

STWARDNIENIE ROZSIANE I POLINEUROPATIE W PRZEBIEGU ŁAGODNEJ MONOKLONALNEJ GAMMAPATII

(Multiple sclerosis and polyneuropathy in the course of benign monoclonal
gammopathy)

Zych –Twardowska E., Wajgt A., Wolwender K., Strzyżewska-Lubos L.
I Katedra i Klinika Neurologii S.U.M. Katowice, ul. Medyków 12
Wydział Opieki Zdrowotnej Wyższej Szkoły Nauk Stosowanych w Rudzie Śląskiej, ul. Królowej Jadwigi 18

Streszczenie

Monoklonalna gammopatia została powiązana patogenetycznie z przewlekłą demielinizacyjną polineuropatią. Obserwowaliśmy przypadek pewnego klinicznie stwardnienia rozsianego, postać remitującą w przebiegu łagodnej IgG gammopatii typu kappa. W przypadku tym stwierdzono m.in. zapalenie pozagałkowe nerwu II, objawy piramidowe czterokończynowe i zespół globulinowy w płynie mózgowo-rdzeniowym. W innym przypadku łagodnej IgG gammopatii typu kappa występował zespół ogona końskiego z następującą remisją. Ponadto obserwowaliśmy typową postępującą przewlekłą demielinizacyjną polineuropatię współistniejącą z łagodną gammopatią IgM typu kappa. Zarówno gammopatia monoklonalna jak i stwardnienie rozsiane oraz demielinizacyjne polineuropatie są wyrazem dysregulacji układu odpornościowego.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, monoklonalna gammopatia

Summary

Monoclonal gammopathy has been associated pathogenetically with chronic demyelinating polyneuropathy. We observed one case of clinically definite multiple sclerosis, in the course of remitting form of mild IgG kappa gammopathy. In this particular case retrobulbar optic neuritis, quadriplegic pyramidal tract signs and the globulin syndrome in the cerebrospinal fluid were diagnosed. In another case of a mild IgG kappa gammopathy a cauda equina syndrome with subsequent histological remission occurred. In addition, we observed a typical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy intercurrent with mild IgM kappa gammopathy. Monoclonal gammopathy as well as multiple sclerosis or demyelinating polyneuropathy, they all reflect dysregulation of the immune system.

Wstęp

Termin łagodne monoklonalne gammopatie dotyczy przypadków, w których stwierdza się obecność białka monoklonalnego, natomiast nie ma podstaw do rozpoznania szpiczaka

mnogiego, makroglobulinemi Waldenstöma, amyloidozy, chłoniaka lub zespołu POEMS(1, 5, 18). Częstość występowania łagodnych gammadatii monoklonalnych wzrasta z wiekiem. W populacji powyżej 25 roku życia występuje u ok. 1% osób dorosłych, powyżej 70 roku życia u 3%, natomiast po 80 roku życia podwyższa się do 4-10% populacji (4). W piśmiennictwie znajdujemy doniesienia o współistnieniu łagodnych gammadatii monoklonalnych ze schorzeniami neurologicznymi, takimi jak: stwardnienie zanikowe boczne, ataksja teleangiectazia, miastenia gravis (10, 12). Wydaje się jednak, że związki te są wynikiem przypadkowej koincydencji. Poniżej przedstawiamy przypadek stwardnienia rozsianego w przebiegu łagodnej IgG gammadatii typu kappa, oraz dwa przypadki polineuropatii - jedna powiązana z łagodną gammadatią IgG typu kappa, druga z gammadatią IgM typu kappa.

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie trzech przypadków stwardnienia rozsianego i polineuropatii w przebiegu łagodnej monoklonalnej gammadatii.

Material i metody badawcze

W niniejszej pracy wykorzystanym narzędziem badawczym była analiza dokumentacji Kliniki Neurologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Grupę badawczą stanowili trzej pacjenci o różnym przebiegu schorzenia.

Wyniki badań i ich omówienie

Przypadek I

Pewne klinicznie stwardnienie rozsiane (postać remitująca) w przebiegu łagodnej monoklonalnej gammadatii Ig G typu kappa.

Mężczyzna lat 33 hospitalizowany w I Klinice Neurologii ŚlAM w 1992 roku z powodu pozagąłkowego zapalenia nerwu wzrokowego oka prawego. 2 tygodnie przed przyjęciem nastąpiło gwałtowne obniżenie ostrości wzroku, wraz z bólami głowy. W wywiadzie incydenty zaburzeń równowagi i zawrotów głowy. W badaniu neurologicznym stwierdzano zespół wieloogniskowego uszkodzenia OUN objawiający się: odskroniową dekolacją tarczy prawego nerwu wzrokowego (ostrość wzroku wynosiła w OP-5/25, w OL-5/5), oczopląsem typu ośrodkowego w bocznych ustawieniach gałek ocznych, czterokończynowymi objawami piramidowymi w kkg i kkd, pod postacią wygórowanych odruchów rozciągawych (żywszych

w kończynach prawych) z odruchem Rossolimo po stronie lewej, oraz brakiem odruchów brzusznych. Latencja P100 we wzrokowych potencjałach wywołanych była wydłużona: OL-111ms, OP-115ms, LP-118ms. W wykonanym badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego białko całkowite wynosiło 45mg%, globulina gamma-16,2% z obecnością prążka monoklonalnego, IgG-5,5mg%. W proteinogramie surowicy krwi białko całkowite wynosiło 8,2g%, gamaglobuliny-22%. W elektroforezie białek surowicy zauważalny był dodatkowy monoklonalny prążek. Immuno elektroforeza wykazywała monoklonalny wzrost IgG typu kappa. Surowica zawierała Immunoglobuliny IgG w ilości 2230mg/100ml (norma 800-1800mg/100ml). Morfologia z rozmazem nie wykazywała odchyień od stanu prawidłowego. Wykonano punkcję mostka uzyskując rozmaz szpiku, w którym układ erytroblastyczny wykazywał odnowę normoblastyczną, układ granulocytowy reprezentowany był przez wszystkie formy rozwojowe w normie, ilość plazmocytoz w układzie siateczkowo-śródbłonkowym nie przekraczała 5-6%. Rentgenogramy kości długich, miednicy, mostka i czaszki, oraz scyntygrafia kości wypadły prawidłowo. Nie stwierdzono obecności białka Bence-Jonesa w moczu. Pacjent konsultowany był hematologicznie -wykluczono szpiczaka mnogiego. Z innych wykonanych badań: OB wynosiło 8/19, antygen HBs był nieobecny, fosfataza alkaliczna i kwaśna, transaminazy, kreatynina, badanie moczu-mięściły się w granicy normy. Wykonano również badania obrazowe (RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej i prostaty), które wypadły prawidłowo.

Po leczeniu sterydami uzyskano u pacjenta poprawę ostrości wzroku oka prawego (Visus-5/16)

Przypadek II

Zespół ogona końskiego w przebiegu łagodnej monoklonalnej gammapatii Ig G typu kappa.

Mężczyzna 68-letni został przyjęty do Kliniki z powodu opadania lewej stopy i zatrzymania moczu. W wywiadzie: nadciśnienie tętnicze, zapalenie oskrzeli z równoczesnym obwodowym niedowładem lewego nerwu VII, które pacjent przeżył 3 miesiące wcześniej. W badaniu neurologicznym stwierdzano: obwodowy niedowład lewego nerwu VII i objawy uszkodzenia ogona końskiego. Początkowo obserwowano niedowład lewego nerwu strzałkowego wspólnego z brakiem odruchu skokowego i zaburzeniami czucia na grzbiecie stopy. Wkrótce pojawił się niedowład prawego nerwu strzałkowego wspólnego i zaburzenia czucia typu spodenkowego. Obserwowano również zaburzenia oddawania moczu. W trakcie pobytu w Klinice nastąpiła dalsza pejoryzacja do porażenia wiotkiego kończyn dolnych. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego odnotowano pojedyncze erytrocyty, cytoza wynosiła - 5 3.białko-40mg%,

gammaglobuliny stanowiły 14.9%, Ig G-8,82mg% W proteinogramie surowicy krwi gammaglobuliny wynosiły 25,7% z obecnością prążka monoklonalnego. Immunoelktroforeza białek surowicy wykazywała wybitny monoklonalny charakter IgG typu kappa. Poziom immunoglobulin IgG był podwyższony i wynosił - 2130mg/100ml. Poziomy lekkich łańcuchów immunoglobulin: kappa-2250mg%, lambda- 308mg%. Wskaźnik kappa : lambda wynosił 7,3 : 1 OB 48/92 i 80/104. Morfologia z rozmazem była prawidłowa. Rozmaz szpiku prawidłowy. Radiogramy kręgosłupa i czaszki ,scyntygrafia kości oraz MRI kręgosłupa piersiowego i lędźwiowego nie wykazały ognisk osteolitycznych oraz nieprawidłowości w obrębie kanału kręgowego. Pobrano wycinek skómo-mięśniowy, w którym nie stwierdzono patologii. Nie stwierdzono również obecności komórek LE. Przewodnictwo ruchowe w nn strzałkowych i piszczelowych w początkowym okresie było prawidłowe. Wykonano również inne badania dodatkowe (poziomy fosfatazy alkalicznej, transaminaz oraz badanie moczu), które mieściły się w normie. Badania obrazowe - rtg klatki piersiowej, USG jamy brzusznej i prostaty - były prawidłowe.

W trakcie ponad 1,5 miesięcznej hospitalizacji stan pacjenta zaczął się stopniowo poprawiać. Chory odzyskał częściową sprawność ruchową z możliwością chodzenia.

Przypadek III

Przewlekła demielinizacyjna polineuropatia w przebiegu łagodnej monoklonalnej gammapatii IgM typu kappa

Mężczyzna lat 56 został skierowany do Kliniki z rozpoznaniem: polyneuropathia chronica Barre. Chory podawał postępujące od 1,5 roku osłabienie kończyn górnych dolnych z towarzyszącymi zaburzeniami czucia w postaci parestezji i niedoczulicy odcinkach dystalnych. W badaniu neurologicznym stwierdzano typowy obraz pon neuropatii czuciowo-ruchowej z przewagą objawów w kkd i w odcinkach odsiebnych. W kkg odnotowano mierne osłabienie siły mięśniowej (narastające ku obwodowi) i odruchów rozciągowych oraz obniżenie czucia w obrębie palców. W kkd stwierdzano natomiast wydatne obniżenie siły mięśniowej narastające również ku obwodowi (siła zginaczy grzbietowych stóp 0 - I ° wg Lovetta), brak odruchów skokowych i kolanowych, oraz wyraźne obniżenie czucia w obrębie stóp i podudzi łącznie z czuciem wibracji. Badanie płynu mózgowo - rdzeniowego przedstawiało się następująco: cytoza wynosiła 1/3, białko całkowite -200mg%, odczyn złotowy -1222222110. W immunoelktroforezie surowicy krwi stwierdzono wyraźny wzrost Ig M typu kappa do 900mg/dl (norma do 250mg/dl) o charakterze monoklonalnym. Przewodnictwo ruchowe w nerwach obwodowych kkg było obniżone i wynosiło w prawym n. pośrodkowym — 38m/s,

w lewym - 31m/s, w prawym n. łokciowym - 26m/s, w lewym - 32m/s. W kończynach dolnych przewodnictwo ruchowe w nerwach strzałkowych i piszczelowych było zniesione. Wyniki badań biochemicznych i morfologii krwi z rozmazem mieściły się w granicach normy.

Przeprowadzone wcześniej leczenie Encortonem i Imuranem nie dało pozytywnych wyników. Również po plazmoforezie nie zaobserwowano poprawy.

Tabela I Zestaw wyników w trzech opisanych przypadkach

	Stwardnienie Zespól ogona rozsiane końskiego		Polineuropatia demielinizacyjna
Imunoglobulina monoklonalna	IgG	IgG	Ig M
typ	kappa	kappa	kappa
Morfologia z rozmazem	prawidłowa	prawidłowa	prawidłowa
Rozmaz szpiku	w normie	w normie	
Przewodnictwo w nn obwodowych	-	Prawidłowe w kkd	w kkg-obniżona w kkd-zniesiona
Płyn mózgowo-rdzeniowy	Białko -45mg%, globuliny y -16,2% o charakterze monoklonalnym, IgG- 5,5mg/dl	Poj.er.św., cytoza - 5/3 białko- 40mg% globuliny y-14,9%, Ig G-8,82mg/dl	Cytoza-1/3 białko- 200mg% odczyn żółtawy- 1222222110

Dyskusja

W piśmiennictwie istnieje sporo doniesień łączących patogenetycznie procesy demielinizacyjne w zakresie obwodowego układu nerwowego z łagodnymi monoklonalnymi gammopatiami. Natomiast opisy obszarów demielinizacyjnych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego współistniejące z tego typu paraproteinopatiami należą do czystej kazuistyki. Schluep M. opisał przypadek leukoencefalopatii występującej łącznie z miopatią i monoklonalną IgG gammopatią (17). Tsung przedstawił przypadek 52 - letniego mężczyzny z gammopatią monoclonalną IgA kappa cierpiącego od 26 lat na stwardnienie rozsiane przebiegające w formie paraparezy, u którego rozpoznano szpiczka mnogiego(19). W 1996 roku Trefouret S. i in. przedstawili 4 przypadki późnego stwardnienia rozsianego (początek choroby miał miejsce powyżej 45 roku życia) z białkiem monoklonalnym w surowicy krwi. Monoklonalna paraproteinemia występowała także w płynie mózgowo-rdzeniowym co wiązano z intratektalną produkcją immunoglobulin. Hipotetyczna rola immunoglobulin w patogenezie SM mogłaby być wytłumaczona poprzez aktywność autoprzeciwciał skierowanych przeciwko antygenom mielinowym. Jednak wyniki badań w kierunku obecności przeciwciał antymielinowych, anty-MAG i anty-GMI okazały się negatywne. Według autorów interpretacja współistnienia późnego stwardnienia rozsianego

i gammapatii monoklonalnych mogłaby się opierać na dysregulacji systemu immunologicznego związanego z wiekiem i procesem autoimmunologicznym skierowanym przeciwko substancji białej OUN, oraz syntezie niewłaściwych immunoglobulin bez specyficznej roli patofizjologicznej. Ta hipoteza wyjaśniałaby odkrycie gammapatii monoklonalnych w późnych przypadkach SM i podkreślałaby rolę odporności humoralnej w patofizjologii tego schorzenia (20). Łagodna monoklonalna gammapatia wydaje się być związana z prekursorową komórką B, w łańcuchu transformacji do komórek szpiczaka. Proces wiąże się z nadmierną aktywnością interleukin II, (1, 5) być może istotną w procesie demielinizacji (11). W Klinice ŚIAM. hospitalizowano w 1992 roku znacznie młodszego chorego - 33 letniego - z rozpoznaniem klinicznie pewnym stwardnieniem rozsianym, u którego stwierdzono również obecność łagodnej monoclonalnej gammapatii IgG typu kappa. Przebieg choroby był remitujący. Dominowały czterokończynowe objawy piramidowe z oczopląsem i pozagałkowym zapaleniem nerwu wzrokowego, oraz zespół globulinowy w płynie mózgowo-rdzeniowym. Zdarza się, że zmiany demielinizacyjne u chorych z SM przekraczają zakres ośrodkowego układu nerwowego. Powstają wtedy rzadkie postaci „pomostowe” stwardnienia rozsianego z lokalizacją plak w korzeniach nerwów czaszkowych i rdzeniowych. Wśród pacjentów z łagodną monoklonalną gammacją częstość występowania polineuropatii waha się między 29 do 71% (15, 21). Z innych źródeł wiadomo, że u około 6% chorych z polineuropatią o nieznanym przyczynie rozpoznaje się łagodną monoklonalną gammację. W Klinice ŚIAM. Hospitalizowany był przypadek łagodnej monoklonalnej gammapatii IgG typu kappa u 68-letniego mężczyzny, u którego pojawiły się objawy neuropatii, rozpoczynające się od wystąpienia zespołu ogona końskiego, a kończące się na pełnym porażeniu wiotkim kończyn dolnych. Przebieg schorzenia miał charakter remitujący. Obserwowano również mężczyznę 56 - letniego z przewlekłą demielinizacyjną polineuropatią w przebiegu łagodnej gammapatii IgM typu kappa. Neuropatie towarzyszące monoklonalnym dysglobulinemiom są często opisywane i są zwykle neuropatiami demielinizacyjnymi, lub demielinizacyjno-aksonalnymi. Aksonalne zmiany poprzedzone są ostrą, lub przewlekłą demielinizacją. Czysto aksonalne neuropatie u pacjentów z łagodną gammacją monoklonalną występują rzadko (8, 15, 16, 22). Monoklonalna immunoglobulina (najczęściej klasy M, rzadziej G lub A) w przypadkach demielinizacyjnej polineuropatii odznacza się często swoistością dla glikoproteiny towarzyszącej mielinie (MAG) w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, oraz dla epitopu glikoproteiny mieliny obwodowego układu nerwowego Po (2). Immunohistologiczne badania wykazały wiązanie się przeciwciał monoklonalnych ze strukturami

nerwów obwodowych. IgM monoklonalna i komplement C3b wiązał się z blaszkami mieliny. W przypadku neuropatii aksonalnej immunoglobuliny (najczęściej IgG) były skierowane przeciw śródnierwiu i onerwiu (9). Fazio opisuje obecność swoistych monoklonalnych przeciwciał klasy IgG skierowanych przeciw epitopom białka neurofilamentów w przypadkach czuciowej polineuropatii aksonalnej, towarzyszącej łagodnej monoklonalnej gammopatii (7). Monoklonalne przeciwciała anti-MAG w łagodnych gammopatiach produkowane są przez komórki B CD+5 i są podobne do komórek B w przewlekłej białaczce limfatycznej (13). U 74 letniej pacjentki z przewlekłą czuciową neuropatią w przebiegu monoklonalnej gammopatii IgM lambda rozwinęła się postać chłoniaka z zajęciem OUN. W płynie mózgowo rdzeniowym tej chorej ujawniono intratektałną produkcję paraproteiny o takiej samej budowie co białko monoklonalne w surowicy (6). Baig i in. obserwowali produkcję przeciwciał anti-MAC w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z polineuropatią w przebiegu łagodnej monoklonalnej gammopatii (3). Leger i inni badając chorych z polineuropatią demielinizacyjną w przebiegu monoklonalnej gammopatii IgM stwierdzili u dwóch pacjentów nieprawidłowy obraz istoty białej mózgu w magnetycznym rezonansie jądrowym (14). Trudno nie zauważyć podobieństw mechanizmów patogennych w ośrodkowych i obwodowych zespołach demielinizacyjnych. Zarówno gammopatia monoklonalna, jak i stwardnienie rozsiane, oraz demielinizacyjne polineuropatie są wyrazem dysregulacji układu odpornościowego. Stąd równolegle prowadzone badania w zakresie tych schorzeń mogą pomóc w głębszym wyjaśnieniu istoty procesów demielinizacyjnych.

Bibliografia

1. Bardwick P A, Zvaifler NJ, Gill GN et al.: Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy , organomegaly, endocrinopathy, M Protein and skin changes: the POEMS syndrome . Medicine 1980; 59:311-322.
2. Bollensen E ,Steck A J , Schachner M : Reactivity with the peripheral nerve glycoprotein Po in serum from patients with monoclonal IgM gammopathy and polyneuropathy. Neurology 1988 ; 38 , 1266-1270
3. Baing S, Yu-Ping J, Olsson T, Cruz M, Link H: Cells secreting anti-MAG antibody occur in cerebrospinal fluid and bone masrrow in patients with polyneuropathy associated with M component. Brain 1991 ;114:573-583
4. Crawford J, Eye MK, Cohen HJ: Evaluation of monoclonal gammopathies in the 'well' elderly. Am J Med 1987; 82: 39-45.
5. Dellagi K, Dupouey P, Brouet JC, et al.: Waldenstrom's macroglobulinemia and

- peripheral neuropathy: a clinical and immunological study of 25 patients. *Blood* 1983; 62 : 280-285.
6. Ellie E, Vital A, Steck AJ, Julien J, Henry P, Vital C: High-grade B-cell cerebral lymphoma in a patient with anti-myelin-associated glycoprotein IgM paraproteinemic neuropathy. *Neurology* 1995;45:378-381.
 7. Fazio R, Nemni R, Quattrini A, Lorenzetti I, Canal N: IgG monoclonal proteins from patients with axonal peripheral neuropathies bind to different epitopes of the 68 kDa neurofilament protein. *J Neuroimmunol* 1992; 36:97-104
 8. Gorson K C, Ropper A H: Axonal neuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1997;63: 163-168
 9. Jonsson V, Schroder HD, Trojaborg W, Staehelin Jensen T, Hippe E, Mork Hansen M: Autoimmune reactions in patients with M-component and peripheral neuropathy. *Journal of Internal Medicine* 1992; 232: 185-191.
 10. Kyle R A, Lust J A: Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Semin Hematol* 1989; 26 : 176-200
 11. Kyle R A: Current concepts on monoclonal gammopathies. *Aust NZ J Med* 1992; 22, 291-302
 12. Lefvert A K, Holm G, Pirskanen R: Autoantiidiotypic antibodies in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987 ; 505 : 133-54
 13. Lee KW, Inghirami G, Spatz L, Knowles DM, Latov N: The B-cells that express anti-MAG antibodies in neuropathy and non-malignant IgM monoclonal gammopathy belong to the CD5 subpopulation . *Journal of Neuroimmunology*, 1991 ; 31:83-88.
 14. Leger J M, Ben Younes-Chennoufi A, Zuber M, Bouche P, Jauberteau M O, Dormont D, Danon F, Baumann N, Brunet P: Frequency of central lesions in polyneuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy: an MRI, neurophysiological and immunochemical study. *Journal of Neurology ,Neurosurgery and Psychiatry* 1992;55: 112-115
 15. Smith I S, Kahn S N, Lacey B W, King H M, Eames E A, Whybrew D J ,Thomas P K: Chronic demyelinating neuropathy associated with benign IgM paraproteinemia. *Brain*, 1983 ; 106 : 169-195

16. Suarez G A, Kelly JJ Jr.: Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance: further evidence that IgM-MGUS neuropathies are different than IgG-MGUS. *Neurology* 1993; 43:1304 -8.
17. Schluep M: Myopathy associated with monoclonal gammopathy and leukoencephalopathy *Schweizer Archiv fur Neurologie und Psychiatrie*, 1992 ; 143 : 553-559
18. Takatsuki K, Sanada I: Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorder. Clinical and laboratory features of 109 reported cases. *Jpn J Clin Oncol* 1983 ; 13 : 543-56.
19. Tsung S H: Monoclonal gammopathy associated with multiple sclerosis. *Ann Clin Lab Sci*, 1978; 8 : 472-475
20. Trefour et S, Azulay JP, Pouget J, Boucraut J, Serratrice G: Late-onset multiple sclerosis and serum monoclonal gammopathy: an incidental association?. *Rev-Neurol-Paris* 1996 ; 152 : 554-6
21. Vrethem M, Cruz M, Wen-Xin H, Malm C, Holmgren H, Emerudh J: Clinical, neurophysiological and immunological evidence of polyneuropathy in patients with monoclonal gammopathies. *Journal of the Neurological Sciences*, 1993; 114: 193-199
22. Yeung K B, Thomas PK, King RHM, et al.: The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG, and IgA paraproteinemia. *J Neurol* 1991;238:383-91.

