia v japonskej populácii v porovnaní s americkou (Rojas-Garcia et al., 2013). Vyššie riziko vzniku MGUS majú prvostupňoví príbuzní osôb s MGUS alebo s hematologickou malignitou združenou s M-proteínom.

Časť pacientov s MGUS je ohrozená malígnym zvratom ochorenia. Všeobecne sa hovorí o konverzii asi 1 % osôb s MGUS do definitívnej hematologickej malignity v priebehu jedného roka (Ambler, 2013). Navyše s pribúdajúcimi rokmi riziko malígneho zvratu vôbec neklesá, ale nezostáva ani rovnaké. Kumulatívne riziko malígneho zvratu 25 rokov od stanovenia diagnózy MGUS dosahuje podľa niektorých autorov až 30 % (Hadden et al., 2011). Všetci pacienti s MGUS by mali byť najmenej jedenkrát ročne laboratórne monitorovaní. V prípade podozrivého vzostupu množstva paraproteínu je nevyhnutná hematologická konzultácia. Časť odbornej verejnosti považuje za rizikové iba paraproteínemie typu IgM, ale tento názor nemá širšiu podporu. Nezávislými markermi potenciálnej konverzie MGUS môže byť úbytok hmotnosti, progresia neuropatie a stúpajúci titer monoklonálneho proteínu (Živkovič et al., 2009; Filosto et al., 2012).

V skupine osôb s MGUS má najväčšie zastúpenie trieda IgG 68,9%, trieda IgM 17,2%, trieda IgA 10,8% a 3% gamapatií sú biklonálne (Kyle et al., 2006). MGUS asociovaná s neuropatiou je najčastejšie spojená s triedou IgM (približne polovica prípadov). Ďalší autori uvádzajú súbeh MGUS a neuropatie pri triede IgM v 30–50%, pri triede IgA 15% a pri triede IgG iba 5% prípadov (Nobile-Orazio et al., 1992).

### Neuropatia asociovaná s IgM MGUS

Najčastejšou a najlepšie definovanou paraproteínemickou neuropatiou je neuropatia asociovaná s monoklonálnym imunoglobulínom triedy IgM, ktorý reaguje proti cieľovému antigénu – MAG (myelin associated glycoprotein). Anti-MAG neuropatia má obyčajne klinický obraz pomaly progredujúcej distálnej symetrickej senzitivne-motorickej polyneuropatie. Pacienti udávajú akralné parestézie alebo hypes-

téziu, menej často pálenie, ďalej ataxiu spojenú s neistotou pri chôdzi. Klinický obraz dopĺňala distálna svalová slabosť a možný posturálny tremor horných končatín (Nobile-Orazio et al., 1992; Capasso et al., 2002). Aj keď má tento typ neuropatie – nazývame ju DADS-M (distal acquired demyelinating symmetric neuropathy – M-protein) – často pomerne mierny priebeh a vykazuje pomalú progresiu, tak na druhej strane až 44 % pacientov môže byť v priebehu niekoľkých rokov zneschopnených pre závažný tras rúk a proprioceptívnu ataxiu chôdze (Nobile-Orazio et al., 2000). Testovanie anti-MAG autoprotilátok považujeme za bezpodmienečne potrebné u všetkých pacientov s IgM MGUS neuropatiou (Nobile-Orazio et al., 2008).

Elektrofyziologicky je DADS-M charakterizovaná disproporcionálnym predĺžením terminálnych motorických latencií vo vzťahu k proximálnej motorickej vodivosti. Bolo preto navrhnuté, aby sa index terminálnej latencie (TLI – terminal latency index) v hodnote < 0,25 stal elektrodiagnostickým markerom na odlíšenie DADS-M od neuropatií s charakteristikou CIDP združenej s paraproteínom. Niektoré ďalšie štúdie diagnostický prínos TLI nepotvrdili (Radziwill et al., 2003). Analogicky je distálne spomalená senzitivná vodivosť, ale jej porovnanie s proximálnejšou senzitivnou vodivosťou je už metodicky problém trochu inej kategórie v porovnaní s motorickým vedením. Kondukčné bloky, CMAP s temporálnou disperziou, patologický SNAP n. medianus a súčasne fyziologický SNAP n. suralis sa pri DADS-M nevyskytujú na rozdiel od CIDP, pre ktorú sú charakteristické. Podkladom tejto elektrofyziologickej charakteristiky je fenomén uniformnej a na dĺžke axónov závislej demyelinizácie pri DADS-M (Notermans et al., 2000; Capasso et al., 2002).

Pri DADS-M sú opísané zmiešané demyelinizačné a axonálne zmeny, prítomnosť mononukleárných infiltrátov a depozitá IgM v myelíne detegované priamou imunofluorescenciou. Elektrónová mikroskopia ukáže rozšírenie väčšiny lamiel myelínu, ale najmä lamiel vonkajšej vrstvy, čo sa považuje za citlivý histopatologický marker anti-MAG neuropatie (Ellie et al., 1996). Morfologická štúdia biopsie n. peroneus a n. suralis pacientov s anti-MAG neuropatiou ukazuje priamu koreláciu medzi rozšírením jednotlivých lamiel myelínu a penetráciou IgM do myelínovej pošvy zvonku smerom dovnútra (Ritz et al., 1999).

S IgM MGUS sú okrem vyššie opísanej DADS-M neuropatie s anti-MAG aktivitou, ktorá predstavuje samostatnú a precízne definovanú

jednotku, spojené aj iné typy neuropatií. Čo sa týka autoprotilátok, tak ide o protilátky proti glykolipidom periférnych nervov (SGPG – sulfated glucuronyl paragloboside, SGLPG – sulfated glucuronyl lactosaminyl paragloboside), ktoré majú s anti-MAG skříženú reaktivitu. Pri SGPG a SGLPG je aj neuropatia typu DADS-M a spolu s anti-MAG tvoria 52% IgM MGUS asociovaných neuropatií. Ďalších 26% má anti-sulfatidové protilátky a 22% antigangliozidové protilátky (napríklad GQ1b, GM1, GM2, GD1a, GD1b) (Caudie et al., 2001).

Súhrnne môžeme povedať, že pri IgM MGUS môžeme nájsť fenotyp DADS-M, ktorý nemá dobrú responzibilitu na imunoterapiu. Podľa Cochrane Review 2012 nie je v prípade DADS-M favorizovaný žiadny liečebný postup s výnimkou nízkej štatistickej významnosti v prospech rituximabu (Lunn et Nobile-Orazio, 2012). Rituximab je monoklonálna protilátka namierená proti B-lymfocytovému antigénu CD20, ktorá sa podáva v dávke 375–750 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát týždenne. Základný liečebný cyklus trvá 4 týždne s ďalším pokračovaním podľa klinickej odpovede. Recentná placebo kontrolovaná klinická štúdia s rituximabom INCAT (inflammatory neuropathy cause and treatment) nepreukázala zlepšenie v primárnych cieľoch (napríklad citlivosť). Výsledky INCAT však predsa len potvrdili zlepšenie niektorých sekundárnych cieľov, ako bola miera zneschopenia pacientov (otázkou je, prečo bola v štúdiu miera zneschopenia iba sekundárnym cieľom) (Léger et al., 2013).

Neuropatie fenotypu CIDP pri IgM MGUS, naopak, reagujú dobre na štandardnú imunosupresívnu/imunomodulačnú terapiu CIDP a nezriedka sú klinicky stabilizované aj bez liečby. IgM MGUS môže byť asociovaný aj s axonálnym typom neuropatie, ktorý je obvyčajne senzitivný alebo senzitivne-motorický a závislý od dĺžky axónov. V likvore aj v histologickom obraze chýbajú známky inflamácie. Klinický vývoj je obvyčajne pomalý, časť pacientov je bez imunoterapie a farmakologicky sa kontroluje frekventný príznak, ktorým je neuropatická bolesť (Raheja, Specht et Simmons, 2015).

Za osobitnú zmienku stojí jednotka CANOMAD (Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, M-protein, cold Agglutinins and anti-Disialosyl antibodies). Ide o zriedkavú neuropatiu asociovanú s IgM MGUS. Klinický obraz pozostáva z nebolestivej proprioceptívnej ataxie, oftalmoparézy a vyššie uvedených laboratórnych abnormalít. Syndróm môžu dopĺňať bulbárne príznaky a slabosť tvárového svalstva. Vzorec poškodenia je veľmi podobný Miller-

Fisher syndrómu, ale vývoj je chronický a trvá roky až desaťročia. Časť pacientov má (aj vďaka imunoterapii) relaps-remitujúci priebeh. V terapii boli použité IVIg aj rituximab (Kam et al., 2011).

### Neuropatia asociovaná s IgG alebo IgA MGUS

Spojenie medzi IgG alebo IgA MGUS a periférnou neuropatiou je menej vyznačené, ako pri IgM MGUS. Napriek tomu sú tieto neuropatie pomerne frekventné a rozdeľujeme ich do dvoch podskupín: 1. neuropatie typu CIDP s multifokálnou demyelinizáciou a dobrou klinickou odpoveďou na štandardnú imunoterapiu CIDP a 2. chronické axonálne senzitivne-motorické neuropatie s distálnym akcentom a kolísavou responzibilitou na imunoterapiu. Histopatologický dôkaz pravdepodobnej účasti paraproteínu v patogenéze neuropatie môže vo vybraných prípadoch umožniť eskaláciu imunosupresívnej liečby, ktorá vybočuje zo zaužívaných štandardov. Uvádzame príklad IgA MGUS demyelinizačnej neuropatie so zlyhaním liečby prednizónom, plazmaferézou a IVIg. Rozšírenie myelínových lamiel s depozitmi IgA podnietilo autorov k podaniu vysokodávkovaného cyklofosfamidu vnútrožilovo, následne celotelovej iradiácii kombinovanej s allogénnou transplantáciou kostnej drene. Predmetná liečba zásadne potlačila klinicky ťažkú a zneschopňujúcu neuropatiu po zlyhaní predchádzajúcich liečebných postupov (Vallat et al., 2005).

### Waldenströmova makroglobulinémia

Waldenströmova makroglobulinémia (WM) je B-bunkové lymfoproliferatívne ochorenie s paraproteínom triedy IgM v sére a plazmocytárnou infiltráciou kostnej drene. IgM paraproteín je v sére obvyčajne v koncentrácii > 30 g/l a lymfoplazmocytárna infiltrácia kostnej drene je > 10%. Z uvedeného vyplýva, že ide o priame maligne pokračovanie IgM MGUS. WM postihuje častejšie mužov. Je to ochorenie vyššieho veku a iba malý počet pacientov má menej ako 50 rokov.

Laboratórne zisťujeme cytopéniu (hemoglobín pod 110 a trombocyty pod 120 000) s hyperviskóznym sérovým syndrómom (únava, dýchavičnosť, závrat, rozmazané videnie). Hepatosplenomegáliu s lymfadenopatiou má iba štvrtina pacientov. V čase stanovenia diagnózy má polyneuropatiu asi 20% pacientov s WM, neskôr tento počet narastá na 47% (Levine et al., 2006). Polovica neuropatií má protilátkovú anti-MAG aktivitu a fenotypovo

zodpovedá DADS-M. Pri WM sa vyskytujú aj axonálne a zmiešané axonálne a demyelinizačné neuropatie. Patogeneticky prichádzajú do úvahy infiltrácia periférnych nervových štruktúr plazmocytmi, koexistujúca ľahkoreťazcová amyloidóza, kryoglobulinémia II. typu podľa Broueta alebo IgM autoprotilátky proti iným antigénom periférnych nervov.

V liečbe WM používame opakované plazmaferézy na riešenie hyperviskózneho syndrómu. IgM MGUS s menej ako 10% infiltráciou kostnej drene blastmi (nazývaná aj asymptomatická WM) nevyžaduje liečbu, ale iba dôsledný monitoring. Pacienti s rozvíjajúcou sa WM a polyneuropatiou môžu byť liečení monoterapiou rituximabom. Eskalácia terapie pozostáva z vysokých dávok steroidov a vnútrožilového cyklofosfamidu (Anderson et al., 2012).

### POEMS

POEMS (Polyneuropathy Organomegaly Endocrinopathy M-protein Skin changes) je hematologická malignita s komplexným klinickým obrazom a vekom vzniku už od 25 do približne 60 rokov (postihuje mladšie vekové skupiny v porovnaní s mnohonásobným myelómom) nazývaná aj Crow-Fukase syndróm. Na stanovenie diagnózy POEMS sú mandatorné dva hlavné príznaky (polyneuropatia, M-proteín – ide o IgA alebo IgG lambda proteín) a z ďalších troch hlavných príznakov (osteosklerotická lézia/lézie, elevácia sérového VEGF, Castlemanova choroba) musí byť prítomný ešte jeden. Zo šiestich vedľajších príznakov (organomegália, zvýšenie objemu extracelulárnej tekutiny, endokrinnopatia, kožné zmeny, edém papily zrakového nervu a trombocytóza/polycytémia) musí byť prítomný aspoň jeden.

Polyneuropatia je veľmi často prvým príznakom POEMS. Ide o symetrické zmiešané motorické a senzitivné poškodenie, ktoré sa začína distálne na dolných končatinách a postupne progreduje proximálne ako aj na horné končatiny. Klinicky ide o agresívny typ polyneuropatie, kedy vo viac ako polovici prípadov sú pacienti pripútaní na invalidný vozík už po roku od vzniku neuropatie. Elektrofyziológicky ide o kombináciu axonálnych aj demyelinizačných zmien, pričom distálny akcent charakteristický pre DADS-M nie je prítomný. Rovnako chýbajú kondukčné bloky typické pre CIDP (Min, Hong et Lee, 2005). Vyšetrením likvoru zisťujeme výraznú eleváciu proteínu spravidla pri kvantitatívnej normocytóze. Z ďalších laboratórnych parametrov býva zvýšenie sérovej hodnoty VEGF,

ktoré podľa niektorých autorov reflektuje aktivitu ochorenia (Watanabe et al., 1998).

Kľúčovou úlohou neurológa je myslieť na a následne stanoviť diagnózu POEMS, keďže iniciálnym príznakom je obyčajne závažná a zneschopňujúca polyneuropatia. Tam aj obyčajne poslanie neurológov končí, keďže terapia štandardne náleží onkohematológom. Preto zmienime liečbu POEMS veľmi stručne. V minulosti použitých schém bolo mnoho, spoľahlivé kontrolované klinické štúdie viac-menej chýbajú a väčšinou sa aktuálne odporúča takýto postup. Pri 1 – 2 solitárnych osteosklerotických léziách bez infiltrácie kostnej drene sa odporúča radikálna chirurgická a radiačná liečba. Pri infiltrácii kostnej drene sa odporúča jej autológa transplantácia (ak je možná). V záporných prípadoch sú odporúčené rôzne chemoterapeutické kombinácie (napríklad bortezomib a bevacizumab). V udržiavacej liečbe sa najčastejšie používa lenalidomid a thalidomid (s thalidomidom je potrebná opatrnosť pre jeho neurotoxický účinok) (Graus et Dalmau, 2013).

### Mnohonásobný myelóm

Mnohonásobný myelóm (MM) je najčastejšia hematologická malignita združená s paraproteínom (non-sekrečný MM predstavuje iba 3% symptomatických foriem MM) (International Myeloma Working Group, 2003). Ide o ochorenie vyššieho veku s najvyšším výskytom v siedmej dekáde a neskôr (iba 10% pacientov má pod 50 rokov veku). (Kyle et al., 2003). Vstupné ťažkosti pacientov zahŕňajú únavu, celkovú slabosť, úbytok telesnej hmotnosti, bolesti v kostiach a časté infekcie. Laboratórne spravidla nechýba anémia, hyperkalcémia a známky obličkovej nedostatočnosti. M-proteín je najčastejšie typu IgG kappa. V úvode klinickej manifestácie MM sa periférna neuropatia vyskytuje v 11–13%. V ďalšom priebehu ochorenia sa polyneuropatia vyvinie až u 75% pacientov (Richardson et al., 2012).

Mechanizmus poškodenia periférneho nervového systému pri MM je rôznorodý (imunitné mechanizmy, kompresia pri osteolytickom poškodení napr. stavcov, priama infiltrácia koreňov, plexov a nervov malignými bunkami, neurotoxická cytostatiká). Z toho priamo vyplýva aj heterogenita klinického obrazu periférnej neuropatie (senzitívna neuropatia, progresívna senzitivne-motorická neuropatia, dominantne motorická neuropatia, mononeuritis multiplex) ako aj pestrá paleta elektrofyziologických korelátov.

Z dôvodu súbehu MM s primárnou amyloidózou (AL) v 30–40% pacientov odporúčame

všetkým osobám s MM biopticky potvrdiť alebo vylúčiť prítomnosť amyloidu vo vybraných tkanivách (Raheja et Specht et Simmons, 2015).

Liečba MM je mimo kompetencie neurológa. Používajú sa hlavne cytostatické chemoterapeutiká (thalidomid, bortezomib, lenalidomid, pomalidomid), z ktorých viaceré majú nezanedbateľný neurotoxický potenciál (Rajkumar, 2011). Tlmenie bolesti v stredných a pokročilých štádiách MM je opäť skôr v rukách algeziológov. Úlohou neurológa je teda v čase vzniku neurologických príznakov pri MM klinicky a elektrofyziologicky definovať typ periférnej neuropatie a pri využití hlavne vyšetrenia likvoru a MR sa pokúsiť aj definovať mechanizmus poškodenia PNS. Druhou výzvou pre neurológa je zachytiť prípadný neurotoxický komponent periférnej neuropatie (napríklad rýchle zhoršenie pri cytostatickej liečbe), ktoré môže podmieniť úvahy o zmene farmakoterapie MM.

### Primárna amyloidóza

Primárna amyloidóza (AL) je systémové ochorenie podmienené tvorbou ľahkých imunoglobulínových reťazcov maligným klonom plazmocytov. V rámci AL jednoznačne prevažujú formy s reťazcami lambda. Priemerný vek vzniku je 65 rokov a iba menej ako 10% osôb ochoreje vo veku pod 50 rokov (Desport et al., 2012).

Klinický obraz zahŕňa neprospievanie pacienta spojené s dyspnoe (reštriktívna kardiomyopatia, kardiálne arytmie, intersticiálny pľúcny proces), obličková insuficiencia s nefrotickým syndrómom, hepatosplenomegália a polyneuropatia. Túto úvodom charakterizuje bolestivá forma s poškodením tenkých vlákien alebo autonómna neuropatia s ortostatickou hypotenziou a gastrointestinálnou dysmotilitou ako najčastejšími prejavmi. Iné neuropatické prejavy zahŕňajú syndróm karpálneho tunela, rôzne mononeuropatie vrátane kranialných až po rozvinutý generalizovaný polyneuropatický syndróm s poškodením aj motorických a senzitivných hrubých myelinizovaných vlákien. Elektrofyziologicky ide o axonálnu neuropatiu s prevažujúcim postihnutím tenkých vlákien a najdlhších hrubých axónov. Histologicky depozity amyloidu v epineuriu a endoneuriu podľa všetkého spôsobujú neuropatiu mechanizmom kompresie vasa nervorum, uvažuje sa aj o neurotoxickom vplyve amyloidu samotného. Laboratórna diagnostika pozostáva zo stanovenia lambda alebo kappa ľahkých reťazcov. Amyloid sa stanovuje biopticky farbením Kongo červeňou, pričom vzorky odoberáme z periférneho nervu, abdominálneho tuku, rek-

tálnej sliznice alebo iného klinicky aj zobrazením chorobou evidentne postihnutého vnútorného orgánu.

Terapia náleží onkohematológom a metódou prvej voľby (samozrejme, v úvodných štádiách ochorenia pri ľahkom a reverzibilnom poškodení orgánov) je transplantácia kmeňových buniek s vysokou efektivitou (až 53% s 10ročným prežívaním) (Cordes et al., 2012). Väčšina pacientov (75–80%) nie je vhodná pre tento typ liečby a ich terapia je analogická s inými hematologickými malignitami (napríklad kombinácia dexamethason a melphalan) alebo ďalšie vybrané cytostatiká.

### Záver

Periférne neuropatie združené s paraproteínom predstavujú heterogénnu skupinu s rozdielnymi klinickými, elektrofyziologickými a histopatologickými obrazmi. Odlišná patofyziológia má za následok aj rozdielne odpovede na používané imunosupresívne a/alebo imunomodulačné postupy.

Neurológovia stanovujú diagnózu neuropatie pri MGUS (každý pacient s chronickou neuropatiou musí byť vyšetrený na prítomnosť paraproteínu). Každý pacient s IgM MGUS musí byť vyšetrený na prítomnosť anti-MAG protilátok a práve špecifická neuropatia DADS-M je v centre pozornosti neuromuskulárnych odborníkov. Terapia DADS-M nemá zatiaľ jednoznačné odporúčenia a práve dnes prebiehajúce aj budúce klinické štúdie by mali posunúť túto liečbu do sféry medicíny založenej na dôkazoch.

Neuropatie fenotypovo neodlíšiteľné od CIDP, ale asociované s MGUS obyčajne terapeuticky veľmi dobre odpovedajú na štandardnú imunoterapiu používanú pri CIDP bez paraproteínu. Tieto terapeutické postupy sme v práci pre jej prehľadnosť bližšie nezoberali a odkazujeme na príslušnú literatúru. V odbornej literatúre stále nepanuje úplná zhoda v otázke, či predstavujú CIDP a CIDP združené s MGUS zásadne odlišné entity. Pravdepodobne v časti prípadov má paraproteín patofyziologickú úlohu v genéze neuropatie (dá sa to dokázať histopatologickými imunohistochemickými ako aj elektrónmikroskopickými postupmi) a v časti prípadov ide iba o náhodný záchyt paraproteínu pri CIDP bez kauzality s neuropatiou.

Neuropatie asociované s MGUS sú plne v diagnostickej aj terapeutickojej kompetencii neurológov. Rovnako neurológovia dôsledne bdejú nad každoročným monitoringom kvantity MGUS. Iná situácia nastáva pri väčšine maligných monoklonových gamapatií, keď je neu-



ropatia spravidla súčasťou rozvinutého obrazu ochorenia. Neurológ vtedy periférnu neuropatiu monitoruje (klinicky aj elektrofyziologicky) a v prípade potreby upozorňuje na neurotoxický komponent neuropatie pri terapii cytostatikami s návrhom na zväzanie zmeny liečby. Osobitná situácia je pri POEMS, kde je polyneuropatia úvodným príznakom ochorenia a jedine správna a rýchla diagnostická rozvaha neurológa umožňuje stanovenie diagnózy POEMS s následnou rýchlou liečbou tohto vysokomaligného syndrómu hematológom.

## Literatúra

- Ambler Z. Periférny neuropatie u malignit. *Neurol. prax* 2013; 14(5): 253–257.
- Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, Biermann JS, Cohen AD, Devine S, Djulbegovic B, Faber EA Jr, Gasparetto C, Hernandez-Ilizaliturri F, Huff CA, Kassim A, Krishnan AY, Medeiros BC, Meredith R, Raju N, Schriber J, Singhal S, Somlo G, Stockerl-Goldstein K, Treon SP, Tricot G, Weber DM, Yahalom J, Yunus F, Kumar R, Shead DA. Network. NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Waldenström's macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma, version 2. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10(10): 1211–1219.
- Capasso M, Torrieri F, Di Muzio A, De Angelis MV, Lugaresi A, Uncini A. Can electrophysiology differentiate polyneuropathy with anti-MAG/SGPG antibodies from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy? *Clin Neurophysiol* 2002; 113(3): 346–353.
- Caudie C, Vial C, Petiot P, Bancel J, Lombard C, Gonnaud PM. Monoclonal IgM autoantibody activity vis-à-vis glycoconjugates of peripheral nerves: apropos of 112 cases. *Ann Biol Clin (Paris)* 2001; 59(5): 567–577.
- Cordes S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Dingli D, Kumar SK, Hogan WJ, Gertz MA. Ten-year survival after autologous stem cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis. *Cancer* 2012; 118(24): 6105–6109.
- Dalakas MC. Clinical trials in CIDP and chronic autoimmune demyelinating polyneuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2012; 17(Suppl 2): 34–39.
- Dalakas MC. Pathophysiology of autoimmune polyneuropathies. *Presse Med* 2013; 42(6 Pt 2): e181–192.
- Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, Quillard N, Lacombe C, Goujon JM, Lavergne D, Abraham J, Touchard G, Ferman J, Jaccard A. Centre national de référence pour l'amylose AL et les autres maladies par dépôts d'immunoglobulines monoclonales. *Al amyloidosis. Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 54.
- El-Difrawy MM, Zaki NE, Marouf HM, Ayad MW, Farag AM. Clinical, electrophysiological and immunological study of peripheral nerves in Egyptian patients with monoclonal gammopathies. *Int J Hematol* 2012; 95(1): 71–76.
- Ellie E, Vital A, Steck A, Boiron JM, Vital C, Julien J. Neuropathy associated with „benign“ anti-myelin-associated glycoprotein IgM gammopathy: clinical, immunological, neurophysiological pathological findings and response to treatment in 33 cases. *J Neurol* 1996; 243(1): 34–43.
- Filosto M, Cotelli M, Todeschini A, Broglio L, Vielmi V, Rinaldi F, Gregorelli V, Benelle M, Padovani A. Clinical spectrum and evolution of monoclonal gammopathy-associated neuropathy: an observational study. *Neurologist* 2012; 18(6): 378–384.
- Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2013; 26(5): 489–495.
- Hadden RD, Nobile-Orazio E, Sommer C. Paraproteinemic demyelinating neuropathies. In: Gilhus NE, Barnes MP, Brainin M, editor(s). *European handbook of neurological management*. 2nd ed. Vol. 1. Oxford (UK): Wiley-Blackwell; 2011: 351–361.
- Kissel JT, Mendell JR. Neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Neuromuscul Disord* 1996; 6(1): 3–18.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathies of undetermined significance: a review. *Immunol Rev* 2003; 194: 112–139.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2006; 134(6): 573–589.
- Léger JM, Viala K, Nicolas, Créange A, Vallat JM, Pouget J, Clavelou P, Vial C, Steck A, Musset L, Marin B. RIMAG Study Group (France and Switzerland). Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology* 2013; 80(24): 2217–2225.
- Levine T, Pestronk A, Florence J, Al-Lozi MT, Lopate G, Miller T, Rammeantu I, Waheed W, Stambuk M, Stone MJ, Choksi R. Peripheral neuropathies in Waldenström's macroglobulinaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(2): 224–228.
- Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev* 2012.
- Min JH, Hong YH, Lee KW. Electrophysiological features of patients with POEMS syndrome. *Clin Neurophysiol* 2005; 116(4): 965–968.
- Montoto S, Rozman M, Rosiñol L, Nadal E, Giné E, Aymenrich M, Ferrer A, Esteve J, Bosch F, López-Guillermo A, Bladé J, Monteserrat E. Malignant transformation in IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Semin Oncol* 2003; 30(2): 178–181.
- Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, Di Troja A, Scarlato G. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. *Brain* 2000; 123 (Pt 4): 710–717.
- Nobile-Orazio E, Casellato C, Di Troia A. Neuropathies associated with IgG and IgA monoclonal gammopathy. *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158(10 Pt 1): 979–987.
- Nobile-Orazio E, Gallia F, Terenghi F, Allaria S, Giannotta C, Carpo M. How useful are anti-neural IgM antibodies in the diagnosis of chronic immune-mediated neuropathies? *J Neurol Sci* 2008; 266(1–2): 156–163.
- Notermans NC, Franssen H, Eurelings M, Van der Graaf Y, Wokke JH. Diagnostic criteria for demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve* 2000; 23(1): 73–79.
- Radziwill AJ, Steck AJ, Renaud S, Fuhr P. Distal motor latency and residual latency as sensitive markers of anti-MAG polyneuropathy. *J Neurol* 2003; 250(8): 962–966.
- Raheja D, Specht C, Simmons Z. Paraproteinemic neuropathies. *Muscle Nerve* 2015; 51(1): 1–13.
- Rajabally YA. Neuropathy and paraproteins: review of a complex association. *Eur J Neurol* 2011; 18(11): 1291–1298.
- Richardson PG, Delforge M, Beksac M. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012; 26(4): 595–608.
- Ritz MF, Erne B, Ferracin F, Vital C, Steck AJ. Anti-MAG IgM penetration into myelinated fibers correlates with the extent of myelin widening. *Muscle Nerve* 1999; 22(8): 1030–1037.
- Rojas-García R, Gallardo E, de Andrés I, de Luna N, Juárez C, Sánchez P, Illa I. Chronic neuropathy with IgM anti-ganglioside antibodies: lack of long term response to rituximab. *Neurology* 2003; 61(12): 1814–1816.
- Rojas-García R, Gallardo E, Illa I. Paraproteinemic neuropathies. *Presse Med* 2013; 42(6 Pt 2): e225–234.
- Zivkovic SA, Lacomis D, Lentzsch S. Paraproteinemic neuropathy. *Leuk Lymphoma*. 2009; 50(9): 1422–1433.

Článok je prevzatý z  
*Neurol. praxi* 2016; 17(1): 28–33

**MUDr. Monika Turčanová**  
**Koprusáková, PhD.,**  
koprusakova@gmail.com  
Neurologická klinika Jesseniovej LF UK  
a UN, Kollárova 2, 036 59 Martin

