

# Polineuropatie w gammapatiach monoklonalnych

Hanna Drac

Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Zespół Badawczo-Lecznicy Chorób Nerwowo-Mięśniowych, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

## STRESZCZENIE

Gammapatia monoklonalna oznacza obecność w surowicy białka monoklonalnego (białko M, paraproteina); może być procesem łagodnym (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) lub złośliwym (szpiczaki, złośliwe procesy limfoproliferacyjne). Łagodna gammopatia monoklonalna występuje częściej u osób powyżej 70. roku życia (3–5%). U 25% z nich, średnio w ciągu 10 lat od wykrycia białka M, rozwija się proces złośliwy, zwłaszcza jeśli białko M należy do klasy IgM lub IgA. Gammapatie stanowią 10% przewlekłych neuropatii, a neuropatia występuje u 58–85% osób z obecnością białka M w surowicy, co nasuwa pytanie o związek przyczynowy występowania białka M i polineuropatii. Najczęściej obserwuje się polineuropatię MGUS IgM z przeciwciałami anti-MAG, która jest polineuropatią demielinizacyjną, ze znaczną przewagą objawów czuciowych (atakksja). Polineuropatie MGUS IgA i MGUS IgM są podobne do przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej; przeważają objawy ruchowe. Wśród gammopatii monoklonalnych szczególne miejsce zajmuje zespół POEMS (*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes* — polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białko M, zmiany skórne), który towarzyszy różnym szpiczakom, zwłaszcza osteosklerotycznemu. Poza polineuropatią obserwuje się powiększenie narządów wewnętrznych (wątroby, śledziony, węzłów chłonnych), endokrynopatie (tarczyca, przytarczycy, gonady, nadnercza), zmiany skórne (zwiększona pigmentacja, zaczerwienie, naczyńniakowatość, białe pa-

znokcie). Występują także różnego rodzaju epizody niedokrwienne. W patogenezie rozważa się udział cytokin i czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego. Neuropatie towarzyszą także amyloidozie pierwotnej i wtórnej oraz krioglobulinemii. Mają one charakter aksonalny. Chorzy z polineuropatią MGUS oraz chorzy z zespołem POEMS wymagają częstej kontroli w celu wykrycia transformacji procesu w złośliwy. W leczeniu stosuje się ostatnio rituksymab i przeszczepy komórek szpiku.

*Polski Przegląd Neurologiczny 2009; 5 (2): 80–87*

**Słowa kluczowe:** gammapatia monoklonalna, polineuropatia, białko M, MGUS, zespół POEMS, leczenie

## Wprowadzenie

Gammapatia monoklonalna oznacza obecność w surowicy białka monoklonalnego (białko M, białko szpiczaka, paraproteina), które jest wytwarzane przez klon komórek plazmatycznych w szpiku. Każda z immunoglobulin IgA, IgG, IgM, IgD, IgE składa się z łańcuchów ciężkich (odpowiednio: alfa, gamma, mi, delta, epsilon) i lekkich: kappa ( $\kappa$ ) i lambda ( $\lambda$ ). Łańcuchy ciężkie decydują o przynależności immunoglobuliny do odpowiedniej klasy. Elektroforeza w żelu agarowym jest badaniem przesiewowym, stosowanym do wykrywania białka monoklonalnego, a immunofiksacja potwierdza obecność białka M i określa jego łańcuchy ciężkie i lekkie. Znaczenie wykrywania białka M opiera się na jego potencjalnym związku z procesami nowotworowymi.

Stan, w którym obecność białka monoklonalnego nie wiąże się z procesem złośliwym, nosi nazwę „łagodnej gammopatii monoklonalnej” (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) [1]. Częstość występowania białka M w su-

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Hanna Drac  
Katedra i Klinika Neurologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. S. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
tel.: 0 22 599 18 57, faks: 0 22 599 28 57  
e-mail: neurologia1-sekretariat@wum.edu.pl  
Polski Przegląd Neurologiczny 2009, tom 5, 2, 80–87  
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.  
Copyright © 2009 Via Medica

rowicy zdrowych osób wynosi 0,1–1% do 25. roku życia, powyżej 1% po 50. roku życia i 3–5% po 70. roku życia [2, 3]. W MGUS występuje przede wszystkim białko M klasy IgA lub IgG (88%) oraz białko klasy IgM (12%). Ocenia się, że u około 25% osób z MGUS w ciągu 2–29 lat (średnio 10 lat) od wykrycia białka M rozwija się złośliwy proces hematologiczny [4]. Złośliwe gammopatie to:

- szpiczak mnogi (jawny klinicznie, bezobjawowy, niewydzielający, osteoklastyczny);
- szpiczak plazmocytowy (pojedynczy, pozaszpikowy, wieloogniskowy);
- złośliwe procesy limfoproliferacyjne (makroglobulinemia Waldenstroma), chłoniak, przewlekła białaczka limfatyczna, choroba łańcuchów ciężkich, pierwotna amyloidoza bez lub z towarzyszącym szpiczakiem.

Kryteria rozpoznawania MGUS według *The International Myeloma Working Group* są następujące:

- stężenie białka M w surowicy poniżej 30 g/l;
- odsetek klonów komórek plazmatycznych w szpiku poniżej 10% (niski poziom naciekania przez komórki plazmatyczne w trepanobiopsji);
- brak dowodów na istnienie innej choroby z rozrostem komórek B;
- brak objawów narządowych oraz tkankowych (w tym w kościach) powiązanych z gammopatią [5].

Osoby z MGUS muszą być monitorowane co 6–12 miesięcy w celu wychwycenia złośliwych transformacji MGUS w chorobę wymagającą leczenia. Wyróżnia się dwie formy MGUS — IgM oraz IgA i IgG [6].

Łagodna gammopatia monoklonalna IgM cechuje się:

- brakiem nacieków z komórek plazmatycznych w biopsji szpiku;
- brakiem objawów sugerujących naciekanie guza (zwiększona lepkość surowicy, organomegalia);
- w ciągu 12 miesięcy od wykrycia białka M nie występuje transformacja w złośliwy proces limfoproliferacyjny wymagający leczenia.

Łagodna gammopatia monoklonalna IgA oraz IgG cechuje się:

- stężeniem białka M w surowicy mniejszym lub równym 30 g/l;
- stężeniem białka Bence-Jones'a w moczu mniejszym lub równym 1 g/d.;
- brakiem zmian litycznych w kościach;
- brakiem niewydolności nerek;
- odsetkiem komórek plazmatycznych w szpiku poniżej 10%;

- w ciągu 12 miesięcy od wykrycia białka M nie występują szpiczak lub inny proces limfoproliferacyjny wymagający leczenia.

Ryzyko transformacji MGUS w proces złośliwy jest większe w przypadku występowania białek M klasy IgM i IgA niż białka M klasy IgG. Najważniejszym czynnikiem ryzyka złośliwej transformacji jest stężenie białka w surowicy przekraczające 5 g/l (15 g/l ryzyko 2 razy większe, 25 g/l — ryzyko 4–6 razy większe) [7].

Za korzystne prognostyczne (niskie ryzyko złośliwej transformacji w MGUS IgM) uważa się: prawidłową morfologię, brak lub małe stężenie białka Bence'a-Jonesa w moczu, OB poniżej 40 mm/h, stężenie białka M w surowicy poniżej 30 g/l [8]. W przypadku MGUS IgA/IgG korzystnie rokują: brak lub niewielkie stężenie białka Bence'a-Jonesa w moczu, brak spadku stężenia poliklonalnej immunoglobuliny w surowicy, OB poniżej 40 mm/h, odsetek plazmocytów w szpiku poniżej 5%, stężenie białka M w surowicy poniżej 20 g/l [9, 10].

Gammopatie monoklonalne mogą się łączyć z polineuropatiami, różnorodnymi w obrazie klinicznym, elektrofizjologicznym i morfologicznym. Gammopatie stanowią 10% przewlekłych neuropatii, z kolei neuropatia występuje u 58–85% osób z białkiem M w surowicy. Częste występowanie paraproteinemii i polineuropatii nasuwa pytanie o związek przyczynowy białka M i uszkodzenia nerwów obwodowych, szczególnie że u wielu chorych imituje ona przewlekłą zapalną poliradikulopatię demielinizacyjną (CIDP, *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*). Dotyczy to zwłaszcza polineuropatii MGUS IgG lub MGUS IgA, które różnią się klinicznie, elektrofizjologicznie i prognostycznie od polineuropatii MGUS IgM i w większości (60%) mają charakter demielinizacyjny.

Neuropatie w przebiegu gammopatii monoklonalnych mogą przebiegać jako polineuropatie zależne od grubości włókna, z objawami z włókien cienkich (ból, temperatura) lub grubych (czucie ułożenia, ruch), jako jedno- lub wieloogniskowa neuropatia, czysto ruchowa neuropatia czy porażenie nerwów czaszkowych. Mechanizm uszkodzenia jest bardzo różny, zwłaszcza w przypadku neuropatii aksonalnych.

## Patogeneza

Wyniki badań biopsyjnych nerwu wskazują, że w monoklonalnych gammopatiach uszkodzone są aksony, osłonka mielinowa, podścielisko nerwu, naczyń w *peri-* i *endoneurium*. W większości

przypadków nie wiadomo, które z tych zmian są pierwotne, a które wtórne. W patogenezie zmian rozważa się: nadmierną lepkość surowicy prowadzącą przez zmniejszony przepływ krwi do niedokrwienia nerwu, nacieki komórkowe (limfocyty, plazmocyty) w *epi-*, *peri-* i *endoneurium* uszkadzające nerw bezpośrednio przez wydzielanie nieprawidłowych immunoglobulin, nacieki okołonaczyniowe naczyń odżywczych nerwu prowadzące do niedokrwienia nerwu, zmiany naczyniowe, między innymi typu mikroangiopatii, proliferację śródbłonna z nagromadzeniem filamentów prowadzącą do zwężenia światła naczyń, zmiany przepuszczalności naczyń umożliwiające przechodzenie dużych immunoglobulin IgM z surowicy do podścieliska, mechanizmy immunologiczne — wiązanie się monoklonalnej proteiny IgM ze składnikami mieliny (MAG [*myelin associated glycoprotein*]/gangliozdydy, siarczan chondroityny C) i uszkodzenie osłonki mielinowej i/lub aksonu.

### Przewlekłe polineuropatie MGUS

#### Polineuropatie MGUS IgM

Najczęściej występującą w tej grupie polineuropatią jest MGUS IgM. Białko M zwykle zawiera łańcuch lekki  $\kappa$ , a swoiste przeciwciała występują u 70% chorych. Białko M wiąże się z mielina — jej determinantą oligosacharydową wspólną dla MAG, białkiem Po (białko mieliny O [MPZ, *myelin protein zero*]), białkiem mieliny PMP 22 (*peripheral myelin protein*), glikolipoproteiną SGPG (*sulfogluconyloparagloboside*) i SGPLG (*sulfogluconyl lactosaminyl paragloboside*) [11]. Przeciwciała anti-MAG stwierdza się u 50% chorych z gammopatią MGUS IgM [12]. Chorzy z przeciwciałami anti-MAG, zwłaszcza z wysokim mianem, tworzą dość homogenną grupę. Polineuropatia ma charakter demielinizacyjny, występuje w średnim i starszym wieku, częściej u mężczyzn niż u kobiet. Jest to głównie czuciowa, odsiebna polineuropatia z zajęciem kończyn dolnych i górnych; objawy ruchowe, jeśli występują, są zwykle łagodne. U chorych obserwuje się: odsiebny ubytek wszystkich rodzajów czucia, przykurcze, parestezje, drętwienie w kończynach i wyraźną ataksję chodu, siła mięśni jest zachowana lub występuje niewielkiego stopnia niedowład, może się pojawić drętwienie w kończynach górnych. Polineuropatia rozwija się powoli, postępuje przez wiele miesięcy/lat. Badanie elektrofizjologiczne wykazuje demielinizację i różnego stopnia ubytek aksonów. Za sugestię diagnostyczną uważa się szczególnie bardziej znaczne zwolnienie szybkości przewodzenia w odsiebnych odcinkach nerwów [13]. Stężenie biał-

ka w płynie mózgowo-rdzeniowym często jest podwyższone.

Łagodna gammopatia monoklonalna IgM anti-MAG, ze względu na bardzo powolny przebieg, mimo braku korzystnego efektu terapeutycznego, zwykle rokuje dość dobrze. U części chorych jednak dochodzi do inwalidztwa wynikającego z zaburzeń chodu (ataksja) i niekiedy masywnego drżenia kończyn górnych.

Leczenie opiera się na założeniu patogenności przeciwciał anti-MAG i zmierza do obniżenia zarówno stężenia białka IgM, jak i miana przeciwciał anti-MAG. Stosowano plazmaferezy, wlewy immunoglobulin, leki immunosupresyjne, cytotoksyczne, interferon  $\alpha$ . Wyniki leczenia, zwłaszcza długoterminowe, są trudne do oceny [14] — jedynie 5 z prób lekowych miało charakter kontrolowany. Wydaje się, że najbezpieczniejszym i najlepszym lekiem są immunoglobuliny podawane w podobnych dawkach, jak w CIDP bez MGUS. W przypadku braku skuteczności można zastosować leki immunosupresyjne po uważnym rozważeniu przewagi korzyści leczenia nad objawami niepożądanymi. Poprawę stanu klinicznego, z obniżeniem stężenia białka IgM i miana przeciwciał anti-MAG o ponad 50% obserwowano po zastosowaniu rituksymabu (przeciwciało monoklonalne anti-CD 20) i fludarabiny [15].

Chorzy z MGUS IgM, u których nie występują przeciwciała anti-MAG, tworzą heterogenną grupę. Wyróżnia się: rzadką neuropatię demielinizacyjno-aksonalną, zespół CANOMAD (*chronic ataxic neuropathy with ophthalmoplegia, IgM monoclonal gammopathy, cold agglutinins, disialogangloside antibodies*). U chorych występują przeciwciała anti-GD1b/GQ1b. Klinicznie polineuropatia cechuje się ataksją i oftalmoplegią (mogą być zajęte nerwy opuszkowe, nerw trójdzielny, nerw twarzowy). Ubytek siły jest zwykle niewielki [16].

#### Polineuropatie MGUS IgG i MGUS IgA

Polineuropatie MGUS IgG i MGUS IgA występują znacznie rzadziej niż MGUS IgM. Częściej mają one charakter demielinizacyjny (60%) i są podobne do CIDP, ale występują także polineuropatie aksonalne [17–19].

Polineuropatie mają charakter symetryczny, z przewagą objawów ruchowych, z łagodną ataksją, ich przebieg jest postępujący lub nawracający. Elektrofizjologicznie dominują cechy demielinizacji występującej we wszystkich odcinkach włókna nerwowego. Stan chorych często poprawia się po leczeniu, takim jak zalecane w CIDP, czyli stosowaniu: steroidów, plazmaferezy, immunoglobulin.

Rola białka M IgG i M IgA w patogenezie objawów jest dyskusyjna [20] — być może jest ono wtórnym znacznikiem uszkodzenia nerwu. Częste występowanie zarówno w CIDP, jak i w MGUS IgG–IgA nieswoistych przeciwciał przeciwko składnikom włókna może bardziej przemawiać za wtórną odpowiedzią immunologiczną na uszkodzenie nerwu niż za patogenną rolę białka w polineuropatii [19]. Jeszcze większe wątpliwości co do roli białka M budzi aksonalna polineuropatia MGUS IgG i MGUS IgA. Klinicznie jest ona bardzo podobna do tak zwanej przewlekłej kryptogennej neuropatii czuciowej czy przewlekłej idiopatycznej, czuciowo-ruchowej polineuropatii aksonalnej, chociaż według Notermans i wsp. [21] stopień niesprawności w przypadku MGUS jest większy, podobnie jak zajęcie kończyn górnych i odnerwienie mięśni.

Wskutek nie do końca jasnej roli białka M zaproponowano kryteria dla demielinizacyjnej polineuropatii MGUS [22]. Związek przyczynowy należy rozważyć u chorego, jeśli:

- polineuropatia demielinizacyjna spełnia kryteria elektrofizjologiczne zaproponowane przez *American Academy of Neurology* dla CIDP;
- stwierdza się obecność białka M (IgM, IgG lub IgA) bez dowodów na obecność szpiczaka, chłoniaka, makroglobulinemii Waldenstroma, amyloidozy;
- wywiad rodzinny odnośnie do neuropatii jest negatywny;
- wiek ponad 30 lat.

Związek między polineuropatią a MGUS jest pewny, jeżeli występowanie białka M klasy IgM łączy się z obecnością przeciwciał anti-MAG.

W przypadku braku przeciwciał anti-MAG prawdopodobieństwo związku obu procesów należy rozważyć w przypadku obecności co najmniej trzech z następujących kryteriów:

- czas od wystąpienia pierwszych objawów do największego nasilenia objawów polineuropatii wynosi powyżej 2 lat;
- polineuropatia przebiega powoli postępująco bez remisji i nawrotów;
- polineuropatia ma charakter odsiebny;
- objawy czuciowe przeważają nad ruchowymi.

Związek przyczynowy nie występuje, jeżeli u chorego z brakiem przeciwciał anti-MAG stwierdza się trzy z poniższych cech:

- średni okres narastania objawów jest krótszy niż rok;
- polineuropatia przebiega z nawrotami i remisjami;
- zajęte są nerwy czaszkowe;
- występuje asymetryczne zajęcie nerwów;

- przeważają objawy ruchowe;
- wystąpienie polineuropatii poprzedziła infekcja;
- stwierdzono nieprawidłowe potencjały czuciowe w nerwie pośrodkowym przy prawidłowych potencjałach w nerwie łydkowym.

## Złośliwe gammapatie monoklonalne

### Makroglobulinemia Waldenstroma

Makroglobulina Waldenstroma występuje u osób starszych (ok. 60. rż.), głównie u mężczyzn. W szpiku kostnym i węzłach chłonnych dochodzi do złośliwego rozrostu komórek limfoidalnych, które wydzielają białko monoklonalne IgM w stężeniu powyżej 3 g/l. Rozpoznanie potwierdza fenotypowanie szpiku [6]. W obrazie chorych przeważają objawy ogólne: zmęczenie, ubytek masy ciała, krwawienia, nadmierna lepkość krwi, niedokrwistość. U 30% chorych rozwija się neuropatia, która może być symetryczną polineuropatią czuciowo-ruchową, neuropatią wieloogniskową lub mononeuropatią (rzadko polineuropatia może wyprzedzić objawy ogólne choroby). Przeważają objawy czuciowe (drętwienie, bolesne dysestezje) oraz kurcze mięśni w stopach i dłoniach. Objawy mogą być asymetryczne, następnie stopniowo rozwija się odsiebna polineuropatia czuciowo-ruchowa; w części przypadków zanik i niedowład mięśni odsiebnych może być znaczny [23]. U 50% chorych polineuropatii mogą towarzyszyć przeciwciała anti-MAG, co upodabnia ją do MGUS IgM anti-MAG [24]. W badaniu elektrofizjologicznym przeważają zmiany demielinizacyjne. W biopsji nerwu w przypadkach z przeciwciałami anti-MAG znajduje się złogi IgM w osłonie mielinowej, mogą także być obecne atypowe limfocyty.

W leczeniu stosuje się chemioterapię i plazmaferezę; były próby stosowania rituksymabu.

### Szpiczak mnogi

Podstawowe cechy szpiczaka mnogiego to: zmiany osteolityczne w kościach, niedokrwistość, hiperkalcemia, niewydolność nerek, nawracające infekcje bakteryjne. Zawartość nietypowych plazmacytów w szpiku wynosi powyżej 10%. W surowicy i w moczu obecne jest białko M. Jego stężenie w surowicy jest zwykle wysokie — powyżej 3 g/l. Wiek pacjentów na początku choroby średnio wynosi 68–70 lat. Polineuropatia występuje u około 5% chorych i przejawia się objawami czuciowymi, ruchowymi lub czuciowo-ruchowymi [25]. W patogenezie odgrywają rolę nacieki komórek nowotworowych i uszkodzenia kręgów powodujące zespoły korzeniowe, mononeuropatie i wieloogniskowe neuropatie



tie. Podobne zespoły mogą być wynikiem towarzyszącej szpiczacom amyloidozy. Polineuropatia w szpiczaku bez towarzyszącej amyloidozy jest podobna do czuciowo-ruchowej lub czuciowej czy ruchowej polineuropatii paranowotworowej (rak). Badanie elektrofizjologiczne wykazuje polineuropatię aksonalną [25]. Należy wspomnieć, że polineuropatię toksyczną mogą wywołać leki stosowane w terapii (talidomid!).

### Szpiczak osteosklerotyczny i zespół POEMS

Osteosklerotyczna postać szpiczaka występuje rzadko i obejmuje 2% chorych ze szpiczakiem wielogniskowym. Średni wiek występowania objawów wynosi 46–58 lat. W odróżnieniu od typowego szpiczaka chorzy nie zgłaszają bólów kostnych; nie występują hiperkalcemia, niedokrwistość i niewydolność nerek. Wynik biopsji szpiku nie wykazuje wzrostu odsetka plazmocytów, a w surowicy nie występuje białko M lub jego stężenie jest niskie — 1 g/l. Ogniska w kościach mają charakter osteosklerotyczny lub sklerotyczno-lityczny i często rozpoznaje się je jako łagodne zmiany w kościach — zwłaszcza, że nie są bolesne. Rozpoznanie potwierdza otwarta biopsja zmiany w kościach. U połowy chorych ze szpiczakiem osteosklerotycznym występuje polineuropatia czuciowo-ruchowa.

U chorych z dyskracją komórek plazmatycznych oprócz szpiczaka występuje niekiedy polineuropatia i różne objawy ogólne. Połączenie to jest częstsze w przypadku szpiczaka osteosklerotycznego. Akronim POEMS (*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes* — polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białko M, zmiany skórne) wprowadził Bardwick [26] dla wyodrębnionego w latach 50. XX wieku zespołu, w którym objawom polineuropatii towarzyszą zajęcie narządów wewnętrznych i zmiany osteosklerotyczne lub rzadziej lityczne w kościach. W następnych latach pojawiły się kolejne opisy zespołu POEMS [27–29] i poszerzyło się spektrum jego objawów. Choroba, choć zaliczana do rzadkich — jak wskazuje doświadczenie — występuje częściej niż jest rozpoznawana.

Patogeneza zespołu uznanego za chorobę wieloukładową pozostaje niejasna. Przyczynowo łącznie proces z działaniami cytokin: interleukin IL-1 $\beta$ , IL-6, czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  [30]. Występowanie mikroangiopatii, nowotworzenia naczyń i ich wzmożonej przepuszczalności zwróciło uwagę badaczy na rolę naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF, *vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor*).

U chorych stwierdzono zwiększone stężenie VEGF w surowicy i jego spadek po leczeniu [31, 32]. Wyniki badań wskazują także na związek wysokiego stężenia VEGF w surowicy ze zwiększoną ekspresją VEGF w naczyniach odżywczych nerwów, uszkodzeniem nerwów i niskim stężeniem erytropoetyny w surowicy; zajęte są naczynia *endoneurium*. Stanowi to przyczynek do lepszego poznania patogenezy polineuropatii w zespole POEMS [32]. Obecnie kryteria rozpoznania zespołu POEMS są następujące [33]:

- kryteria duże:
  - polineuropatia;
  - występowanie białka monoklonalnego;
- kryteria mniejsze:
  - ogniska sklerotyczne w kościach;
  - choroba Castelmanna (powiększenie węzłów chłonnych z obecnością komórek plazmatycznych w przestrzeniach międzygrudkowych);
  - organomegalia (powiększenie śledziony, wątroby lub węzłów chłonnych);
  - obrzęki kończyn, wysięk w jamie opłucnej, wodobrzusze;
  - endokrynopatia (zajęcie nadnerczy, tarczycy, przysadki, gonad, przytarczyc, trzustki);
  - zmiany skórne (zwiększona pigmentacja, hipertrichoza, zaczerwienienie, naczyńniakowatość, białe paznokcie);
  - obrzęk tarczy nerwu wzrokowego.

Występują także: pałeczkowate palce, ubytek masy ciała, trombocytoza, policytomia, wzmożona potliwość. Możliwe objawy towarzyszące to: nadciśnienie płucne, przewlekła obturacyjna choroba płuc, skaza płytkowa, artralgia, kardiomiopatia, gorączka, obniżone stężenie witaminy B<sub>12</sub>, biegunka, incydenty niedokrwienne. U chorych z POEMS opisywano: zawał serca, udary niedokrwienne, ostre epizody niedokrwienne w kończynach dolnych. Nie do końca jednak wiadomo, czy występowanie tych chorób jest przypadkową zbieżnością, czy też wynikiem zaburzonej krzepliwości [34]. Polineuropatia w zespole POEMS rozpoczyna się od odsiebnych zaburzeń czucia, często z towarzyszącymi bolesnymi parastezjami o charakterze wstępującym, następnie dołączają się objawy ruchowe, które czasami mogą przeważać w obrazie klinicznym. Nerwy czaszkowe nie są zajęte (poza obrzękiem nerwu wzrokowego) i według przeważającej opinii nie występują zaburzenia autonomiczne. Badanie elektrofizjologiczne wykazuje zmiany demielinizacyjne z towarzyszącym przewlekłym odnerwieniem i reinerwacją [29, 35]. Stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym jest podwyższone, a cytoza — prawidłowa.

Do rozpoznania zespołu POEMS konieczne są dwa główne kryteria i co najmniej jedno kryterium mniejsze. W przypadku podejrzenia tego zespołu należy wykonać: oznaczenie hormonów (hormonu tyreotropowego [TSH, *thyreotropin-secreting hormone*], wolnej trijodotyroniny [FT3, *free triiodothyronine*], wolnej tyroksyny [FT4, *free thyroxine*], hormonu luteinizującego [LH, *luteinizing hormone*], prolaktyny, kortyzolu), stężenia glukozy, ultrasonografię lub tomografię komputerową jamy brzusznej i klatki piersiowej (organomegalia, limfadenopatia), biopsję skóry (kłębuszkowate naczyniaki), rzadziej biopsję nerwu. Rozpoznanie sugeruje także wysokie stężenie VEGF ( $> 1000$  pg/ml) w surowicy. Rokowanie w zespole POEMS zwykle ocenia się jako niezbyt korzystne ze średnim przeżyciem 12–33 miesięcy, ale opisywano także średnie przeżycie 165 miesięcy [33], a nawet o 5–22 lat [36]. Cechy kliniczne pogarszające rokowanie to występowanie pałeczkowatych palców, obrzęków i wysięków w jamach ciała. Przyczyną zgonu zwykle jest wyniszczenie, niewydolność krążeniowo-oddechowa, udar mózgu lub zawał serca. W biopsji nerwu chorych z POEMS znajdowano zwyrodnienia aksonalne, demielinizację, złogi immunoglobulin i rozszczepienia blaszek mieliny, która w prawidłowych włóknach jest zbita [37, 38]. Znaczenie rozpoznania zespołu POEMS polega na możliwości jego leczenia, zwłaszcza że w części przypadków polineuropatia może szybko postępować i prowadzić do ciężkiego inwalidztwa w związku z nasilonymi objawami ruchowymi; średnie przeżycie po właściwej terapii wynosi około 14 lat [33].

Leczenie zespołu POEMS powinno być prowadzone z udziałem hematologa onkologa. W przypadku szpiczaka pojedynczego obserwuje się poprawę po miejscowej radioterapii lub wycięciu chirurgicznym ogniska. W szpiczaku mnogim lub przy braku wykrywalnych ognisk w kościach należy rozważyć stosowanie melfalanu w połączeniu ze steroidami. Plazmafereza, immunoglobuliny, azatiopryna i cyklosporyna mają wątpliwe działanie terapeutyczne. W leczeniu stosowano tamoksyfen, interferon  $\alpha$ , leki alkilujące, ale dowody na ich skuteczność są niedostateczne. Opisano korzystne wyniki po zastosowaniu autologicznego przeszczepu komórek macierzystych krwi. Leczenie to jednak bywa obciążone poważnym ryzykiem (niewydolność oddechowa, zgon) [39]. Ostatnio próbowano stosować przeciwciała monoklonalne przeciwko VEGF, jednak z nikłym skutkiem. Chorzy wymagają także leczenia objawowego towarzyszącej endokrynopatii.

### Amyloidoza

Istotą amyloidozy jest odkładanie się w tkankach włókien amyloidu. Rozróżnia się amyloidozę wtórną, na przykład towarzyszącą szpiczakowi lub makroglobulinemii Waldenstroma, i amyloidozę pierwotną. Wystąpienie amyloidozy w niektórych gammapatiach monoklonalnych pogarsza rokowanie u chorych. W pierwotnej amyloidozie układowej białko M występuje w surowicy lub moczu u 90% chorych. Białko M należy zwykle do klasy IgG z łańcuchem lekkim  $\lambda$  lub też występują jedynie lekkie łańcuchy immunoglobulin. Najbardziej czułą metodą wykrycia niskiego stężenia białka monoklonalnego jest ilościowe oznaczenie łańcuchów lekkich metodą immunofiksacji surowicy lub moczu.

Neuropatia może być pierwszym objawem u 15% chorych; typowymi objawami są piekące i rwące przeszywające bóle, drętwienia i ubytek czucia bólu i temperatury w odsiebnych częściach kończyn (zajęcie małych włókien). Towarzyszą im objawy autonomiczne, ortostatyczne spadki ciśnienia, biegunka, zaburzenia pęcherzowe, impotencja. Amyloid odkłada się w sercu i w nerkach, co prowadzi do śmierci w ciągu kilku lat. Mogą wystąpić: zespół cieśni nadgarstka, powiększenie języka, przerost i sztywność mięśni. Nacieczenie jelit prowadzi do wyniszczenia chorych [40, 41]. Wynik badania elektrofizjologicznego wykazuje ciężką aksonopatię czuciowo-ruchową. W biopsji nerwu (wskazaniem jest szybko rozwijająca się, ciężka polineuropatia) widoczny jest znacznego stopnia ubytek włókien mieliniowych oraz zlokalizowane w *endoneurium*, położone pozakomórkowo złogi amyloidu, barwiące się metachromatycznie czerwienią Kongo. Amyloid można także wykryć podczas wykonywania biopsji śluzówki jamy ustnej lub odbytu albo biopsji aspiracyjnej tkanki tłuszczowej brzucha. W leczeniu stosuje się melfalan i prednizon. W niektórych przypadkach korzystnie oddziałują duże dawki melfalanu podawanego dożylnie i autologiczne przeszczepy komórek macierzystych lub allogeniczne przeszczepy szpiku [41, 42].

### Krioglobulinemia

Krioglobuliny to białka wytrącające się po oziębieniu, klasyfikowane jako: typ I — monoklonalne IgG, IgM, IgA (łańcuchy lekkie), typ II mieszany — dwie lub więcej immunoglobulin, z których jedna jest monoklonalna, typ III — poliklonalny, towarzyszący chorobom autoimmunologicznym i infekcyjnym. Krioglobulinemii często towarzyszą polineuropatie. Krioglobulinemie typu I w większości są bezobjawowe. W pozostałych przypadkach występują: ból, skaza

krwotoczna, objaw Raynauda, sinica, owrzodzenie skóry. W krioglobulinemii typu II, oprócz powyższych objawów, stwierdza się polineuropatie symetryczne lub asymetryczne (mononeuropatie wielogniskowe), z objawami bólowymi [43]. W biopsji nerwu widoczny jest znaczny ubytek włókien mielinowych, okołonaczyniowe nacieki z komórek jednojądrzastych i inne cechy zapalenia naczyń. Krioglobuliny znajdowano wewnątrznaczyniowo w ścianach naczyń kapilar i w *endoneurium* w postaci tubularnych złogów.

### Podsumowanie

Polineuropatie w gammopatiach monoklonalnych są bardzo różnorodne. Najczęściej występują „łagodne” gammopatie monoklonalne MGUS, które wymagają jednak ścisłego monitorowania z uwagi na niebezpieczeństwo przekształcenia się procesu łagodnego w złośliwy. U chorych należy wykonać badania w kierunku szpiczaka, makroglobulinemii Waldenstroma oraz amyloidozy. Badania te powinny być prowadzone co 6–12 miesięcy, co dotyczy zwłaszcza zespołu POEMS. W procesach ze złośliwą dyskrazją komórek plazmatycznych wyniki badań elektrofizjologicznych zwykle wykazują aksonopatię. Na podkreślenie zasługuje wprowadzanie nowych sposobów leczenia (rituksymab, przeszczepienia komórek szpiku). Stwierdzenie paraproteinemii według wytycznych *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society* (EFNS/PNS) wymaga przeprowadzenia następujących badań [44]:

- immunoelektroforezy (immunofiksacji) surowicy;
- badania przedmiotowego w celu wykrycia limfadenopatii, hepatosplenomegalii, powiększenia języka, cech zespołu POEMS;
- oceny morfologii, pomiaru parametrów wątrobowych i nerkowych, stężeń wapnia, fosforu, wartości OB, stężeń białka C-reaktywnego, kwasu moczowego,  $\beta_2$ -mikroglobuliny, dehydrogenazy mleczanowej, czynnika reumatoidalnego, krioglobulin;
- pomiaru stężeń immunoglobulin IgG, IgA, IgM;
- badania moczu na obecność białka Bence’a-Jonesa, wolnych łańcuchów lekkich i — w razie wykrycia — dobowej zbiórki moczu w celu oceny ilościowej białka;
- badania radiologicznego kości (czaszka, miednica, kręgosłup, żebra, kości długie) w poszukiwaniu zmian osteolitycznych lub osteosklerotycznych;
- ultrasonografii lub tomografii jamy brzusznej i klatki piersiowej (w poszukiwaniu limfadenopatii i hepatosplenomegalii);

- konsultacji hematologicznej i badania szpiku kostnego.

W zaleceniach EFNS/PNS znajduje się także krytyczna ocena dotychczas stosowanych metod leczenia gammopatii monoklonalnych [44].

### PIŚMIENNICTWO

1. Kyle R.A. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Am. J. Medicine* 1978; 64: 814–826.
2. Axelsson U., Bachmann R., Hallen J. Frequency of pathological proteins (M-components) in 6995 sera from an adult population. *Acta Med. Scand.* 1966; 179: 235–247.
3. Kyle R., Thermean T.M., Rajkumar S.V. i wsp. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1362–1369.
4. Kyle R.A. “Benign” monoclonal gammopathy—after 20–35 years of follow-up. *Mayo Clin. Proc.* 1993; 68: 26–36.
5. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders. *Br. J. Haematol.* 2003; 121: 749–757.
6. Owen R.G. Developing diagnostic criteria in Waldenstrom’s macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 196–200.
7. Kyle R.A., Thermean T.M., Rajkumar S.V. i wsp. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 564–569.
8. Morra E., Cesana C., Klersy C. i wsp. Clinical characteristics and factors predicting evolution of asymptomatic IgM monoclonal gammopathies and Ig-M-related disorders. *Leukemia* 2004; 18: 1512–1517.
9. Gregersen H., Møllekjær L., Salling Ibsen J. i wsp. The impact of M-component type and immunoglobulin concentration on the risk of malignant transformation in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica* 2001; 86: 1172–1179.
10. Cesana C., Klersy C., Barbarano L. i wsp. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1625–1634.
11. Lator N. Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Ann. Neurol.* 1995; 37 (supl.): 532–542.
12. Noble-Orazio E., Manfredini E., Carpo M. i wsp. Frequency and clinical correlates of anti-neural IgM antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Ann. Neurol.* 1994; 36: 416–424.
13. Franssen H., Notermans N.C. Length dependence in polyneuropathy associated with IgM gammopathy. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 365–371.
14. Garson K., Ropper A., Weinberg D., Weinstein R. Treatment experience in patients with anti myelin associated glycoprotein neuropathy. *Muscle Nerve* 2001; 24: 778–786.
15. Lunn M.P.T., Nobile Orazio E. Immunotherapy associated glycoprotein paraprotein associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 2: CD002827.
16. Willison H.J., O’Leary C.P., Veitch J. i wsp. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. *Brain* 2001; 124: 1968–1977.
17. Gorson K., Ropper A. Axonal neuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 1997; 63: 163–168.
18. Nobile Orazio E., Castello C., Di Troia A. Neuropathies associated with IgG and IgA monoclonal gammopathy. *Rev. Neurol.* 2002; 158: 979–987.
19. Magy L., Chassande B., Maisonbe T. i wsp. Polyneuropathy associated with IgG/IgA gammopathy: a clinical and electrophysiological study of 15 cases. *Eur. J. Neurol.* 2003; 10: 677–685.
20. Ropper A.H., Gorson K.C. Neuropathies associated with paraproteinemia. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1601–1607.
21. Notermans N.C., Wokke S.H., van den Berg L.H. i wsp. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy. Comparison of patients with and without monoclonal gammopathy. *Brain* 1996; 119: 421–427.
22. Notermans N.C., Franssen H., Eurelings M. i wsp. Diagnostic criteria for demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve* 2000; 23: 73–79.
23. Meier C. Polyneuropathy in paraproteinemia. *J. Neurol.* 1985; 232: 204–214.
24. Baldini L., Nobile-Orazio E., Guffanti A. i wsp. 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.* 1997; 45: 25–31.
25. Kelly J.J., Kyle R.A., Miles J.M. i wsp. The spectrum of peripheral neuropathy in myeloma. *Neurology* 1981; 31: 24–31.

26. Bardwick P.A., Zraifler N.S., Gill G.N. i wsp. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes: the POEMS syndrome: report on two cases and a review of the literature. *Medicine* 1980; 59: 311–322.
27. Nakanishi T., Sobue I., Toyokura Y. i wsp. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984; 34: 712–720.
28. Miralles G.D., O'Fallon J.R., Talley N.J. Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy. The spectrum of POEMS syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1919–1923.
29. Soubrier M.S., Dubost J.-J., Saurezie B.J. POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review a literature. *Am. J. Med.* 1994; 97: 543–553.
30. Saida K., Olita M., Kawakami H., Saida K. Cytokines and myelin antibodies in Crow-Fukase syndrome. *Muscle Nerve* 1996; 19: 1620–1622.
31. Watanabe D., Haruyama I., Arimura K. i wsp. Overproduction of vascular endothelial growth factor vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1390–1397.
32. Scarlato M., Previtali S.C., Carpo M. i wsp. Polyneuropathy in POEMS syndrome role of angiogenic factors in pathogenesis. *Brain* 2005; 128: 1911–1920.
33. Dispenzieri A., Kyle R.A., Lacy M.Q. i wsp. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003; 101: 2496–2506.
34. Saida K., Kawakami H., Ohkita M., Iwamura K. Coagulation and vascular abnormalities in Crow-Fukase syndrome. *Muscle Nerve* 1997; 20: 486–492.
35. Kelly J.J., Kyle R.A., Miles J.M., Dyck P.J. Osteosclerotic myeloma and peripheral neuropathy. *Neurology* 1983; 33: 202–210.
36. Rogoziński T., Drac H., Janik P. POEMS — wielonarządowy zespół objawów z zajęciem nerwów obwodowych i skóry. *Przeгляд Dermatologiczny* 2001; 88: 519–524.
37. Adams D., Said G. Ultrastructural characterization of the M protein in nerve biopsy of patients with POEMS syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 64: 809–812.
38. Vital C., Vital A., Ferrer X. i wsp. Crow-Fukase (POEMS) syndrome: a study of peripheral nerve biopsy in five new cases. *J. Peripheral. Nerv. Syst.* 2003; 8: 136–144.
39. Dispenzieri A., Moreno Aspitia A., Suarez G.A. i wsp. Peripheral blood-stream cell transportation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. *Blood* 2004; 104: 3400–3407.
40. Duston M.A., Skinner M., Anderson J., Cohen A.S. Peripheral neuropathy as an early marker of AL amyloidosis. *Act. Intern. Med.* 1989; 149: 358–360.
41. Simmons Z. Paraproteinemia and neuropathy. *Curr. Opin. Neurol.* 1992; 12: 589–595.
42. Comenzo R.L. Amyloidosis. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2006; 7: 225–236.
43. Gemignani F., Brindani F., Alfieri S. i wsp. Clinical spectrum of cryoglobulinemia neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 1410–1414.
44. European Federation of Neurological Societies. Peripheral Nerve Society guideline on management of paraproteinemic demyelination neuropathies: Report of a Joint Task Force of the EFNS and the PNS. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 809–818.