

Úspěšná léčba anti-MAG neuropatie asociované s monoklonální gamapatií nejistého významu kombinací rituximabu s dexametazonem – kazuistika

Successful Treatment of anti-MAG Neuropathy Associated with Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance with Rituximab and Dexamethasone – a Case Report

Souhrn

Předkládáme popis případu nemocného s anti-MAG neuropatií asociovanou s monoklonální gamapatií nejistého významu. Komplexní vyšetření neprokázalo jinou příčinu neuropatie. Byla zvolena kombinovaná léčba dexametazonem a rituximabem v pravidelných týdenních aplikacích po dobu osmi týdnů. Léčba vedla ke zlepšení subjektivních obtíží a k poklesu sérových hladin monoklonálního imunoglobulinu a anti-MAG protilátek. Objektivní neurologický nález se nezměnil.

Abstract

We present a case of a patient with anti-MAG neuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Complex examination did not reveal another cause of neuropathy. A combination therapy with dexamethasone and rituximab at regular weekly applications for eight weeks was selected. Treatment led to improvement in subjective symptoms and a decrease in serum levels of monoclonal immunoglobulin and anti-MAG antibodies. Objective neurological findings remained unchanged.

S podporou grantu NT 12451/5, NT 14400.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**T. Pika¹, P. Folprechtová²,
L. Roubalová³, P. Lochman³,
V. Ščudla¹**

¹ Hemato-onkologická klinika
LF UP a FN Olomouc

² Neurologická ambulance,
SPEA Olomouc, s.r.o.

³ Oddělení klinické biochemie,
FN Olomouc



MUDr. Tomáš Pika, Ph.D.
Hemato-onkologická klinika
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
e-mail: tomas.pika@fnol.cz

Přijato k recenzi: 20. 4. 2015

Přijato do tisku: 6. 5. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amcsnn2015474>

Klíčová slova

polyneuropatie – anti-MAG protilátky –
monoklonální gamapatie

Key words

polyneuropathy – anti-MAG antibodies –
monoclonal gammopathy

Úvod

Jako monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS) je označován klinicky bezpříznakový stav charakterizovaný přítomností monoklonálního imunoglobulinu (Mlg) v kvantitě < 30 g/l, méně než 10 % klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni a absencí orgánového postižení „CRAB“ (hyperkalcemie, renální nedostatečnost, anémie a postižení kostí). Ve vztahu k IgM izotypu je často definice modifikována o kritéria < 10 % lymfoplazmocytárních elementů v kostní dřeni a nepřítomnost B-symptomů (noční poty, úbytek na váze, febrilie), lymfadenomegalie, hepatosplenomegalie a projevů hyperviskózního syndromu. MGUS podtřídí IgM představuje přibližně 15–20 % všech případů MGUS [1,2]. Monoklonální IgM u řady onemocnění figuruje jako autoprotilátka proti erytrocytům či trombocytům (sekundární autoimunitní hemolytická anémie či trombocytopenie), často může hrát roli i jako protilátka proti gangliosidům myelinových pochev, nejčastěji glykoproteinu MAG (Myelin Associated Glycoprotein/anti-MAG protilátka), což mnohdy vede k neurologickému postižení nejčastěji formou symetrické distální polyneuropatie se senzickou ataxií [3–5]. Náplň sdělení je popis případu nemocného s anti-MAG neuropatií.

Popis případu

Nemocný (63 let) byl odeslán do hematologické ambulance pro nález monoklonálního imunoglobulinu v séru k došetření. Anamnesticky udával tři měsíce progredující parestezie a hypestezie v oblasti obou plant, necitlivost prstů, sporadicky i křeče. Současně i nejistota v chůzi. Obtíže vedly ke snížení schopnosti vykonávat své zaměstnání a k omezení běžných denních aktivit (Rankin score 2) [6]. V objektivním nálezu byla přítomna bilaterální hyporeflexie L2–L4, areflexie L5–S1, taktilní „ponožková“ hypestezie. Palhypestezie na palci vpravo 4/8, v oblasti kolene vlevo 3/8. Svalový tonus, trofika a síla obou dolních končetin byla přiměřená. Vyšetření chůze II s výraznou dysbázií. Elektromyografické vyšetření prokázalo středně těžkou formu senzickou axonálně-demyelinizační polyneuropatie dolních končetin, se shodným postižením myelinu i axonů periferních nervů. Bylo provedeno obvyklé vyšetření k vyloučení jiné etiologie polyneuropatie, u nemocného byl vyloučen diabetes mellitus, nemocný negoval abúzus etylalkoholu (ověřeno negativitou GMT a CD-transferinu), byly provedeny testy ELISA a Wes-

tern-blottem k vyloučení borreliové infekce, stejně tak i onkomarkery (PSA, CEA, CA 19–9, CA 72–4, CA 125, AFP, CYFRA, β_2 -mikroglobulin) byly negativní. Rovněž negativní byl kvalitativní skrining paraneoplastických protilátek v séru (Ri, Yo, HuD, Ma1, Ma2, Amphiphysin, CV2). Nemocný negoval expozici toxinům či těžkým kovům, celkově bez dalších komorbidit, neužíval neurotoxicou medikaci, bez alergií. Při elektroforetickém vyšetření séra byla identifikována malá frakce Mlg typu IgM lambda v kvantitě 3,01 g/l. Bylo provedeno kompletní hematologické vyšetření k vyloučení zhoubné formy monoklonální gamapatie. Hemogram, biochemické vyšetření séra a moči neprokázalo patologii v hodnotách, hladiny volných lehkých řetězců imunoglobulinu byly v mezích normy, včetně indexu klonality. Byly zjištěny vyšší hladiny celkového imunoglobulinu IgM (4,33 g/l, NR: 0,4–2,3 g/l). Vzhledem k přítomnosti IgM Mlg a neurologickým obtížím byl indikován semikvantitativní test na přítomnost protilátek proti myelin asociovanému glykoproteinu (myelin associated glycoprotein, anti-MAG). První vyšetření bylo provedeno kitem anti-MAG firmy Bühlmann Laboratories AG, který je založen na metodice ELISA. Výsledky vykázaly silnou pozitivitu (hodnocení na základě jednotek BTU: silně pozitivní – pozitivní – hraniční – negativní). Následně došlo k změně metodiky a vzorek byl znovu analyzován kitem RAVO MAG – blot firmy RAVO Diagnostika GmbH, který je založen na technice ImunoDot blot. Výsledky i tímto kvalitativním stanovením vykázaly jasnou pozitivitu (hodnocení na základě intenzity zabarvení proužku na stripu: pozitivní – hraniční – negativní). Všechna následující vyšetření již byla prováděna pouze tímto testem. Cytologické, histobiopické vyšetření a vyšetření multiparametrickou průtokovou cytometrií neprokázalo přítomnost klonálních buněk v kostní dřeni, v barvení konžskou červení nebyl nalezen amyloid. Stejně tak molekulárně-genetické vyšetření na přítomnost mutace MYD88 bylo negativní. Provedené vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET/CT) neprokázalo akumulaci radiofarmaka, splenomegalii či lymfadenomegalii. Žádané doplňující laboratorické vyšetření nebylo neurologem spádově nemocnice akceptováno. Definitivní diagnostický závěr tedy zněl: anti-MAG neuropatie asociovaná s monoklonální gamapatií nejistého významu IgM lambda. V souladu s doporučením recentních publikací byla nemocnému podána imunoterapie kombinací

rituximab-dexametazon 1× týdně (rituximab 375 mg/m² i.v. 1× týdně a dexametazon 16 mg i.v. 1× týdně à 28 dnů) v celkové dávce dvou cyklů. Terapie byla dobře tolerována, bez infekčních komplikací či lymfocytární deplece v krevním obraze. Již po prvním cyklu léčby byl zaznamenán pokles v hladinách Mlg (1,7 g/l), který trval i po ukončení terapie a při dalších kontrolách v intervalech dvou měsíců již jen se stopovou imunofixací pozitivitou. Identicky došlo k poklesu hladin anti-MAG protilátek k hraniční pozitivitě. Klinicky nemocný udával výraznou regresi subjektivních obtíží, zejména parestezií, zlepšení citlivosti dolních končetin a zlepšení stability při stoji i při chůzi (Rankin skóre 1 – bez omezení běžných aktivit přes jisté subjektivní obtíže). Objektivní neurologický nález nedoznal změn, stejně tak i kontrolní EMG vyšetření nevykazovalo výraznější změnu nálezu. V současnosti je nemocný opět schopen vykonávat původní zaměstnání.

Diskuze

Je známo, že přibližně 10 % jedinců s monoklonální gamapatií trpí současně i získanou formou polyneuropatie. V případě jedinců s IgM izotypem Mlg však incidence polyneuropatie představuje 31–50 %, přičemž výskyt u monoklonální gamapatie nejistého významu jako premaligní a u Waldenströmovy makroglobulinemie jako zhoubné gamapatie bývá identický [4]. Kromě řady glykolipidů (GM1, GD1a) a glykosfingolipidů (sulfolglucosyl glykosfingolipidy, SGPG) je nejčastějším a nejlépe studovaným autoantigenem pro IgM protilátka glykoprotein MAG. MAG je transmembránový glykoprotein lokalizovaný v periaxonálních Schwannových buňkách a oligodendroglialních membránách myelinových pochev, kde se účastní interakcí mezi axony a gliemi [5,7]. Autoimunitní postižení je nejčastěji ve formě chronické demyelinizační senzomotorické neuropatie, klinické příznaky zahrnují senzickou ataxii s poruchou chůze, svalovou slabost, parestezie, dysestezie až hypestezie. Je známo, že závažnost postižení nekoreluje s přítomností a kvantitou anti-MAG protilátek v séru a řada nemocných s vysokým titrem protilátek nemá příznaky neuropatie. Tento fenomén však stále není uspokojivě vysvětlen. Stejně tak současné práce poukazují na fakt, že anti-MAG protilátka rovněž reagují se SGPG glykolipidy, což může vést k dalšímu postižení periferního nervového systému [7]. V případě asociace anti-MAG neuropatie

s Waldenströmovou makroglobulinémií je předpokladem léčby neuropatických obtíží úspěšná terapie základního onemocnění [8]. V případě asociace polyneuropatie s monoklonální gamapatií nejistého významu je v současnosti doporučována imunoterapie rituximabem (protilátkou proti povrchovému antigenu CD20 B lymfocytů), neboť přístupy využívající samotná cytostatika (fludarabin, cyklofosfamid) či aplikace intravenózních imunoglobulinů nebyly spojeny s výraznějším či déletrvajícím efektem a naopak byly spojeny často s nezanedbatelnou toxicitou [7]. V současnosti je nejčastěji užívána monoterapie rituximabem či kombinovaná terapie s cyklofosfamidem nebo fludarabinem. Principem účinku rituximabu je deplece B lymfocytů, zčásti zodpovědných za produkci monoklonálního IgM [9]. Retrospektivní práce publikovaná Hospitalovou et al srovnávající monoterapii rituximabem (375 mg/m² i.v. týdně po dobu čtyř týdnů) a kombinovanou terapii s cytostatikou (375 mg/m² i.v. 1x za tři týdny, v kombinaci s cyklofosfamidem či fludarabinem v celkovém počtu šesti cyklů) udává srovnatelnou míru léčebných odpovědí (80 vs. 84 %), nicméně v případě kombinovaných schémat bylo dosaženo rychlejší léčebné odpovědi (5 vs. 9 měsíců), ovšem s vyšší mírou toxicity [10]. V randomizované studii publikované Dalakasem et al srovnávající týdenní aplikaci rituximabu (375 mg/m²) s placebem bylo dosaženo klinického efektu u 54 % nemocných v rameni s rituximabem [11]. V jiné randomizované práci Legera et al s identickým

dávkováním rituximabu bylo ve srovnání s placebem dosaženo rovněž klinického zlepšení u řady nemocných, ačkoliv studie jednoznačně přínos biologické léčby nepotvrdila [12]. Rovněž je nutné uvést, že jsou popisovány i případy zhoršení neurologického nálezu v souvislosti s terapií rituximabem [13]. U našeho nemocného jsme zvolili kombinovanou terapii rituximabem s dexametazonem v týdenních aplikacích po dobu osmi týdnů. Léčba byla nemocným velmi dobře tolerována a byla spojena se subjektivním zlepšením a laboratorně měřitelným efektem. Z uvedeného vyplývá, že použití terapie kombinací rituximabu a dexametazonu se v případě anti-MAG neuropatie nabízí jako léčebná možnost.

Závěr

Anti-MAG polyneuropatie představuje méně obvyklou klinickou jednotku asociovanou s přítomností monoklonálního imunoglobulinu typu IgM. Komplexní vyšetření, laboratorní analýza a zejména optimálně zvolená terapie jsou stěžejní pro úspěšnou léčbu nemocných. Uvedená kazuistika popisuje úspěšné použití biologické terapie.

Literatura

1. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Remstein ED, Offord JR, Larson DR et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2003; 102(10): 3759–3764.
2. Kyle RA, Dispenzieri A, Kumar S, Larson D, Therneau T, Rajkumar SV. IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering Waldenström's macroglobulinemia (SWM). *Clin Lymph Myeloma* 2011; 11(1): 74–76. doi: 10.3816/CLML.2011.n.011.

3. Luigetti M, Padua L, Mazza S, Rossini PM, Sabatelli M, Lo Monaco M. Clinical-neurophysiological correlations in a series of patients with IgM-related neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2013; 124(9): 1899–1903. doi: 10.1016/j.clinph.2013.02.116.
4. Kelly JJ. Peripheral neuropathies associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Rev Neurol Dis* 2008; 5(1): 14–22.
5. Latov N, Hays A, Sherman WH. Peripheral neuropathy and anti-MAG antibodies. *Crit Rev Neurobiol* 1988; 3(4): 301–332.
6. Bruno A, Shah N, Lin C, Close B, Hess DC, Davis K et al. Improving modified Rankin scale assessment with a simplified questionnaire. *Stroke* 2010; 41(5): 1048–1050. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.571562.
7. Dalakas MC. Pathogenesis and treatment of Anti-MAG neuropathy. *Curr Treat Opt Neurol* 2010; 12(2): 71–83. doi: 10.1007/s11940-010-0065-x.
8. Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, Garcia-Sanz R, Kimby EK, Leblond V et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2009; 27(1): 120–126. doi: 10.1200/JCO.2008.17.7865.
9. Levine TD, Pestronk A. IgM antibody-related polyneuropathies: B-cell depletion chemotherapy using rituximab. *Neurology* 1999; 52(8): 1701–1704.
10. Hospital MA, Viala K, Dragomir S, Levy V, Cohen-Aubart F, Neil J et al. Immunotherapy-based regimen in anti-MAG neuropathy: results in 45 patients. *Hematologica* 2013; 98(12): e155–e157. doi: 10.3324/haematol.2013.087213.
11. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, Dambrosia JM, Hahn AE, Raju R et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2009; 65(3): 286–293. doi: 10.1002/ana.21577.
12. Leger JM, Viala K, Nicolas G, Créange A, Vallat JM, Pouget J et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology* 2013; 80(24): 2217–2225. doi: 10.1212/WNL.0b013e318296e92b.
13. Sala E, Robert-Varvat F, Paul S, Camdessanché JP, Antoine JC. Acute neurological worsening after Rituximab treatment in patients with anti-MAG neuropathy. *J Neurol Sci* 2014; 345 (1–2): 224–227. doi: 10.1016/j.jns.2014.07.055.