Neuropatiile paraproteinemice demielinizante

R. D. M. Hadden,[1] E. Nobile-Orazio,[2] C. Sommer,[3] A. F. Hahn,[4] 1. Ilia,[5] E. Morra,[6] J. Pollard,[7] M. P. T. Lunn,[8] P. Bouche,[9] D. R. Cornblath,[10] E. Evers,[11] C. L. Koski,[12] J.-M. Léger,[13] P. Van den Bergh,[14] P. van Doorn,[15] L N. van Schaik[16]

[1]King's College Hospital, London, UK; [2]IRCCS Humanitas Clinical Institute, University of Milan, Italy; [3]University of Wurzburg, Germany; [4]University of Western Ontario, London, Canada; [5]Hospital Sta. Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; [6]Niguarda Hospital, Milan, Italy; [7]University of Sydney, Australia; [8]National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London, UK; [9]CHU Pitié-Salpetrière, Paris, France; [10]Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; [11]Guillain-Barré Syndrome Support Group of the UK; [12]University of Maryland, Baltimore, USA; [13]Faculté de Médecine Pitié-Salpetrière, Paris, France; [14]Cliniques St.-Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; [l5]Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands; [16]Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands

Obiective

Formularea unor ghiduri utile pentru diagnosticul, investigarea și tratamentul pacienților cu neuropatie demielinizantă și paraproteinemie (neuropatie paraproteinemică demielinizantă, NPD) pe baza dovezilor disponibile și, atunci când nu au existat astfel de dovezi, pe baza consensului. Aceasta este prima revizuire a ghidului original publicat în 2006 [1].

Introducere

Neuropatiile asociate cu prezența paraproteinelor sunt complexe și dificil de clasificat datorită heterogenității trăsăturilor clinice și electrofiziologice ale neuropatiei, clasei, imunoreactivității și patogenității paraproteinei și datorită malignității discraziei celulare plasmatice subiacente [2,3]. În lipsa unui consens privind clasificarea diagnostică, nu sunt disponibile criterii de diagnostic decât pentru câteva din aceste afecțiuni și prin urmare studiile despre tratament sunt dificil de interpretat.

Atât neuropatiile demielinizante cât și cele axonale se pot asocia cu prezența paraproteinelor, însă acest ghid se concentrează asupra neuropatiilor demielinizante. Mulți pacienti cu NPD au o neuropatie care nu poate fi diferențiată de polineuropatia cronică inflamatorie demielinizantă (CIDP) și nu există un consens dacă aceste două afecțiuni ar trebui considerate aceeași boală sau nu. Neuropatiile axonale paraproteinemice sunt menționate pe scurt în subcapitolul "Alte neuropatii asociate cu paraproteinemie". Deoarece atât paraproteinele cât și neuropatiile sunt frecvente, rămâne adeseori incert dacă neuropatia este cauzată de paraproteine sau dacă această asociere este o coincidență.

Strategia de căutare

Am căutat articolele publicate în baza de date MEDLINE sau librăria Cochrane despre "neuropatii paraproteine(mice) demielinizante" ȘI "diagnostic" sau "tratament"sau "ghid"

până la data de 1 mai 2009 și am utilizat și bazele de date personale ale membrilor grupului de lucru.

Metode pentru stabilirea consensului

Dovezile au fost clasificate în clasele I-IV, iar recomandările în nivelurile A-C [4]. Atunci când au fost disponibile numai dovezi de clasă IV dar s-a putut ajunge la un consens grupul de lucru a formulat Recomandări de Bună Practică Medicală *(RBP)*. Ghidul original publicat în anul 2006 [1] a fost revizuit în mod repetat până ce s-a ajuns la un consens.

Rezultate

Orice clasificare a diagnosticului de NPD trebuie să țină cont de: fenotipul clinic, clasa de imunoglobuline (Ig), prezența malignității, anticorpii anti-glicoproteină asociată mielinei (MAG), fenotipul electrofiziologic și relația cauzală între paraproteine și neuropatie. Nu există un consens referitor la care dintre cele menționate mai sus ar trebui să aibă prioritate în schema de clasificare. Acest ghid face distincție între NPD cu IgM și cea cu IgG sau IgA, pentru că NPD cu IgM tinde să aibă un fenotip clinic tipic, anticorpi patogeni, o relație cauzală între paraproteină și neuropatie și un răspuns diferit la tratament. Cu toate acestea, există numeroase trăsături clinice și electrofiziologice comune între neuropatiile cu diferite tipuri de paraproteine.

Investigații și clasificarea paraproteinelor

Introducere

Deși unele paraproteine (gamapatia monoclonală, imunoglobulinele monoclonale) pot fi detectate prin electroforeza standard a proteinelor serice (ESPS), atât imunoelectroforeza serică (IEFS) cât și electroforeza serică prin imunofixare (ESIF) sunt tehnici mai sensibile pentru detecția concentrațiilor mici de paraproteină [5,6]. Ar trebui identificate și clasele de lanțuri grele (IgM, IgG sau IgA) și ușoare (kappa sau lambda). O paraproteină indică o expansiune clonală subiacentă a celulelor B, de obicei la nivelul măduvei osoase, expansiune ce poate fi malignă (și poate să necesite un tratament *per se*) sau poate fi o gamapatie monoclonală cu semnificație nedeterminată (GMSN) (tabelul 22.1) [7].

Majoritatea leziunilor osoase ce cauzează neuropatie sunt sclerotice sau mixte, litic – sclerotice, și sunt localizate cel mai frecvent la nivelul vertebrelor sau pelvisului. Deși există dovezi limitate cu privire la investigațiile imagistice pentru detectarea leziunilor sclerotice, screening-ul osos (sau tomografia computerizată (CT)), rezonanța magnetică nucleară (RMN) și tomografia cu emisie de pozitroni (PET-CT) sunt modalități imagistice complementare și este posibil să fie nevoie de utilizarea a mai mult de o metodă dacă indexul de suspiciune este mare [8].

Tabelul 22.1: Clasificarea afecțiunilor hematologice asociate cu paraproteine

1. Gamapatie monoclonală malignă
   - (a) Mielom multiplu (manifest, asimptomatic (latent), non-secretant sau osteosclerotic)
   - (b) Plasmocitom (solitar, extramedular, solitar multiplu)
   - (c) Boală limfoproliferativă malignă:
     - (i) Macroglobulinemia Waldenström
     - (ii) Limfomul malign
     - (iii) Leucemia limfatică cronică
   - (d) Boala lanțurilor grele
   - (e) Amiloidoza primară (AL) (cu sau fără mielom)
2. Gamapatie monoclonală cu semnificație nedeterminată

Investigații recomandate

Tabelul 22.2 sugerează investigațiile ce trebuie luate în considerare la pacienții cu paraproteinemie. ESIF ar trebui efectuată la pacienții cu o paraproteinemie cunoscută pentru a defini tipul de lanț greu și usor, la cei cu neuropatii demielinizante dobândite și la cei la care se suspectează o paraproteinemie dar aceasta nu a fost detectată prin ESPS.

Tabelul 22.2: Plan de investigații pentru paraproteinemie

La pacienții la care se pune în evidență o paraproteină ar trebui luate în considerare următoarele:

- (a) Electroforeza serică prin imunofixare
- (b) Examen fizic pentru limfadenopatie periferică, hepatosplenomegalie, macroglosie și semne de sindrom POEMS (vezi secțiunea despre Sindromul POEMS)
- (c) Hemogramă, teste pentru funcția renală și hepatică, calciu, fosfor, VSH, proteina C reactivă, acid uric, beta2-microglobulină, lactat-dehidrogenază, factor reumatoid, crioglubuline serice
- (d) Concentrațiile totale de imunoglobuline IgG, IgA și IgM
- (e) Lanțurile ușoare serice libere
- (f) Examen de urină pentru proteina Bence-Jones (lanțuri ușoare libere) şi dacă acesta este pozitiv dozarea proteinei din urina colectată 24 de ore
- (g) Screening osos cu raze X (craniu, pelvis, coloană vertebrală, coaste, oase lungi) pentru leziuni litice sau sclerotice. Poate fi înlocuit parțial sau total de CT, care este mai sensibil dar implică o expunere mai mare la radiații dacă nu este disponibilă examinarea prin CT "whole-body" cu doză mică. Dacă gradul de suspiciune este mare, poate fi luată în considerare examinarea coloanei vertebrale, pelvisului sau întregului corp prin CT și/sau RMN și eventual FDG-PET/CT "whole-body"
- (h) Ecografie sau CT de torace, abdomen şi pelvis (pentru detectarea adenopatiei, hepatosplenomegaliei sau a unui neoplasm)
- (i) Nivelurile serice de VEGF, dacă se suspectează un sindrom POEMS
- (j) Consult hematologic și eventual examinarea măduvei osoase

Definiția gamapatiei monoclonale cu semnificație nedeterminată

Definiția pentru GMSN cu IgM este diferită de cea pentru GMSN cu IgG sau IgA (tabelul 22.3). Pacienții cu GMSN cu IgM au fost alternativ incluși fie în clasa "afecțiunilor datorate IgM" dacă au avut manifestări clinice atribuibile paraproteinei (cum ar fi neuropatia), fie în

clasa “gamapatiilor monoclonale asimptomatice cu IgM” dacă nu au avut astfel de manifestări [9].

Tabelul 22.3: Definiția gamapatiei monoclonale cu semnificație nedeterminată (GMSN)

A. GMSN cu IgM este definită prin prezența următoarelor (ambele necesare):
   (a) Fără infiltrare limfoplasmacitară la biopsia de maduvă osoasă, sau infiltrare echivocă cu studii fenotipice negative
   (b) Fără semne sau simptome sugestive pentru infiltrare tumorală (exemplu: simptome constituționale, sindrom de hipervâscozitate, organomegalie)
B. GMSN cu IgG sau IgA este definită prin prezența următoarelor (toate necesare):
   (a) Componenta monoclonală serică ≤ 30g/l
   (b) Proteinurie Bence-Jones ≤ 1g/24 ore
   (c) Fără leziuni osoase litice sau sclerotice
   (d) Fără anemie, hipercalcemie sau insuficiență renală cronică
   (e) Infiltrare de celule plasmatice în măduva osoasă < 10%

Sindroame tipice de neuropatii paraproteinemice demielinizante (NPD)

Cele mai comune tipuri de NPD sunt cele ce asociază neuropatie demielinizantă și GMSN fără simptome non-neurologice. Neuropatia este considerată de tip demielinizant dacă satisface criteriile electrofiziologice pentru CIDP [10]. Dacă există semne subtile de demielinizare dar nu sunt întrunite aceste criterii, trebuie luate în considerare investigații suplimentare pentru a clarifica potențiala legătură patogenică dintre paraproteină și neuropatie (vezi secțiunea despre “Lichidul cefalorahidian și biopsia nervoasă“).

Neuropatia paraproteinemică demielinizantă cu IgM

Fenotipul clinic

Majoritatea pacienților cu NPD cu IgM au tulburare de sensibilitate cu preponderență la nivel distal, cronică (durată peste 6 luni), lent progresivă și simetrică, ataxie, slăbiciune musculară ușoară sau absentă și frecvent tremor (Clasă IV) [2,11-15]. Acest fenotip este puternic asociat cu anticorpii IgM anti-MAG. Unii pacienți au o ataxie mai pronunțată cu afectarea predominantă a sensibilității vibratorii și mioartrokinetice. Totuși, caracteristicile clinice nu se corelează în totalitate cu tipul paraproteinei: unii pacienți cu NPD cu IgM au slăbiciune musculară proximală care este mai sugestivă pentru NPD cu anticorpi IgG sau IgA, iar unii pacienți cu CIDP au deficit motor predominant distal fără să aibă paraproteine [16].

Electrofiziologie

Pacienții cu NPD cu IgM pot să îndeplinească criteriile electrofiziologice certe pentru CIDP [10]. Ei pot avea și modificări electrofiziologice adiționale specifice la nivelul unuia sau mai multor nervi, modificări ce ajută la diferențierea de CIDP. Tipic, acestea sunt reprezentate de:

scăderera vitezei de conducere predominant distal, simetric și uniform (indexul latenței terminale < 0,25), fără bloc de conducere (tabelul 22.4, adaptat după [12,17,18]).

Tabelul 22.4: Caracteristici electrofiziologice asociate cu NPD cu IgM

(a) Reducere uniformă, simetrică a vitezelor de conducere; afectare senzitivă mai severă decât cea motorie
(b) Latențe distale motorii (LDM) prelungite disproporționat. Se poate cuantifica prin indexul latențelor distale (definit ca distanța distală/[viteza de conducere motorie x DML]; adică 'viteza distală'/ 'viteza segmentului intermediar') ≤ 0.25)
(c) Absența potențialului sural (mai puțin probabil să existe un pattern al potențialului de acțiune senzitiv 'anormal median, normal sural'
(d) Foarte rar apar blocul parțial de conducere motorie (de ex. indexul amplitudine CMAP proximală/amplitudine CMAP distală <0.5) și dispersia CMAP distală marcată

Anticorpii anti-glicoproteină asociată mielinei (MAG) și alte antigene neuronale

Aproximativ 50% din pacienții cu NPD cu IgM au titruri mari de anticorpi IgM anti-MAG [19], mai frecvent asociate cu lanțurile ușoare kappa decât cu cele lambda, acesta reprezentând cel mai bine definit sindrom de NPD [20]. Titrurile slab pozitive de anticorpi anti-MAG sunt mai puțin specifice și pot să apară în absența neuropatiei.

La toți pacienții cu NPD cu IgM ar trebui căutați anticorpii anti-MAG [21]. Dacă aceștia sunt absenți, poate fi luată în considerare testarea pentru anticorpi IgM împotriva altor antigene neuronale cum ar fi gangliozidele GQ1b, GM1, GD1a și GD1b și SGPG. Prezența acestor anticorpi crește probabilitatea unei relații patogenice între paraproteină și neuropatie, dar nu o dovedește. Relevanța pentru diagnostic nu este bine definită.

Neuropatia paraproteinemică demielinizantă cu IgG sau IgA

Pacienții cu NPD cu IgG sau IgA au de obicei atât deficit motor proximal cât și distal, cu afectare senzitivă și motorie ce nu poate fi diferențiată clinic și electrofiziologic de cea din forma tipică a CIDP [10]. De obicei progresia este mai rapidă decât la cei cu NPD cu IgM [14,15,22]. Totuși, o mică parte a pacienților cu NPD cu IgG sau IgA au fenotipul clinic și electrofiziologic tipic pentru NPD cu IgM.

La pacienții cu paraproteine IgG sau IgA nu s-a demonstrat asocierea constantă dintre un anume tip de anticorpi și neuropatia demielinizantă și de aceea nu este necesară testarea de rutină pentru anticorpi serici împotriva epitopilor neuronali cunoscuți.

Alte neuropatii asociate cu paraproteinemie

Această secțiune menționează pe scurt alte tipuri de neuropatie asociate cu paraproteine: cele cu afectare malignă hematologică, cu simptome sistemice sau modificări electrofiziologice axonale, deși acestea nu fac parte din ghidul principal și nu sunt detaliate în această lucrare.

POEMS

Sindromul POEMS (Polineuropatie, Organomegalie, Endocrinopatie, Gamapatie monoclonală și Modificări cutanate) are de obicei un mielom osteosclerotic subiacent, cu paraproteine lambda IgG sau IgA sau se asociază uneori cu boala Castleman. Manifestările clinice caracteristice neuropatiei POEMS sunt similare celor din forma severă a CIDP. Mulți dintre pacienții cu POEMS sunt diagnosticați inițial cu CIDP sau cu o formă obișnuită de NPD, până când diagnosticul de POEMS este sugerat de prezența manifestărilor sistemice. Criteriile majore de diagnostic sunt: polineuropatie, proliferare monoclonală a celulelor plasmatice (aproape întotdeauna lambda), leziuni osoase sclerotice sau boală Castleman sau niveluri crescute de factor de creștere a endoteliului vascular (VEGF) [23]. Criteriile minore de diagnostic sunt: organomegalie (hepatosplenomegalie sau limfadenopatie), creșterea volumului extravascular (edeme, revărsat pleural sau ascită), endocrinopatie, modificări cutanate (hipertricoză, hiperpigmentare, pletoră, acrocianoză, înroșirea feței, hemangiomatoză glomeruloidă dermală, pat unghial alb), edem papilar sau trombocitoză/policitemie [23].

Nu există un test diagnostic specific pentru POEMS; în cazul în care se ridică suspiciunea acestui sindrom, trebuie căutate criteriile de diagnostic prin examinare clinică detaliată și investigații corespunzătoare (tabelul 22.2). Nivelurile serice sau plasmatice de VEGF sunt de obicei mult crescute la pacienții cu POEMS și normale sau doar ușor crescute la cei cu CIDP sau NPD [24], reprezentând astfel un test util de susținere a diagnosticului. Biopsia de nerv poate evidenția lamele necompactate de mielină [25].

Examenul electrofiziologic arată deseori un tablou mixt, demielinizant și axonal [26]. Aspectele care ajută la diferențierea între POEMS și CIDP sunt: reducerea mai pronunțată a vitezelor de conducere motorie în segmentele intermediare față de cele distale (indexul latenței terminale crescut 0.35-0.6, invers față de NPD cu IgM), raritatea blocurilor de conducere și pierderea axonală severă dependentă-de-lungime [27,28].

Macroglobulinemia Waldenström

Macroglobulinemia Waldenström se caracterizează prin prezența unei paraproteine IgM (de obicei kappa) (independent de concentrație) și a unui limfom limfoplasmocitic infitrativ cu pattern predominant intertrabecular la biopsia de măduvă osoasă. Diagnosticul este susținut de testele de imunofenotipare adecvate [9]. Neuropatia asociată este clinic heterogenă, dar pacienții cu macroglobulinemie Waldenström nedureroasă sau asimptomatică pot să aibă reactivitate anti-MAG și manifestări clinice de neuropatie cu anticorpi IgM anti-MAG [29].

CANOMAD

Sindromul “Chronic Ataxic Neuropathy with Ophtalmoplegia, IgM Monoclonal gammopathy, cold Agglutinins and Disialoganglioside (IgM anti-ganglioside GD1b/GQ1b) antibodies” (CANOMAD) reprezintă o neuropatie rară, similară sindromului cronic Fisher, cu modificări electrofiziologice mixte, demielinizante și axonale [30].

Alte neuropatii cu paraproteine

Neuropatia axonală este frecvent prezentă la pacienții cu GMSN, dar patogeneza și relațiile cauzale variază și nu vor fi discutate în continuare în acest ghid.

Unii pacienți cu crioglobulinemie [31] sau amiloidoză primară [32] au neuropatie demielinizantă, deși mult mai mulți au neuropatie axonală. Amiloidoza primară trebuie suspectată atunci când predomină durerea neuropată sau disautonomia și poate fi demonstrată prin biopsia de nerv sau de alte organe. Polineuropatia cronică axonală cu GMSN cu IgG, fără semne sau simptome de amiloidoză nu poate fi de obicei diferențiată de polineuropatia cronică axonală idiopatică.

La pacienții cu mielom multiplu litic (de obicei asociat cu paraproteine kappa sau lambda IgA sau IgG) neuropatia poate fi cauzată de mecanisme heterogene, cum ar fi amiloidoza, afecțiunile metabolice sau induse de medicamente, compresiile medulare sau radiculare secundare colapsului vertebral datorat leziunilor litice [33]. O slăbiciune musculară subacută asemănătoare cu cea din sindromul Guillan-Barré poate fi determinată de infiltrarea extinsă a nervilor sau rădăcinilor nervoase în limfoame sau leucemii [34].

Neuropatia motorie multifocală este asociată ocazional cu GMSN cu IgM, aparent fără a afecta evoluția bolii [35].

Paraproteina determină neuropatia?

O relație cauzală între paraproteină și neuropatie este mai probabilă în GMSN cu IgM decît în GMSN cu IgG sau IgA. S-a pus în discuție dacă NPD cu IgG sau IgA nu este de fapt o CIDP cu prezență incidentală de paraproteine însă nu există încă un consens al experților în această privință. Singurele criterii de cauzalitate au rezultat dintr-un studiu în care toți pacienții au avut o neuropatie predominant distală, cu fiziologie demielinizantă și GMSN (IgM sau IgG) [18]. Noi am modificat semnificativ aceste criterii și am propus factori care sugerează gradul de probabilitate ca paraproteina să cauzeze neuropatia (tabelul 22.5).

Tabelul 22.5: Relația cauzală dintre paraproteină și neuropatia demielinizantă

1. *Foarte probabilă* dacă se evidențiază paraproteina IgM (GMSN sau macroglobulinemie Waldenström) și:
   (a) Titruri mari de anticorpi IgM anti-MAG sau anti-GQ1b, sau
   (b) Biopsia de nerv arată depozite de IgM sau complement în mielină sau lamele de mielină larg spațiate la microscopia electronică
2. *Probabilă* dacă (una din următoarele necesară):
   (a) Paraproteina IgM (GMSN sau macroglobulinemie Waldenström) se asociază cu titruri mari de anticorpi IgM împotriva altor antigene neuronale (GM1, GD1a, GD1b, GM2, sulfatide) și cu neuropatie senzitivă simetrică predominant distală lent progresivă, sau
   (b) Paraproteina IgG sau IgA se asociază cu modificări la biopsia de nerv (ca în 1(b) dar cu depozite de IgG sau IgA)
3. *Puțin probabilă* când oricare aspect din următoarele este prezent la un pacient cu GMSN și fără anticorpi anti-MAG (diagnosticul poate fi descris ca ”CIDP cu paraproteină coincidentă”)
   (a) Timpul până la cele mai severe manifestări ale neuropatiei < 6 luni
   (b) Evoluție recurent-remisivă sau monofazică
   (c) Implicarea nervilor cranieni (excepție CANOMAD)

(d) Asimetrie
(e) Istoric de infecție ce a precedat debutul
(f) Potențial de acțiune senzitiv anormal median și normal sural
(g) Paraproteina IgG sau IgA fără caracteristicile biopsiei de la 2(b).

Lichidul cefalorahidian și biopsia de nerv

Examenul lichidului cefalorahidian (LCR) și biopsia de nerv pot fi de ajutor în anumite circumstanțe (tabelul 22.6, *RBP*), dar în general nu sunt necesare dacă există dovezi clare de GMSN și fiziologie demielinizantă. Proteinorahia este crescută la 75-86% din pacienții cu NPD [12,18]. Prezența la microscopia electronică a lamelelor externe de mielină larg spațiate este înalt sensibilă și specifică pentru neuropatia anti-MAG. Depozitele de imunoglobuline pot fi identificate la nivelul structurilor nervoase [36].

Tabelul 22.6: Examenul lichidului cefalorahidian (LCR) și biopsia de nerv

1. Este cel mai probabil ca examenul LCR să fie de ajutor în următoarele situații:
   (a) La pacienții cu modificări electrofiziologice de demielinizare sau afectare axonală de graniță sau cu fenotip atipic; prezența proteinorahiei crescute ar putea sugera că neuropatia este mediată imun
   (b) Prezența celulelor maligne poate să confirme infiltrarea limfoproliferativă
2. Este cel mai probabil ca biopsia de nerv (de obicei nerv sural) să fie de ajutor atunci când se suspicionează următoarele:
   (a) Amiloidoză
   (b) Vasculită (ex: datorată crioglobulinemiei)
   (c) Infiltrare limfoproliferativă malignă a nervilor, sau
   (d) NPD cu IgM fără anticorpi anti-MAG sau NPD cu IgG sau IgA cu evoluție lent progresivă; în aceste cazuri evidențierea la microscopia electronică a lamelelor de mielină larg spațiate sau a depozitelor de imunoglobuline și/sau complement legate de mielină ar putea susține o relație cauzală între paraproteină și neuropatie.

De cele mai multe ori, deciziile clinice legate de tratament se iau fără o biopsie prealabilă.

Tratamentul neuropatiilor paraproteinemice demielinizante

Monitorizarea bolii hematologice

Este posibil ca pacienții cu GMSN sau macroglobulinemie Waldenström asimptomatică să nu aibă nevoie de tratament, acesta impunându-se în anumite cazuri selecționate pentru tratarea neuropatiei sau a altor manifestări clinice determinate de IgM [37]. Indiferent dacă au sau nu neuropatie, acești pacienți trebuie evaluați periodic din punct de vedere hematologic pentru detectarea precoce a unei transformări maligne, care apare într-un procent de aproximativ 1,3% pe an. Ar trebui urmărite: concentrația de paraproteină, proteina Bence-Jones în urină, concentrațiile imunoglobulinelor serice, VSH-ul, creatinina, calciul, beta2-microglobulina și hemograma completă, o dată pe an pentru GMSN și o dată la 6 luni pentru macroglobulinemia Waldenström asimptomatică sau la fiecare 3 luni dacă există un risc crescut de transformare malignă [38,39] (*RBP*).

Tratamentul neuropatiei paraproteinemice demielinizante cu IgM

O revizuire Cochrane despre neuropatiile paraproteinemice cu anticorpi anti-MAG efectuată în 2006 a concluzionat că nu există dovezi suficiente pentru a recomanda un anumit tip de imunoterapie [40]. Aceeași concluzie poate fi extinsă și la NPD fără anticorpi anti-MAG. Pe baza dovezilor referitoare la patogenitatea anticorpilor anti-MAG, terapia a fost direcționată pe diminuarea nivelurilor circulante de IgM sau de anticorpi anti-MAG prin îndepărtare (schimb plasmatic), inhibiție (imunoglobuline cu administrare intravenoasă, IgIV) sau diminuare a sintezei (corticosteroizi, imunosupresoare, agenți citotoxici sau interferon alfa). Au fost efectuate numai 7 studii controlate cu un total de 145 de pacienți [40], două studii fiind publicate după redactarea primei ediții a acestui ghid [41,42].

Schimbul plasmatic

Într-o revizuire a studiilor necontrolate sau rapoartelor de caz [43] s-a constatat că schimbul plasmatic a fost temporar eficient la aproximativ jumătate din pacienți, atât singur, cât și în combinație cu alte tratamente (Clasă IV). Acest rezultat nu s-a confirmat însă în două studii controlate. Unul dintre ele a fost un studiu comparativ randomizat deschis pe 44 de pacienți cu neuropatie asociată gamapatiei monoclonale IgM (dintre care 33 aveau anticorpi anti-MAG) care a arătat că asocierea schimbului plasmatic cu Clorambucilul nu a fost mai eficientă decât monoterapia cu Clorambucil [44] (Clasă III). Într-un studiu cu martor fantomă, dublu-orb pe 39 de pacienți cu neuropatie (axonală și demielinizantă) asociată cu toate clasele de GMSN, schimbul plasmatic a fost semnificativ eficient per total și în subgrupurile cu IgG și IgA, dar nu și la cei 21 de pacienți cu GMSN cu IgM [45] (Clasă II). În acest studiu reactivitatea anti-MAG nu a fost examinată.

Corticosteroizii

Într-o revizuire a studiilor necontrolate și a rapoartelor de caz [43] s-a constatat că aproximativ jumătate din pacienți au răspuns la corticosteroizii administrați în asociere cu alte terapii, dar aceştia au fost rareori eficienți atunci când au fost administrați ca monoterapie (Clasă IV).

Imunoglobulinele administrate intravenos

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, la numai 2 din 11 pacienți s-a constatat o ameliorare după administrarea de IgIV, iar aceasta nu a fost semnificativ superioară placebo [46] (Clasă II). Un studiu multicentric, încrucisat, dublu-orb, care a inclus 22 de pacienți cu NPD și GMSN cu IgM (dintre care jumătate aveau anticorpi IgM anti-MAG), a arătat o ameliorare semnificativă la 4 săptămâni dupa administrarea IgIV comparativ cu placebo [47] (Clasă II). Zece din cei 22 de pacienți s-au ameliorat după administrarea de IgIV și patru după administrarea de placebo. Intervalul scurt de urmărire a pacienților nu permite a se stabili dacă ameliorarea a fost utilă din punct de vedere clinic. Administrarea regulată de IgIV pe termen lung nu a fost testată. Într-un studiu deschis, în care 20 de participanți au fost randomizați fie pentru IgIV, fie pentru Interferon alfa, la numai unul din cei 10 pacienți tratați cu IgIV s-a constatat o ameliorare [48] (Clasă II).

Interferonul alfa

Într-un studiu comparativ deschis cu IFNα versus IgIV, la 8 din 10 pacienți cu NPD și anticorpi anti-MAG s-a constatat o ameliorare după administrarea de IFNα [48], dar aceasta s-a rezumat doar la simptomele senzitive. Aceste rezultate nu au fost confirmate de aceeași autori într-un studiu randomizat placebo-controlat pe 24 de pacienți cu NPD și anticorpi IgM anti-MAG [49] (Clasă II).

Terapiile imunosupresoare

Într-o revizuire a studiilor necontrolate și a raportelor de cazuri [40,43], clorambucilul a fost eficient la o treime din pacienți atunci când a fost administrat ca monoterapie și la o proporție ușor mai mare atunci când a fost utilizat în combinație cu alte terapii (Clasă IV).

Un studiu controlat randomizat cu *ciclofosfamidă* administrată în pulsterapie *per os* (500mg/zi pe o perioadă de 4 zile, o dată pe lună, șase luni consecutiv) și *prednisolon* (60mg/zi pe o perioadă de 5 zile) [42] a necesitat 8 ani pentru a recruta 35 de pacienți, dintre care 17 cu anticorpi anti-MAG. Nu au existat diferențe semnificative referitoare la obiectivul primar, Indexul de Mobilitate Rivermead (33% s-au amelioarat versus 21% placebo), însă ameliorări semnificative s-au constatat pentru obiectivele secundare ce au inclus scorul MRC pe o perioadă de urmărire de până la 2 ani, simptomele senzitive, ataxia, calitatea vieții, parametrii hematologici și neurofiziologici (Clasă I). Nu este clar încă dacă riscul de transformare malignă după administrarea de ciclofosfamidă (9% în 5 ani în acest studiu) este semnificativ mai mare față de riscul din populația netratată. În două studii deschise în care s-au utilizat doze ciclice mari de ciclofosfamidă (oral sau intravenos) și corticosteroizi [50] sau schimb plasmatic [51] (Clasă IV), ciclofosfamida a fost eficientă la un procent de 40-100% din pacienți, dar a fost rareori efeicientă atunci când a fost administrată ca monoterapie.

Într-un studiu deschis, s-au constatat ameliorări susținute pe o perioadă de cel puțin un an la cinci din 16 pacienți tratați cu *fludarabină* (Clasă III) [52], observație ce completează raportări anecdotice anterioare [53,54].

Există raportări anecdotice despre eficacitatea: c*ladribinei* [55] și *chimioterapiei în doză mare* urmată de *transplant autolog de măduvă osoasă* [56] la pacienții cu NPD cu IgM. Aceste studii au fost limitate la un număr foarte mic de pacienți și necesită confirmare în serii mai largi.

Rituximabul

Rituximabul, un anticorp monoclonal uman împotriva antigenului CD20, s-a dovedit benefic în mai multe studii deschise. Doza uzuală este 375mg/m^2 administrate intravenos o dată pe săptămână timp de patru săptămâni; dacă este necesar pot fi administrate doze suplimentare după un interval mai lung. Într-un studiu prospectiv deschis, la peste 80% din cei 21 de pacienți cu neuropatie și anticorpi IgM anti-antigene neuronale (dintre care șapte cu NPD și anticorpi IgM anti-MAG) s-a observat ameliorarea forței musculare, în comparație cu lotul netratat de 13 pacienți în care nu s-a observat nici o ameliorare [57] (Clasă III). La doi pacienți nu s-a constatat nici un răspuns după administrarea de rituximab [58]. Într-un studiu deschis de fază II cu nouă pacienți cu polineuropatie cronică și gamapatie monoclonală IgM și

anticorpi anti-MAG tratați cu rituximab, doi pacienți au prezentat o ameliorare clinic semnificativă (ameliorare cu ≥10 puncte a scorului NIS – "Neuropathy Impairment Score"), patru o ameliorare ușoară (2-5 puncte), doi au rămas stabili iar la unul dintre ei simptomele s-au accentuat (Clasă IV) [59]. La opt (62%) dintre cei 13 pacienți cu NPD și anticorpi IgM anti-MAG s-a constatat o ameliorare a scorurilor MRC și INCAT senzitiv iar la șapte (54%) s-a constatat și o ameliorare a scorului INCAT de dizabilitate [60]. După o singură cură de rituximab, ameliorarea s-a menținut timp de doi ani la opt din zece pacienți și timp de trei ani la șase [61]. Un alt studiu deschis pe 17 pacienți cu NPD cu IgM a arătat ameliorarea dizabilității la doi pacienți și îmbunătățirea scorului senzitiv la nouă pacienți [62]. Cu ocazia unor comparații nerandomizate, acest grup olandez a constatat beneficii similare cu mai puține efecte adverse prin administrarea rituximabului în comparație cu administrarea de ciclofosfamidă/prednisolon sau fludarabină [62].

În singurul studiu randomizat placebo-controlat publicat, 13 din cei 26 de pacienți cu anticorpi anti-MAG au fost randomizați să primească rituximab [41]. La analiza întregului lot de 26 de pacienți ("intention-to-treat population"), rezultatele privind obiectivele primare nu au fost semnificative (Clasă II). La analiza *post-hoc*, nespecificată în prealabil, care a exclus un pacient din grupul tratat, s-a constatat o diferență semnificativă între pacienții tratați și cei netratați. Această metodă de analiză ridică semne de întrebare asupra validității lucrării publicate.

Sunt așteptate rezultatele unui alt studiu randomizat controlat care este în desfășurare la acest moment (RiMAG).

Recomandări

Tratamentul NPD cu IgM

1. La pacienții fără dizabilitate semnificativă și fără argument hematologic pentru tratament nu există dovezi că tratamentul imunosupresor sau imunomodulator este benefic. Se poate administra tratament simptomatic pentru tremor și parestezii iar pacienții trebuie informați că este puțin probabil ca simptomatologia să se agraveze semnificativ în următorii ani.
2. La pacienții cu dizabilitate semnificativă cronică sau progresivă poate fi luat în considerare tratamentul imunosupresor sau imunomodulator, deși nu există dovezi clare de eficacitate și nu există un consens cu privire la tipul de tratament ce ar trebui utilizat de primă intenție. Pot fi luate în considerare IgIV sau schimbul plasmatic, în special la pacienții cu o agravare rapidă sau cu simptomatologie similară formei tipice de CIDP, deși orice beneficiu poate fi numai pe termen scurt și este posibil să fie necesare cure repetate. În încercarea de a obține beneficii pe termen lung (sau la pacienții neresponsivi la IgIV sau schimb plasmatic), medicii au utilizat rituximabul, asocierea de ciclofosfamidă cu prednisolon, fludarabina și clorambucilul. Nici unul dintre ele nu are dovezi de eficiență și pentru fiecare trebuie atent puse în balanță efectele adverse și potențialele beneficii.
3. Este necesară continuarea cercetării referitoare la patogeneză și tratament.

Tratamentul neuropatiei paraproteinemice demielinizante cu IgG și IgA

Într-o revizuire a studiilor necontrolate pe serii mici de pacienți cu GMSN cu IgG sau IgA, 80% dintre cei cu neuropatie asemănătoare CIDP au răspuns la aceleași terapii utilizate și în

CIDP (corticosteroizi, schimb plasmatic și IgIV), comparativ cu doar 20% din cei cu neuropatie axonală [63] (Clasă IV). Singurul studiu randomizat controlat pe un lot de 39 de pacienți cu neuropatie asociată GMSN, dintre care 18 cu GMSN cu IgG sau IgA și 21 cu IgM [45], a arătat că schimbul plasmatic a fost eficient comparativ cu placebo numai la pacienții cu GMSN cu IgG sau IgA (Clasă II). Nu au existat diferențe între forma demielinizantă și axonală a neuropatiei în ceea ce privește răspunsul la tratament.

Recomandări

Tratamentul NPD cu IgG și IgA

La pacienții cu neuropatie asemănătoare CIDP, detecția GMSN cu IgG sau IgA nu justifică o abordare terapeutică diferită de cea utilizată la pacienții cu CIDP fără paraproteine.

Tratamentul sindromului POEMS

Acest sindrom este o afecțiune malignă care trebuie tratată în colaborare cu un hemato-oncolog. Revizuirea Cochrane din 2008 a concluzionat: "În ciuda lipsei dovezilor provenite din studii controlate, autorii acestei revizuiri consideră că, din punct de vedere clinic, este logic ca principalul tratament pentru pacienții cu o leziune osteosclerotică solitară să fie iradierea…, iar pentru pacienții sub 65 de ani cu boală difuză demonstrată prin multiple leziuni osoase sau prin prezența de celule plasmatice clonale la biopsia de creastă iliacă, să fie dozele mari de melfalan și transplant autolog de celule stem sangvine periferice. Alte opțiuni de tratament pot fi: lenalidomida/thalidomida, anticorpii monoclonali anti-VEGF (bevacizumab) și chimioterapia convențională cu melfalan sau ciclofosfamidă" [65].

Alte sindroame

Nu există studii controlate referitoare la neuropatia asociată mielomului multiplu iar puținele dovezi de răspuns la orice tip de tratament provin din rapoarte anecdotice. Nu există studii controlate despre tratamentul neuropatiei asociate macroglobulinemiei Waldenström. O discuție despre tratamentul general al acestor afecțiuni este în afara scopurilor acestui ghid.

Conflicte de interese

Următorii autori au raportat conflicte de interese :

D.Cornblath: onorarii personale de la Merck, Pfizer, Mitsubishi Pharma, Sangamo, Sanofi-Aventis, Bristol Myers Squibb, Eisai, Octapharma, Sun Pharma, Acorda, DP Clinical, Exelixis, Geron, Johnson & Johnson, Genzyme, Cebix, Abbott, CSL Behring, Bionevia, Schrwarz Biosciences, Avigen, FoldRx, GlaxoSmithKline.

R.D.M. Hadden: onorarii personale de la Janssen-Cilag și Baxter Healthcare.

A.F.Hahn: burse de cerecetare pentru departament și onorarii personale de la Bayer, Baxter, Biogen-Idec, Telecris.

I. Illa: nici un onorariu personal, bursă de cerecetare pentru departament de la Grifols.

C.Koski: onorariu personal de la American Red Cross, Baxter, Bayer, ZLB-Behring.

J.M.Léger: nici un onorariu personal, burse de cercetare sau onorarii pentru departament de la Biogen-Idec, Baxter, Laboratoire Francais du Biofractionnement (LFB), Octapharma.

M.Lunn: delegat de către Departamentul de Sănătate al Marii Britanii să ofere opinia de expert despre utilizarea IgIV și a schimbului plasmatic și a primit onorarii de la Baxter Pharmaceuticals și LFB.

E.Nobile-Orazio: onorariu personal de la Kedrion, Grifols, Baxter, LFB (și a fost delegat de Kedrion și Baxter să ofere opinia de expert despre utilizarea IgIV în neuropatiile disimune Ministerului de Sănătate din Italia).

J.Pollard: bursă de cercetare pentru departament de la Biogen-Idec, Schering.

C. Sommer: onorarii personale de la Biogen Idec și Baxter International Inc.

P.van Doorn: nici un onorariu personal, bursă de cercetare pentru departament de la Baxter si Bayer.

I.N.van Schaik: nici un onorariu personal, bursă de cercetare pentru departament de la Fundația "Sanquin blood supply".

Ceilalți autori nu au nimic de declarat.

Bibliografie

1. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Periph Nerv Syst* 2006;11(1):9-19.
2. Yeung KB, Thomas PK, King RHM, er *al.* The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia. Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings. *J Neurol* 1991;238:383-91.
3. Ropper AH, Gorson KC. Neuropathies associated with paraproteinemia [Review]. *New Engl J Med* 1998;338(22): 1601-7.
4. Brainin M, Barnes M, Baron JC, *et al.* Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces-revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11(9):577-81.
5. Keren DF. Procedures for the evaluation of monoclonal immunoglobulins. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123(2): 126-32.
6. Vrethem M, Larsson B, von Schenck H, Ernerudh J. Immunofixation superior to plasma agarose electrophoresis in detecting small M-components in patients with polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1993;120:93-8.
7. 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(5):749-57.
8. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, *et al.* International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia* 2009;23:1545-56.
9. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, *et al.* Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003;30(2): 110-5.
10. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of

a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-First Revision. *J Periph Nerv Syst* 2010;15(l):l-9.

11. Chassande B, Leger JM, Younes-Chennoufi AB, *et al.* Peripheral neuropathy associated with IgM monoclonal gammop-athy: correlations between M-protein antibody activity and clinical/electrophysiological features in 40 cases. *Muscle Nerve* 1998;21(l):55-62.
12. Capasso M, Torrieri F, Di MA, 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):346-53.
13. Maisonobe T, Chassande B, Verin M, Jouni M, Leger JM, Bouche P. Chronic dysimmune demyelinating polyneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 93 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:36-42.
14. Simovic D, Gorson KC, Ropper AH. Comparison of IgM-GMSN and IgG-GMSN polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* 1998;97(3):194-200.
15. Magy L, Chassande B, Maisonobe T, Bouche P, Vallat JM, Leger JM. Polyneuropathy associated with IgG/IgA monoclonal gammopathy: a clinical and electrophysiological study of 15 cases. *Eur J Neurol* 2003;10(6):677-85.
16. Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, Amato AA, Barohn RJ. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology* 2000;54(3):615-20.
17. Kaku DA, England JD, Sumner AJ. Distal accentuation of conduction slowing in polyneuropathy associated with antibodies to myelin-associated glycoprotein and sulphated glucuronyl paragloboside. *Brain* 1994;117:941-7.
18. 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(l):73-9.
19. Nobile-Orazio E, Manfredini E, Carpo M, *et al.* Frequency and clinical correlates of anti-neural IgM antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Ann Neurol* 1994;36:416-24.
20. Van den Berg LH, Hays AP, Nobile-Orazio E, *et al.* Anti-MAG and anti-SGPG antibodies in neuropathy. *Muscle Nerve* 1996;19:637-43.
21. 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(l-2):156-63.
22. Di Troia A, Carpo M, Meucci N, *et al.* Clinical features and anti-neural reactivity in neuropathy associated with IgG monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Neurol Sci* 1999;164(1):64-71.
23. Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Rev* 2007;21(6): 285-99.
24. Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, *et al.* Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *MuscleNerve* 1998;21(ll):1390-7.
25. Vital C, Vital A, Bouillot S, *et al.* Uncompacted myelin lamellae in peripheral nerve biopsy. *Ultrastruct Pathol* 2003;27(l):l-5.
26. Kelly JJ. The electrodiagnostic findings in peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve* 1983;6:504-9.
27. Sung JY, Kuwabara S, Ogawara K, Kanai K, Hattori T. Patterns of nerve conduction abnormalities in POEMS syndrome. *Muscle Nerve* 2002;26(2):189-93.
28. Min JH, Hong YH, Lee KW. Electrophysiological features of patients with POEMS syndrome. *Clin Neurophysiol* 2005; 116(4):965-8.
29. Baldini L, Nobile-Orazio E, Guffanti A, *et al.* Peripheral neuropathy in IgM monoclonal gammopathy and Waldenstrom's macroglobulinemia: a frequent complication in elderly males with low MAG-reactive serum monoclonal component. *Am J Hematol* 1994;45(1):25-31.
30. Willison HJ, O'Learv CP, Veitch J, *et al.* The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. *Brain* 2001;124(Pt 10): 1968-77.
31. Vital A, Lagueny A, Julien J, *et al.* Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with dysglobulinemia: a peripheral nerve biopsy study in 18 cases. *Acta Neuropathol* 2000;100(l):63-8.
32. Vital C, Vital A, Bouillot-Eimer S, Brechenmacher C, Ferrer X, Lagueny A. Amyloid neuropathy: a retrospective study of 35 peripheral nerve biopsies. *J Peripher Nerv Syst* 2004; 9(4):232-41.

33. Kelly JJ, Kyle RA, Miles JM, O'Brien PC, Dyck PJ. The spectrum of peripheral neuropathy in myeloma. *Neurology* 1981;31:24-31.
34. Diaz-Arrastia R, Younger DS, Hair L, *et al.* Neurolymphomatosis: a clinicopathologic syndrome re-emerges. *Neurology* 1992;42:1136-41.
35. Nobile-Orazio E, Cappellari A, Priori A. Multifocal motor neuropathy: current concepts and controversies. *Muscle Nerve* 2005;31(6):663-80.
36. Vallat JM, Tabaraud F, Sindou P, Preux PM, Vandenberghe A, Steck A. Myelin widenings and GMSN-IgA: an immuno-electron microscopic study. *Ann Neurol* 2000;47(6): 808-11.
37. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, *et al.* Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30(2):116-20.
38. Morra E, Cesana C, Klersy C, *et al.* Clinical characteristics and factors predicting evolution of asymptomatic IgM monoclonal gammopathies and IgM-related disorders. *Leukemia* 2004;18(9):1512-7.
39. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, *et al.* Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1625-34.
40. Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2):CD002827.
41. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, *et al.* Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2009;65(3):286-93.
42. Niermen'er JM, Eurelings M, van der Linden MW, *et al.* Intermittent cyclophosphamide with prednisone versus placebo for polyneuropathy with IgM monoclonal gammopathy. *Neurology* 2007;69(l):50-9.
43. Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, Di TA, 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):710-7.
44. Oksenhendler E, Chevret S, Leger JM, Louboutin JP, Bussel A, Brouet JC. Plasma exchange and chlorambucil in polyneuropathy associated with monoclonal IgM gammopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59: 243-7.
45. Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, *et al.* Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. New *Engl J Med* 1991;325: 1482-6.
46. Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, *et al. A* controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol* 1996; 40:792-5.
47. Comi G, Roveri L, Swan A, *et al.* A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol* 2002;249(10): 1370-7.
48. Mariette X, Chastang C, Clavelou P, *et al.* A randomised clinical trial comparing interferon-a and intravenous immunoglobulin in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63: 28-34.
49. Mariette X, Brouet JC, Chevret S, *et al.* A randomised double blind trial versus placebo does not confirm the benefit of alpha-interferon in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(2): 279-80.
50. Notermans NC, Lokhorst HM, Franssen FI, *et al.* Intermittent cyclophosphamide and prednisone treatment of polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Neurology* 1996;47(5): 1227-33.
51. Blume G, Pestronk A, Goodnough IX Anti-MAG antibody-associated polyneuropathies: improvement following immunotherapy with monthly plasma exchange and IV cyclophosphamide. *Neurology* 1995;45:1577-80.
52. Niermeijer JM, Eurelings M, Lokhorst H, *et al.* Neurologic and hematologic response to fludarabine treatment in IgM GMSN polyneuropathy. *Neurology* 2006;67(11): 2076-9.
53. Sherman WH, Latov N, Lange DE, Hays RD, Younger DS. Fludarabine for IgM antibody-mediated neuropathies. *Annals Neurology* 1994;36:326-7.
54. Wilson HC, Lunn MP, Schey S, Hughes RA. Successful treatment of IgM paraproteinaemic neuropathy with fludarabine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66(5):575-80.

55. Ghosh A, Littlewood T, Donaghy M. Cladribine in the treatment of IgM paraproteinemic polyneuropathy. *Neurology* 2002;59(8):1290-1.
56. Rudnicki SA, Harik SI, Dhodapkar M, Barlogie B, Eidelberg D. Nervous system dysfunction in Waldenstrom's macro-globulinemia: response to treatment. *Neurology* 1998;51(4): 1210-3.
57. Pestronk A, Florence 1, Miller T, Choksi R, Al-Lozi MT, Levine TD. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(4):485-9.
58. Rojas-Garcia R, Gallardo E, de Andres I, *et al.* Chronic neuropathy with IgM anti-ganglioside antibodies: lack of long term response to rituximab. *Neurology* 2003;61(12): 1814-6.
59. Renaud S, Gregor M, Fuhr P, *et al.* Rituximab in the treatment of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies. *Muscle Nerve* 2003;27(5):611-5.
60. Benedetti L, Briani C, Grandis M, *et al.* Predictors of response to rituximab in patients with neuropathy and anti-myelin associated glycoprotein immunoglobulin M. *J Peripher Nerv Syst* 2007;12(2):102-7.
61. Benedetti I., Briani C, Franciotta D, *et al.* Long-term effect of rituximab in anti-mag polyneuropathy. *Neurology* 2008;71(21):1742-4.
62. Niermeijer JM, Eurelings M, Lokhorst H, *et al.* Rituximab for polyneuropathy with IgM monoclonal gammopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1036-9.
63. Nobile-Orazio E, Casellato C, Di Troia A. Neuropathies associated with IgG and IgA monoclonal gammopathy. *Rev Neurol* 2002;158(10 Pt l):979-87.
64. Allen D, Lunn MP, Niermeijer J, Nobile-Orazio E. Treatment for IgG and IgA paraproteinaemic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD005376.
65. Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopa-thy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006828.