



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ANDREIA MARGARIDA CARVALHO DE MATOS

**ASSOCIAÇÃO ENTRE GAMAPATIA MONOCLONAL E NEUROPATIA
– REVISÃO E CASUÍSTICA HOSPITALAR**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE HEMATOLOGIA/NEUROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSORA DOUTORA ANA BELA SARMENTO RIBEIRO
DRA. ANABELA MATOS**

Abril / 2014

ÍNDICE

ABREVIATURAS -----	4
RESUMO/ABSTRACT-----	6
A. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	
1. INTRODUÇÃO-----	12
2. OBJECTIVOS-----	13
3. MATERIAL E METODOLOGIA-----	13
4. EPIDEMIOLOGIA DA GAMAPATIA MONOCLONAL E ASSOCIAÇÃO A NEUROPATIA-----	14
5. GAMAPATIAS MONOCLONAIS	
- DEFINIÇÃO, CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS E ASSOCIAÇÃO A NEUROPATIA -----	17
5.1 GAMAPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (MGUS)-----	17
5.1.1 Evidência da associação com neuropatia -----	18
5.1.2 Neuropatia associada a imunoglobulina M (Ig M) -----	20
5.1.3 Anticorpos anti glicoproteína associada à mielina (anti-MAG) -----	21
5.1.4 Anticorpos não anti glicoproteína associada à mielina (anti-MAG) -----	23
5.1.5 Neuropatia associada a imunoglobulina A (Ig A) ou imunoglobulina G (Ig G) -----	25
5.2 MACROGLOBULINÉMIA DE WALDENSTROM-----	28
5.3 SÍNDROME DE POEMS-----	31
5.4 MIELOMA MÚLTIPLO-----	33
5.5 AMILOIDOSE PRIMÁRIA-----	36

5.6 CRIOGLOBULINEMIA-----	38
5.7 LEUCEMIA/LINFOMA-----	39
6. CONDUTA CLÍNICA - Exames Complementares de Diagnóstico-----	43
7. TRATAMENTO DA NEUROPATIA ASSOCIADA A GAMAPATIA MONOCLONAL-----	45
8. FATORES DE PROGNÓSTICO NA NEUROPATIA-----	48

B.CASUÍSTICA HOSPITALAR

1. MATERIAL E METODOLOGIA-----	51
2. RESULTADOS-----	51
3. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO -----	60
CONCLUSÕES -----	64
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS-----	66
AGRADECIMENTOS-----	75

-----REDAÇÃO EM CONFORMIDADE COM O NOVO ACORDO ORTOGRÁFICO-----

ABREVIATURAS

AMAN – *Acute Motor Axonal Neuropathy* (Neuropatia Axonal Motora Aguda)

AVD's – Atividades da Vida Diária

CANOMAD – *Chronic Ataxic Neuropathy Ophthalmoplegia IgM paraprotein Cold Agglutinins Disialosyl antibodies* (Síndrome constituída por Neuropatia Atáxica Crónica, Oftalmoplegia, Paraproteína M, Aglutininas, Anticorpos anti-Diasialosil)

CIDP – *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy* (Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crónica)

CRAB – *Calcium elevation, renal insufficiency, anemia, bone abnormalities*. (Hipercalcemia, insuficiência renal crónica, anemia, lesões ósseas)

DADS – “*Distal, Acquired, Demyelinating, Sensory-neuropathy*” (Neuropatia desmielinizante, sensitiva, distal adquirida)

EFNS – *European Federation of Neurological Societies* (Federação Europeia das Sociedades Neurológicas)

ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (Ensaio de Imunoabsorção Ligado a Enzima)

FNT- α – Fator de Necrose Tumoral α

Ig – Imunoglobulina

IL 1 β /6 – Interleucina tipo 1 β ou 6 (IL-1 β , IL-6)

ILT – Índice de Latência Terminal

IMWG – *International Myeloma Working Group* (Grupo Internacional de Trabalho no Mieloma)

LLC – Leucemia linfocítica crónica

LMD – Latência Motora Distal

MGUS – *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance* (Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado)

MM – Mieloma múltiplo

MW – Macroglobulinémia de Waldenstrom

PMP22 – Glicoproteína P0 e Proteína-22 da mielina periférica

PNP – Polineuropatia

POEMS – Polineuropatia, Organomegália, Endocrinopatia, Gamapatia monoclonal e Alterações cutâneas (Síndrome)

SGPG – Paraglobósido Glucoronil Sulfatado (anticorpo)

STC – Síndrome do Túnel Cárpico

VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor* (Fator de Crescimento do Endotélio Vascular)

VHC – Vírus da Hepatite C

RESUMO

As gamopatias monoclonais (GM) constituem um grupo heterogéneo de doenças do sistema hematopoiético que cursam com a produção de uma proteína monoclonal no soro e/ou na urina (componente M, proteína de Bence-Jones). As imunoglobulinas (Ig) depositadas apresentam cadeias pesadas G, A, M, E ou D, e cadeias leves, kappa ou lambda. A maioria das paraproteínas são Ig G, com menos de 15% do tipo Ig M. A prevalência das GM na população depende da raça, do género e aumenta com a idade, sendo 10% aos 80 anos.

O espectro clínico é amplo e de prognóstico variável, podendo manifestar-se (em 75% dos casos) de forma assintomática como gamapatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) ou sob a forma de doença sistémica maligna - mieloma múltiplo, macroglobulinémia de Waldenstrom, amiloidose, síndrome POEMS (Polineuropatia, Organomegália, Endocrinopatia, proteína M e alterações cutâneas) e crioglobulinémia.

As manifestações neurológicas nos doentes com GM apresentam variadas etiologias: infiltração tumoral, compressão radicular/medular, vasculite. Contudo a investigação centra-se na comprovação da patogenicidade das imunoglobulinas monoclonais e na comprovação de eficácia terapêutica, nomeadamente na MGUS.

A neuropatia por MGUS Ig M apresenta-se clinicamente homogénea traduzida por desmielinização sensório-motora distal, progressiva com identificação de anticorpos anti-glicoproteína associada à mielina (anti-MAG) em 50% dos casos. Contudo, a neuropatia por MGUS Ig G e Ig A verifica-se clinicamente heterogénea - 60% com CIDP (Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crónica), sem identificação de anticorpos específicos, alvo de menor número de estudos.

Diversos estudos tem sido conduzidos no sentido de comprovar a eficácia terapêutica das neuropatias associadas a GM. No entanto, devido aos efeitos adversos associados à

terapêutica, esta é indicada apenas perante incapacidade e progressão da neuropatia, estando o prognóstico condicionado pela presença de malignidade hematológica.

OBJETIVOS: Este trabalho tem como objetivos (1) Elaborar uma revisão actualizada da literatura sobre a prevalência da associação de neuropatia e gamapatia monoclonal; o tipo de neuropatia; a relação com o tipo de imunoglobulina; o espectro das manifestações clínicas mais comuns, avaliando a importância destes fatores no prognóstico dos doentes e, eventualmente, na estratégia terapêutica. (2) Fazer um estudo retrospectivo de correlação entre as manifestações neurológicas e a presença de neuropatia associada a gamapatia monoclonal em doentes seguidos no CHUC no período de 5 anos.

METODOLOGIA: A revisão bibliográfica foi feita com recursos à plataforma *Medical Subject Heading* (MeSH) e à *European Federation of Neurological Societies* (EFNS).

A recolha de dados foi feita através da consulta de processos clínicos de doentes com manifestações neurológicas e gamapatia monoclonal seguidos no serviço de neurologia e hematologia do Centro Universitário e Hospitalar de Coimbra (CHUC). Os dados foram analisados estatisticamente pelo SPSS versão 19.0.

RESULTADOS: Amostra com 48 doentes de idade média de $64,4 \pm 12,6$ anos, 28 do género masculino e 20 do género feminino. A GM diagnosticada foi: MGUS-54,2% com $66,9 \pm 13,1$ anos, MM-35,4% da amostra, 85,7% no estadio III, com $59,6 \pm 11,5$ anos; linfoma não Hodgkin de grandes células-4,1% com $73 \pm 9,9$ anos, MW-2,1% num doente com 70 anos, Síndrome POEMS-2,1% da amostra, aos 50 anos e PV-2,1% num doente com 70 anos. A Ig G foi a Ig mais prevalente: MGUS-73,1%, MM-52,9% Não se verificou a presença de GM Ig D ou Ig E. Nos doentes com MGUS, 15,4% apresentou PNP, 42,3% RP, 26,9% STC/U, 34,6% sem alterações ao EMG. Nos doentes com MM, 52,9% apresentou PNP, 35,3% RP, 29,4% STC/U. Nos casos de linfoma não Hodgkin verificou-se PNP axonal sensitiva generalizada por citostáticos e lesão nervosa iatrogénica após biópsia. O doente com MW

apresentou manifestações neurológicas secundárias a poliomielite e o doente com POEMS PNP sensório-motora desmielinizante assimétrica proximal e distal dos MI. Uma PNP iatrogénica foi diagnosticada no doente com PV.

Nos doentes com MGUS, em 69,2% o diagnóstico ocorreu de forma simultânea com as manifestações neurológicas no contexto de investigação etiológica do quadro neurológico. Em 26,7% (4) dos doentes avaliados foi diagnosticada PNP. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas no estudo das variáveis propostas.

A etiologia para as manifestações neurológicas e comorbilidades verificadas foram: Imune entre GM e PNP - 4,2% da amostra; PNP iatrogénica - 23% (18,8% em doentes com MM, 2,1% em doentes com doença linfoproliferativa e os restantes 2,1% atribuídos a terapêutica da PV com hidroxureia); compressão do nervo mediano e/ou ulnar uni ou bilateral em grau moderado-grave - 25% dos doentes; RP - 27,1% doentes (destes 3 doentes com mieloma múltiplo e 10 doentes com MGUS, 1 dos quais com RP diabética); lesão nervosa por massa tumoral - 6,3%; cerca de 10,4% (5/26) das manifestações nos doentes com MGUS permaneceram sem causa identificável.

CONCLUSÃO: O nosso estudo revelou que o aumento de prevalência com a idade acrescida à presença de comorbilidades inerentes a uma população envelhecida dificulta o estabelecimento de causalidade entre a GM e a neuropatia imune, particularmente perante MGUS cujo diagnóstico é estabelecido na sua maioria (69,2%) no decorrer de investigação do quadro neurológico. Além disso, 35,4% dos doentes com GM possuem avaliação no contexto de MM, a maioria com neurotoxicidade associada ao tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: *Gamapatia monoclonal*”; *Imunoglobulinas*; *Neuropatia*; *“Macroglobulinemia de Waldenstrom*”; *“Mieloma múltiplo*; *“Síndrome de POEMS*”, *Anti-MAG*.

ABSTRACT

The monoclonal gammopathies (MG) are a heterogeneous group of diseases of the hematopoietic system with the production of a monoclonal protein in serum and / or urine (M component, Bence - Jones protein). Immunoglobulins (Ig) deposits are composed by heavy chains G, A, M, D or E, and light chain kappa or lambda. Most paraprotein is Ig G type, with less than 15 % of the Ig M. The prevalence of MG in population varies with race, gender and increases with age, being 10 % at 80 years.

The clinical spectrum is broad, has variable prognosis and it may manifest (in 75% of cases) as asymptomatic called monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) or in the form of malignant systemic disease - multiple myeloma , Waldenstrom's macroglobulinemia , amyloidosis , POEMS syndrome (polyneuropathy , organomegaly , endocrinopathy , M protein and skin changes) and cryoglobulinemia.

The neurological manifestations in patients with MG have varied etiologies: tumoral infiltration, root / spinal cord compression, vasculitis. However, the research focuses on proving the pathogenicity of monoclonal Ig's and in the evidence of therapeutic effectiveness, especially in MGUS.

The neuropathy associated with Ig M MGUS is clinically homogeneous: progressive, distal, and sensorimotor demyelination with identification of myelin associated glycoprotein antibodies (anti- MAG) in 50 % of cases. However, neuropathy associated with Ig G MGUS were clinically heterogeneous - 60 % with CIDP (Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy), without identification of specific antibodies and the target of fewer studies.

Several studies have been conducted to prove the therapeutic efficacy of neuropathies associated with MG. However, because of the adverse effects associated with the therapy, this

is applied only in disability and in the progression of neuropathy. Prognosis is conditioned by the hematological malignancy.

OBJECTIVES: This study aims to (1) develop an updated review of the literature on the prevalence of the association of monoclonal gammopathy and neuropathy ; the type of neuropathy ; the relationship with the type of immunoglobulin ; the spectrum of the most common clinical manifestations , assessing the importance of these factors in the prognosis of patients and possibly in the treatment strategy . (2) Making a retrospective study of correlation between neurological manifestations and the presence of neuropathy associated with monoclonal gammopathy in patients followed in CHUC by 5 years.

METHODS: A literature review was done with the Medical Subject Heading (*MeSH*) platform and the European Federation of Neurological Societies (EFNS). Data collection was done by consulting medical records of patients with neurological manifestations and monoclonal gammopathy followed in the neurology and hematology at the University Center and Hospital of Coimbra (CHUC) service. Data were statistically analyzed using SPSS version 19.0.

RESULTS: A sample of 48 patients of mean age 64.4 ± 12.6 years, 28 were male and 20 were female. GM was diagnosed : MGUS -54 , 2% 66.9 ± 13.1 years , MM -35 , 4 % of the sample , 85.7 % in stage III, 59.6 ± 11.5 years ; non-Hodgkin's large cell - 4 , 1 % to 73 ± 9.9 years , MW - 2 , 1 % in a patient aged 70 , POEMS Syndrome - 2 , 1 % of the sample aged 50 and PV - 2 , 1 % in a patient aged 70 . The Ig G was the most prevalent Ig: MGUS -73, 1 % , MM -52, 9 % not verified the presence of MG Ig D or Ig E. In patients with MGUS, 15.4% presented PNP, 42.3 % RP; 26.9 % STC / U; 34.6 % without changes on EMG. In patients with MM, 52.9 % presented PNP, 35.3 % RP, 29.4 % STC / U. In cases of non-Hodgkin lymphoma there was widespread axonal sensory PNP by cytostatics and iatrogenic nerve injury after biopsy. The patient presented with MW has neurological manifestations

secondary to polio and the patient with POEMS has sensorimotor asymmetric proximal and distal demyelinating PNP of the LL. An iatrogenic PNP was diagnosed in patient with PV. In patients with MGUS, in 69.2 % diagnosis occurred simultaneously with the research of the neurological status. In 26.7 % (4) of the evaluable patients was diagnosed PNP. There were no statistically significant differences in the proposed study variables.

The etiology for the observed neurological manifestations and comorbidities were : Immune between GM and PNP - 4.2% of the sample ; PNP iatrogenic - 23 % (18.8% in patients with MM , 2.1% in patients with lymphoproliferative disease and the remaining 2.1% of PV assigned to therapy with hydroxyurea) ; compression of the median and / or ulnar nerve in unilateral or bilateral moderate to severe - 25 % of patients ; RP - 27.1 % patients (3 of these patients with multiple myeloma and 10 patients with MGUS , of which 1 with diabetic RP) ; nerve injury by tumor mass - 6.3% ; about 10.4 % (5/26) of the manifestations in patients with MGUS remained without identifiable cause.

CONCLUSION: Our study revealed that the increase in prevalence of MG with age added to the presence of comorbidities inherent in an aging population makes difficult to establish causality between MG and immune neuropathy, particularly before MGUS whose diagnosis is made mostly (69.2 %) in the course of investigation of the neurological picture. In addition, 35.4 % of patients with MG have reviewed in the context of MM, most of them with neurotoxicity associated with therapy.

KEYWORDS: monoclonal gammopathy ; immunoglobulin's ; neuropathy ; "Waldenstrom's Macroglobulinemia " ; "Multiple Myeloma" ; " POEMS syndrome " , Anti - MAG.

1. INTRODUÇÃO

As Gamopatias Monoclonais (GM), discrasias dos plasmócitos ou paraproteinémias constituem um grupo heterogêneo de patologias do sistema hematopoiético que resultam da proliferação de um clone de células B produtoras de Imunoglobulinas (Ig), as células plasmáticas ou linfoplasmocitárias. Cursam com a produção de uma proteína monoclonal no soro e/ou na urina (componente M ou proteína de Bence-Jones), daí a designação de gamapatia monoclonal. As Ig monoclonais secretadas são caracterizadas pelo subtipo da cadeia pesada, Ig A, Ig M, Ig G, raramente Ig E ou Ig D, e da cadeia leve, kappa (κ) ou lambda (λ)^{1,2,3,4,6,20}. A maioria das paraproteinémias são do tipo Ig G, e menos de 15% do tipo Ig M.^{3,4,25}

A prevalência das gamopatias monoclonais na população é dependente da raça, do gênero e da idade, sendo de 1% aos 50 anos, 3% aos 70 anos, 10% aos 80 anos,^{3,4,6,25}. Nos doentes com neuropatia periférica idiopática esta prevalência aumenta para 10%^{4,25}, sendo a Ig mais associada a neuropatia a do tipo Ig M, nomeadamente nos doentes com neuropatias desmielinizantes (mais de 50% destes doentes apresentam esta Ig monoclonal).³

O espectro clínico das GM é amplo e de prognóstico variável, podendo manifestar-se em 75% dos casos de forma subclínica, a gamapatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), ou sob a forma de doença sistémica maligna (em 25% dos casos): mieloma múltiplo (MM), macroglobulinemia de Waldenstrom (MW), amiloidose (AL), crioglobulinemia, ou síndrome POEMS (Polineuropatia, Organomegália, Endocrinopatia, proteína M e alterações cutâneas).^{1,3,4,5}

A coexistência de polineuropatia e gamapatia monoclonal representa uma situação frequente e complexa, num contexto clínico neurológico e/ou hematológico variado que, apesar de amplamente estudada, permanece parcialmente desconhecida.

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objectivos: (1) Elaborar uma revisão actualizada da literatura sobre a prevalência da associação de neuropatia e gamapatia monoclonal; o tipo de neuropatia; a relação com o tipo de imunoglobulina; o espectro das manifestações clínicas mais comuns, avaliando a importância destes fatores no prognóstico dos doentes e, eventualmente, na estratégia terapêutica. (2) Fazer um estudo retrospectivo de correlação entre as manifestações neurológicas e a presença de neuropatia associada a gamapatia monoclonal em doentes seguidos no CHUC no período de 5 anos.

3. MATERIAL E METODOLOGIA

SELEÇÃO DE REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Artigos seleccionados da plataforma *Medical Subject Heading* (MeSH) e *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) com as seguintes palavra-chave: “gamapatia monoclonal” E (incidência OU neuropatia); neuropatia E (“macroglobulinemia de Waldenstrom” OU “mieloma múltiplo” OU “Síndrome de POEMS”) com último acesso a 18 de março de 2014.

Seleção de filtros de pesquisa: artigos publicados maioritariamente nos últimos 10 anos sobre epidemiologia, prevalência e terapêutica da gamapatia monoclonal, redigidos em inglês ou português. Artigo sem limitação temporal para estudos de associação entre gamapatia monoclonal e neuropatia.

4.EPIDEMIOLOGIA DA GAMAPATIA MONOCLONAL E ASSOCIAÇÃO A NEUROPATIA

INCIDÊNCIA COM A IDADE. VARIAÇÃO RACIAL E DE GÊNERO

A prevalência de gamapatias monoclonais na população geral é de cerca de 1% ^{3,6}, aumentando a sua incidência e prevalência com a idade: 1,7 a 4,0% nos indivíduos com mais de 50 anos, 5 a 5,3% na população com mais de 70 anos e 7,5% em indivíduos com idade superior a 85 anos (*Figura 1*), sugerindo um modelo de lesão cumulativa das células plasmáticas. ⁵⁻¹⁴ A MGUS estima-se estar presente cerca de 10 anos antes do diagnóstico clínico, sendo conhecidos apenas um terço dos casos (10 a 30%) diagnosticados em doentes com fadiga, sinais e sintomas de mieloma múltiplo, alteração de provas hepáticas, alterações de memória ou com neuropatia. ^{9,12-14}

Na literatura não se encontra valores precisos de prevalência de gamapatia monoclonal, verificando-se variabilidade com o género e a raça. ^{2,7,10-11}

A **MGUS** é mais prevalente no sexo masculino em detrimento do feminino, 4,0% e 2,7%, respetivamente (*Figura 1*) ^{5,7,9-11,15-16}, sendo a sua prevalência na raça negra duas vezes superior à da raça branca (varia de 5,9 a 8,4%, com proporção inferior na MGUS Ig M) ¹¹. De igual modo, a raça negra apresenta uma maior prevalência de mieloma múltiplo, embora não seja sugerida uma taxa de progressão para malignidade superior à verificada na raça branca. ⁷ Populações asiáticas, mexicanas e chinesas apresentam menor prevalência da MGUS. ^{10-14,72}

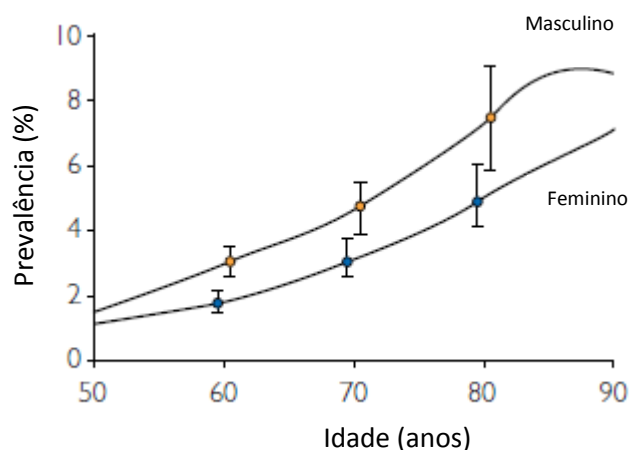


Figura 1: Prevalência (%) da MGUS com a idade (anos).
(Adaptado de Terry M. Thermeau, 2012)

A maior prevalência de gamapatia monoclonal benigna e maligna em familiares em primeiro grau sugere a influência genética para esta alteração hematológica.^{7-8,10,12-13} Fatores ambientais como a exposição a radiação em jovens com idade inferior ou igual a 20 anos^{8,10,14}, a imunossupressão, a obesidade e o contato com pesticidas e herbicidas de utilização agrícola foram associados positivamente a maior prevalência de MGUS.^{8,10} Contudo, não existe relação clara entre a exposição a radiação e a progressão da MGUS.¹⁴ Doentes com MGUS apresentam uma taxa elevada de infecção por *Helicobacter pylori* (68,4%).¹⁴

As diferenças étnicas e raciais condicionam diferentes características na Ig e na razão de cadeias leves. Vários estudos evidenciam que a Ig G é a Ig monoclonal mais prevalente na MGUS (60 a 85%)^{1,7}, seguida da Ig M (10 a 20%)^{1,7}, sendo a Ig A a menos frequente (10,8 a 12%)^{7,17} (Tabela 1). A alteração da razão das cadeias leves κ/λ é mais frequente na raça negra em detrimento da branca (45% e 33%, respectivamente).⁷

O **Mieloma Múltiplo (MM)** constitui a proliferação plasmocitária maligna mais comum, representando 1% da totalidade das doenças neoplásicas e 10 a 13% das neoplasias hematológicas. A incidência aumenta com a idade, sendo superior na faixa etária dos 50 a 70 anos, apresentando uma incidência crescente em indivíduos com menos de 55 anos. A idade

média de diagnóstico é aos 60,5 anos, sendo a maioria dos doentes (78,5%) diagnosticados em estágio avançado (estádio III da classificação de Durie-Salmon).^{13,18-19}

A **Macroglobulinemia Waldenstrom (MW)** corresponde a menos de 20% das gamopatias monoclonais por Ig M²⁰ e a 2% das discrasias dos plasmócitos²¹. Tem uma incidência calculada de 3/milhão por ano, com média de idade ao diagnóstico de 65 anos, sendo mais comum no sexo masculino.²²⁻²³

A **Síndrome de POEMS** é caracterizada por **Polineuropatia, Organomegália, Endocrinopatia, proteína M e Lesões cutâneas (“Skin lesions”)**, representa 1,4% dos doentes com discrasia de células plasmáticas²¹ com um pico de incidência entre a 5ª e 6ª décadas de vida.
24-25

O risco de polineuropatia (*Tabela 1*) é superior nas gamopatias monoclonais por Ig M, 15,4% a 51%^{2-3,6-7}, seguido das GM por Ig A, 7,1% -37%^{2-3,6-7,17}, e por Ig G, 3% -35%^{2-3,6-7}. A incidência depende da alteração hematológica presente, verificando-se com maior frequência nos doentes com diagnóstico de MGUS^{26,28}. Nesta situação, e na presença de clínica neurológica, a investigação subsequente mostra a presença de pico monoclonal Ig M em 85%, de Ig G em 77% e de Ig A em 50% dos doentes.²⁶

Tabela 1: Incidência da associação entre gamapatia monoclonal e polineuropatia de acordo com a monoclonalidade da imunoglobulina.

Gamapatia Monoclonal	Proporção com paraproteïnemia e neuropatia (%)	Proporção com paraproteïnemia sem neuropatia (%)
Ig M	15,4 -48	15
Ig G	3 -35	75
Ig A	7,1 -37	10

Ig, imunoglobulina (Adaptado de RAMCHANDREN, S., 2009)

5. GAMAPATIAS MONOCLONAIS – DEFINIÇÃO, CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS E ASSOCIAÇÃO A NEUROPATIA

As GM apresentam um amplo espectro clínico desde a benignidade – MGUS - à malignidade – MM, MW, Síndrome POEMS, amiloidose, crioglobulinemia. Estas entidades possuem associação com neuropatia de frequência variável e com múltiplas etiologias, totalmente ou parcialmente identificadas.

5.1 GAMAPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO – MGUS

A MGUS é caracterizada pela presença monoclonal da cadeia pesada ou leve da Ig alterada ^{1,6-8}, sendo mais frequente a MGUS de cadeia pesada. A etiologia desta GM permanece desconhecida. ^{8,10,14,27}

De acordo com o *International Myeloma Working Group (IMWG)* da *International Myeloma Foundation* (2012), a MGUS é caracterizada pela presença de componente monoclonal em concentração inferior a 3,0g/ 100 ml, proteinúria de Bence –Jones inferior a 1 grama em 24 horas e infiltração plasmocitária medular inferior ou igual a 10%, na ausência de lesões ósseas líticas ou escleróticas, anemia, hipercalcemia e insuficiência renal crônica,

sintomatologia/lesão de órgão coletivamente designada pelo acrónimo CRAB, bem como ausência de características clínicas ou laboratoriais de amiloidose ou deposição de cadeias leves.^{1,3,6-10,18,27}

A MGUS de cadeias leves representa cerca de 0,8 a 20% dos casos, sendo definida pela alteração da razão de cadeias leves, com aumento da concentração da cadeia monoclonal envolvida, sem expressão alterada das cadeias pesadas.⁷⁻⁸

5.1.1 EVIDÊNCIA DA ASSOCIAÇÃO A NEUROPATIA IMUNE

A associação de neuropatia com gamapatia monoclonal verifica-se com maior frequência nos doentes com MGUS em detrimento das gamopatias monoclonais malignas²⁸, com o diagnóstico da gamapatia a preceder ou suceder a clínica neurológica.³

Um amplo espectro de alterações malignas e benignas têm sido associados à presença de MGUS, como o caso do MM, da amiloidose, da MW e das doenças linfoproliferativas. Além das mencionadas, osteoporose, fraturas da anca ou vertebrais, alterações iónicas e metabólicas, doenças hepáticas, patologia cardíaca, renal, infecciosa e neuropatia desmielinizante crónica e autónoma (risco relativo de 5,9 e risco relativo calculado de 3,2, respetivamente), apresentam uma associação confirmada com a MGUS.^{10,27}

Contudo, a associação com outras neuropatias periféricas não se verificou significativamente superior em doentes com MGUS²⁷ e, apesar do conhecimento da associação, a fisiopatologia da neuropatia periférica permanece parcialmente desconhecida.²⁸ No entanto, a etiologia imune^{1-3,28-30} é apoiada por diversos estudos e publicações, mas questionada pelos mesmos ou outros estudos^{1-2,28}, e baseia-se nos seguintes fatos:

(1) Associação do título de anticorpos anti – glicoproteína associada à mielina (anti-MAG)^{1,29} e título de proteína M²⁴ com neuropatia. A presença de auto anticorpos para o tecido nervoso periférico é detetada em 43-65%^{3,20}. Contudo, verifica-se incapacidade de

identificação de anticorpos específicos em vários estudos e publicações^{2,5,16,20,28,31-34}, reatividade cruzada para diferentes antigénios neuronais⁷³; presença de anticorpos anti-MAG em títulos inferiores em neuropatias não associadas a MGUS ou a presença destes mesmos anticorpos (e em frequência semelhante) em indivíduos sem neuropatia^{21,35}. Em 30% das Ig M monoclonais não se identificam anticorpos específicos²⁰, e flutuações dos títulos de Ig G não se correlacionam com o curso da neuropatia²¹.

(2) Exame histológico evidenciando depósito de anticorpos Ig A^{2,21,36}, Ig G,^{2,21,38} Ig M e complemento na bainha de mielina^{1,5,28-29,38}, no endoneuro^{30,38} e nos *vasa vasorum*³⁸, embora nem sempre presentes^{21,36} e com correlação patogénica não claramente estabelecida sendo sugerida em alguns estudos a possibilidade de uma resposta imune secundária aos depósitos de imunoglobulinas.^{2,5,16,21} A compressão dos vasos endoneurais e a destruição citoplasmática da célula de Schwann pelas imunoglobulinas constituem mecanismos propostos para a patogenia da lesão neural.²

Outros tipos de depósitos de correlação patogénica não esclarecida são identificados no parênquima neuronal de doentes com MGUS como fibrilhas amilóides e inclusões cristalinas.³⁰

(3) Experimentação animal evidenciando desmielinização nervosa após injeção sistémica^{1,29} ou direta⁵ de anticorpos anti-MAG^{1,5,29,39}; lesão mista por anti-SGPG⁴⁰ (anticorpo Paraglobósido Glucoronil Sulfatado); bloqueio da condução motora por injeção direta de anticorpos policlonais séricos Ig G dirigidos aos neurofilamentos⁴¹ ou à membrana plasmática da célula de Schwann⁴².

(4) Melhoria clínica em metade dos doentes após terapêutica imunossupressora.

29,39

5.1.2 NEUROPATIA IMUNE ASSOCIADA A IG M

As neuropatias periféricas associadas a gamopatias monoclonais por Ig M representam um subgrupo de neuropatias auto imunes ⁵ com padrão clínico e eletrofisiológico homogêneo. ^{26,28,32, 39}

O eletromiograma (EMG) revela uma neuropatia desmielinizante em 49% a 62% ^{21,26,39} das neuropatias por MGUS Ig M, e em 90% ⁵ dos doentes com anti-MAG positivo. O grau de lesão axonal é menor (apenas em 20% dos doentes) e variável ^{21,26}. As características do EMG da neuropatia desmielinizante incluem:

- (1) Velocidade de condução reduzida simetricamente. ^{21,24}
- (2) Prolongamento da latência motora distal (LMD) mais frequente no nervo mediano e tibial, sugestiva de compressão no túnel cárpico e/ou társico ²¹. A LMD é quantificada por um índice de latência terminal (ILT) inferior ou igual a 0,25 em doentes com positividade para anticorpos anti-MAG. Este valor resulta da desproporção entre a redução da velocidade de condução e a LMD ²⁰⁻²¹, não se verificando nos doentes sem os referidos anticorpos. ⁴³
- (3) Potencial sural ausente. ⁴⁴
- (4) Presença ou ausência de ^{24,45} bloqueio da condução ^{21,34} sendo esta última mais frequente. ^{21,34,45}

Formas menos frequentes de neuropatia associada a Ig M incluem a mono ou multineuropatia, a paralisia severa dos nervos cranianos e a lesão nervosa axonal. ^{20,26} O envolvimento sub clínico da via visual ocorre em 25% dos doentes. ⁵

O exame histológico evidencia depósitos de Ig M ^{1,5,15,24,28-29,46} em 68% ⁵ e complemento C3 ²⁹. Em 95% dos casos, a mielina periférica apresenta laminação segmentar ^{5,16,20,46-47}, não específica, mais frequentemente não inflamatória ⁴⁷ e associada a degenerescência axonal de etiologia incerta. No entanto, a relação com a presença de

depósitos de Ig M e as alterações morfológicas nervosas não se encontra claramente estabelecida.^{5,16}

O líquido cefalorraquidiano revela aumento proteico²⁴ em 77%²⁶ dos doentes com gamapatia monoclonal e polineuropatia (PNP).

5.1.3 ANTICORPOS ANTI GLICOPROTEÍNA ASSOCIADA A MIELINA (ANTI-MAG)

A glicoproteína associada à mielina (MAG) representa um componente da membrana de mielina²⁴ com função na interação axónio-célula de Schwann^{15-16,21}, na cascata de sinalização de fosforilação dos neurofilamentos e no espaçamento da mielina.²⁰

Os anticorpos anti – MAG estão presentes em 50%^{1,5,15,20,22,24,29}, a 75%^{5,16,29} dos doentes com neuropatia e paraproteinémia do tipo M, mais frequentemente associados a cadeias kappa.²

No entanto a ausência de identificação de antígenos específicos em algumas paraproteinémias por Ig M com clínica semelhante questiona a patogenia destes anticorpos na neuropatia,^{5,15,32} ou eventualmente a capacidade de deteção de níveis de anticorpos inferiores.^{21,32} O método ELISA - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* – constitui uma técnica sensível para a deteção de anti-MAG⁴⁸, embora mais dispendiosa que o *Western Blot*⁴⁶.

Clinicamente os doentes apresentam-se entre a 6ª e a 9ª década de vida^{5,24} com disfunção sensorial progressiva, distal e crónica (duração igual ou superior a 6 meses)^{15,28,32,44} com particular perda de sensibilidade profunda com ataxia sensorial,^{1,5,15,21,24,26,29,44} não dolorosa⁴³ e tremor intencional dos membros superiores⁴⁵. As parestesias nos membros inferiores constituem o primeiro sintoma de neuropatia, e com a evolução da doença generalizam-se aos membros superiores⁵. A fadiga é um sintoma frequente (em 75% dos casos), embora sem patogenia definida.^{32,49}

O envolvimento motor, apesar de frequente ¹ e mais comum numa fase tardia ^{1,21,29} (após meses ou anos ²¹), raramente constitui a clínica predominante ^{5,15,26,44}. Contudo, o défice motor pode ser moderado a severo e difuso numa menor percentagem de doentes. ^{5,49}

A presença de gamapatia monoclonal correlaciona-se com o aumento da expressão e severidade do tremor intencional e postural ²⁰ em doentes com outros fatores de risco para tremor ⁵⁰. Este sintoma tem sido reportado em 90% dos doentes com neuropatia e discrasia Ig M. ²⁰

Ao exame eletromiográfico 90% dos doentes com positividade para anticorpos anti-MAG apresentam uma neuropatia desmielinizante, crónica, sensitiva (80%) simétrica e distal adquirida, designada pelo acrónimo DADS (“*Distal, Acquired, Demyelinating, Sensory-neuropathy*”). ^{1,5-6,15,20-21,29,39,43}

O tipo de neuropatia desmielinizante em detrimento da lesão axonal correlaciona-se positivamente com a presença de tremor ^{43,50}. A severidade da neuropatia é proporcional ao aumento de proteínas no líquido cefalorraquidiano ⁵ contudo sem relação com o título absoluto de anti-MAG. ²⁰

As PNP por anticorpos Ig M anti-MAG constituem as neuropatias *major* em termos de imunoreatividade e homogeneidade pelo que a sua presença é critério de associação da PNP à gamapatia monoclonal ⁵¹ (*Tabela 2*).

Tabela 2: Critérios de Diagnóstico de Neuropatia Desmielinizante associada a MGUS.

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DA ASSOCIAÇÃO NEUROPATIA DESMIELINIZANTE-MGUS

- (1) Idade superior a 30 anos
 - (2) Ausência de história familiar para neuropatia
 - (3) Presença de disproteinémia – Ig M, Ig A ou Ig G – sem evidência de malignidade
 - (4) Polineuropatia desmielinizante consistente com CIDP idiopática
-

Relação definitiva:

- (1) Presença de disproteinémia por Ig M com anticorpos anti-MAG
-

Relação provável, se na ausência de anticorpos anti-MAG, presentes os três critérios:

- (1) Neuropatia há mais de 2 anos
 - (2) Curso progressivo sem episódios de flutuação
 - (3) Polineuropatia distal simétrica
 - (4) Sintomatologia/sinais sensitivos sobrepostos aos motores
-

Relação causal pouco provável se na ausência de anticorpos anti-MAG presentes os três critérios:

- (1) Neuropatia em menos de 1 ano
 - (2) Curso clínico com remissões- recaídas
 - (3) Envolvimento dos pares cranianos (exceto CANOMAD)
 - (4) Sintomatologia/sinais motores proeminentes
 - (5) Infecção precedente
 - (6) Alteração eletromiográfica – SNAP - do nervo mediano com normalidade do nervo sural.
-

MGUS, Gamapatia monoclonal de significado indeterminado. SNAP, Potencial de ação nervoso sensitivo. CIDP, Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica. MAG, Glicoproteína associada a mielina. CANOMAD, Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, Ig M Monoclonal gammopathy, cold Agglutinins, and Disialoganglioside.

Adaptado de NOTERMANS, N.C et al, 2000)

5.1.4 ANTICORPOS COM REATIVIDADE NEURONAL, NÃO ANTI-MAG

Na perspectiva de esclarecer a patogenia da neuropatia nos doentes com gamapatia monoclonal vários estudos têm sido elaborados com o intuito de identificar anticorpos com implicação clínica, diagnóstica, terapêutica e prognóstica.^{3,20,24,33,44,52} Vários anticorpos contra antígenos neuronais têm sido identificados, embora a sua relação com a patogênese da

neuropatia não esteja totalmente esclarecida. Entre estes anticorpos salientamos: o anticorpo anti Sulfatideo; anti Paraglobósido glucoronil sulfatado (SGPG); anti glicoproteína PMP22; anti Condroitina Sulfato C; anti Dissacarídeo Heparina Trissulfatado; anti proteínas do esqueleto; anti Gangliosídios - GM1, GD1a, GD1b, GM2³³, anti Gangliosídeo Diasilosil (GQ1b, GD1b, GT1b, GD2, GD3) (Tabela 3).^{3,20-21,33,35,39-40,46} Os anticorpos anti gangliosídeo são positivos em 11 a 15% dos doentes³, embora seja sugerido que a prevalência aumente com o avanço da idade³³.

Tabela 3: Antígenos neuronais, clínica e tipo de lesão neuronal associada.

Antigénio neuronal	Clínica	Tipo de lesão nervosa
Gangliosídeo, 11-15%		
GM1	M ou NMM	Desmielinizante focal
Gangliosídeo disialosil	SM	Desmielinizante
GD1a	M	Desmielinizante
GD 1b	SM	Axonal
GM2	M ou NMM	_____
MAG,SGPG, P0 – 50-75%	S>M	Desmielinizante
Sulfatideo	Heterogénea	Desmielinizante/Axonal
Condroitina sulfato C	SM	Axonal
Dissacarídeo heparina trissulfatado	S>M	Axonal
Proteínas do citoesqueleto	SM, CIDP	>Axonal

S, sensorial. M, motora. SM, sensorio motora. NMM, neuropatia motora multi-focal. MAG, Glicoproteína associada a mielina. SGPG, paraglobósido glucoronil sulfatado. CIDP, polineuropatia desmielinizante crónica inflamatória.
(Adaptado de NOBILE-ORAZIO, E. *et al.*, 2004)

A lesão axonal associada a gamapatia Ig M num quadro clínico doloroso e alteração sensitiva distal associa-se a reatividade contra o dissacarídeo heparina trissulfatado por eventual vasculite apoiada pela densidade aumentada de células T.²⁰

A **NEUROPATIA MOTORA MULTI-FOCAL**, exclusivamente motora com bloqueio da condução parcial e focal, associa-se em 10% dos casos a monoclonalidade de Ig M, mais comumente na esclerose lateral amiotrófica²⁴ e frequentemente com identificação de anticorpos anti-GM1, eventualmente anti-GD1b, de patogenia não esclarecida.^{20,47}

A **CANOMAD** (*Chronic Ataxic Neuropathy Ophthalmoplegia IgM paraprotein Cold Agglutinins Disialosyl antibodies*), síndrome incomum definida pela associação de ataxia crónica, oftalmoplegia, disproteinémia por Ig M, aglutininas, e presença de anticorpos anti-gangliosido, GD1b/GQ 1b.^{3,6,44,46-47,52} O exame eletrofisiológico revela lesão mista, desmielinizante e axonal^{6,44}, podendo ser traduzida clinicamente por neuropatia atáxica sensorial aguda e severa ou síndrome de Lewis Summer⁴⁶. As imunoglobulinas endovenosas constituem a terapêutica não comprovada de primeira linha, sendo a utilização do rituximab sugerida como terapêutica eficiente.^{46,52}

5.1.5 NEUROPATIA ASSOCIADA A GAMAPATIA MONOCLONAL IG G OU IG A

A neuropatia associada a gamapatia monoclonal por Ig G, Ig A ou Ig M sem positividade para anti-MAG²¹ apresenta-se clínica e eletromiograficamente heterogénea e distinta da provocada por Ig M^{1-2,17,24,28,31,36,44} com anti-MAG²¹, sem identificação de anticorpos específicos⁴⁷.

O padrão eletrofisiológico mais comum é a polineuropatia desmielinizante subaguda²⁸ ou crónica¹ (em 67% e 33% dos casos, respetivamente)²⁸ clinicamente e eletrofisiologicamente similar ao da Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crónica (CIDP) idiopática e presente em 53%²¹ a 60%^{17,28,35,44} dos doentes.

A CIDP pode ser primária/idiopática ou secundária (MGUS ou diabetes Mellitus). A idiopática constitui 61,5 a 68,8%⁵³ dos casos, sendo diagnosticada MGUS em 3,1 a 45% da totalidade das CIDP^{2,21,31,53} associada a Ig G, Ig A² ou Ig M sem anti-MAG²¹.

Clinicamente heterogénea manifesta-se por polirradiculoneuropatia sensório-motora, com fraqueza muscular simétrica, generalizada, com predomínio sensitivo menos frequente^{21,45,47}, arreflexia, alteração da sensibilidade vibratória ou proprioceptiva⁴⁷, de curso progressivo^{21,31,45} (2 meses)⁴⁷ ou com remissões frequentes, com graus de incapacidade variáveis,^{1,21,45} e com eventual envolvimento de apenas um membro numa fase inicial²⁰.

A identificação de uma CIDP secundária a MGUS ou a diabetes (a maioria) associa-se a maior frequência de progressão em detrimento da clínica remissiva.⁵³

Histologicamente, 40%⁴⁵ a 50%² das CIDP evidenciam edema⁴⁷ e infiltração mononuclear (linfócitos T, linfócitos B e macrófagos)⁴⁷ perivascular e endoneural, associada a desmielinização heterogénea (tardiamente homogénea) e multi-focal, com envolvimento axonal em grau variável^{2,45,54}. A remielinização ocorre em metade dos casos⁴⁵, mas de forma incompleta^{2,24,47,51,54}. Em virtude da multifocalidade, 18%⁴⁵ dos doentes apresentam biópsia nervosa normal^{47,54}.

O bloqueio da condução nervosa^{24,45,54} em 3 ou mais nervos⁴⁵ é a alteração eletromiográfica mais sensível na CIDP, mais frequente a nível distal no membro superior, mas associado a falsos positivos em 5% das axonopatias⁴⁵. A redução da velocidade de condução motora e o prolongamento da latência das ondas F são alterações específicas, semelhantes nos membros superiores e inferiores. Contudo, estas estão presentes com menor frequência. O prolongamento da latência distal e a ausência de ondas F constituem alterações de sensibilidade e especificidade reduzidas.⁴⁵ Os critérios de diagnóstico da CIDP encontram-se na tabela seguinte⁴⁴ (*Tabela 4*).

Tabela 4: Critérios de diagnóstico da Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (CIDP).

Critérios diagnósticos da CIDP
<p>DEFINITIVO – 1 dos seguintes critérios</p> <p>(a) Prolongamento da latência motora distal $\geq 50\%$ em 2 nervos. Exclusão de síndrome do túnel cárpico. (b) Redução da velocidade de condução motora $\geq 30\%$ em 2 nervos. (c) Prolongamento da latência da onda F $\geq 30\%$ em 2 nervos (ou $\geq 50\%$ se CMAP $< 80\%$). (d) Ausência da onda F em 2 nervos se a amplitude do pico negativo distal do CMAP $\geq 20\% \pm \geq 1$ outro parâmetro de desmielinização em ≥ 1 outro nervo. (e) Bloqueio da condução motora parcial: $\geq 50\%$ de redução na amplitude do pico negativo proximal do CMAP relativamente ao distal se o pico negativo $\geq 20\%$ em 2 nervos ou em 1+ ≥ 1 parâmetro de desmielinização em ≥ 1 outro nervo. (f) Dispersão temporal anormal ($> 30\%$ aumento da duração entre os picos negativos distal e proximal de CMAP) em 2 nervos. (g) Duração CMAP distal (intervalo entre o início do primeiro pico negativo e o retorno ao último pico negativo) aumentado em ≥ 1 nervos (mediano $\geq 6,6$ms, ulnar $\geq 6,7$ ms, peroneal $\geq 7,6$ ms, tibial $\geq 8,8$ ms) + ≥ 1 outro parâmetro de desmielinização em ≥ 1 nervos.</p>
<p>PROVÁVEL</p> <p>(a) $\geq 30\%$ Redução da amplitude do pico negativo proximal CMAP relativamente ao distal, excluindo o nervo tibial posterior. Se o pico negativo distal CMAP $\geq 20\%$ em 2 nervos OU em 1 nervo associado a ≥ 1 parâmetro de desmielinização em ≥ 1 outro nervo.</p>
<p>POSSÍVEL</p> <p>Critérios definitivos mas apenas num nervo.</p>
<p>CMAP, potencial de ação componente motor (<i>Adaptado de EFNS TASK FORCE, 2010</i>)</p>

Em virtude da dificuldade em estabelecer uma relação causal entre a MGUS e a CIDP identificadas, é fundamental estabelecer diagnósticos diferenciais, como CIDP associada a diabetes, gamapatia monoclonal num doente com POEMS, discrasia maligna ou CIDP idiopática.^{21,24,31,44,51,53-54}

Em contraste com a CIDP diabética, a CIDP associada ao MGUS ocorre em indivíduos de maior idade, apresenta menor severidade, maior frequência de envolvimento simétrico sensitivo (nomeadamente vibratório²⁴ e ataxia²⁴), menos disfunção autonómica⁵³,

curso insidioso e de longa duração, sem envolvimento dos nervos cranianos ^{24,31,51} e com resposta terapêutica inferior ⁵³. Da mesma forma, o aumento da LMD favorece o diagnóstico de CIDP secundária a MGUS em detrimento da etiologia diabética frequentemente associada a lesão axonal, ausência de bloqueio de condução e redução da velocidade de condução proporcional à lesão axonal. ⁵³⁻⁵⁴

Como referido, 60% dos doentes com MGUS Ig A ou Ig G apresentam CIDP ao EMG. No entanto, cerca de 40% ^{28,35} dos doentes apresenta um padrão eletrofisiológico compatível com polineuropatia axonal sensorial crónica e distal sem relação com a gamapatia monoclonal, diagnosticada em idade superior e com resposta terapêutica limitada, favorecendo o diagnóstico incidental e sem associação causal das duas alterações. ²⁸

Não se verificou diferença clínica ou eletromiográfica significativa entre doentes com disproteinemia G ou A. Igualmente não se verificaram diferenças entre neuropatias associadas a MGUS ou a discrasias plasmocitárias malignas. ²⁸

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM - MW

A MW constitui 95% das doenças linfoplasmocitárias sendo caracterizada pela presença de gamapatia monoclonal de tipo Ig M, maioritariamente kappa (k), e pela infiltração linfoplasmocitária (células B pequenas e plasmócitos) com padrão intratrabecular e estudo imunofenotípico compatível. ^{22-23,34,44,55}

Clinicamente heterogénea, um terço (1/3) dos doentes permanece assintomático, (MW assintomática), e dois terços (2/3) com sintomatologia (MW sintomática) ^{1,3,34,55}. A sintomatologia neurológica, maioritariamente polineuropatia, constitui uma manifestação diagnóstica inicial em 20 a 25%, ²² estando a polineuropatia presente em 5% ^{25,47} a 47% dos doentes com MW ³⁴. No entanto, um estudo retrospectivo e efetuado em doentes com

diagnóstico tardio sugere uma prevalência superior e calculada em até 95% dos casos.²³ A polineuropatia pode ser a única manifestação da doença.³

A sintomatologia decorre da infiltração tumoral e/ou da ação das Ig M.^{22,34} Com maior frequência, cerca de 70% dos doentes apresentam ao diagnóstico fadiga, sintomas constitucionais (20 a 25%), anemia (40%), linfadenopatia e hepatoesplenomegália (15 a 25%) e tendência hemorrágica (20 a 30%). Os sinais de hiperviscosidade ocorrem em 15% dos casos. Menos comuns são a síndrome Bing-Neel, o fenômeno de Raynaud, os sintomas gastrointestinais, renais ou dermatológicos, as lesões ósseas, as infecções recorrentes, a trombose e a perda de audição.²²

A patogenia da lesão neurológica relaciona-se com a infiltração tumoral e/ou com a ação imune direta das cadeias de Ig M, acrescida à presença de amiloidose^{3,22,34,55} e às propriedades de crioglobulinas^{34,55}, aglutininas e à atividade do fator reumatóide.³⁴

Os doentes apresentam-se clinicamente com desconforto nos membros inferiores, alteração sensitiva (tátil e vibratória) com repercussão na marcha. Doentes com evidência de desmielinização apresentam consistentemente alterações sensoriais por lesão de pequenas e grandes fibras, redução ou ausência de reflexos e, se associado déficit motor este verifica-se predominantemente nos membros inferiores.³⁴

A polineuropatia mais comum é do tipo axonal sensório-motora, de pequenas e grandes fibras, simétrica, distal^{3,33,55}, predominantemente sensorial na presença de anticorpos anti sulfatideo (presentes em 5% dos doentes com MW) ou associada a desmielinização na presença de anticorpos anti-MAG (detetados em 4% dos doentes com MW³⁴). Em 4% dos doentes, apesar da desmielinização ser evidente, não se identificaram anticorpos específicos³⁴. O envolvimento axonal em detrimento da desmielinização não se encontra dependente da duração da doença,⁴³ e o grau de lesão axonal verificou-se superior nos doentes com anticorpos identificados.³⁴

Um estudo comparativo de doentes com polineuropatia associada a MW e a MGUS não mostrou diferenças clínicas ou no grau de lesão axonal nestes dois grupos. Contudo, doentes com MGUS apresentam maior prevalência de desmielinização ⁴³ e menor espaçamento das lâminas de mielina ⁴⁷.

Alterações neurológicas menos comuns são também reportadas, como mononeurite multiplex com polineuropatia periférica e central ⁵⁵ e neuropatia predominantemente motora, associada a elevados títulos de anticorpos anti gangliosídeo. ^{3,22}

Devido à frequência da sintomatologia clinicamente relevante, a sintomatologia constitucional, a anemia, a esplenomegália e as manifestações neurológicas constituem as principais razões para instituir terapêutica. ^{23,34}

A imunoterapia constitui a terapêutica de eleição: primeira linha com agentes alquilantes (ciclofosfamida, melfalano, clorambucil) associada a corticoterapia e plasmaferese em monoterapia ou associação; análogos nucleosídicos (fludarabina, cladribina) e anticorpos anti -CD 20 (rituximab) ^{41,55}. Regimes terapêuticos que adicionam adriamicina ou vincristina (R-CHOP ou R-COP), apesar de eficácia semelhante, apresentam maior toxicidade, nomeadamente neurológica. ²²

Novos agentes terapêuticos têm sido alvo de investigação – inibidores do proteossoma, talidomida e agentes alquilantes. Um dos principais efeitos secundários do Bortezomib é a polineuropatia (em 70%), sendo em cerca de 30% dos doentes de grau 3, reversível, mas com maior incidência comparativamente aos doentes com mieloma múltiplo. Agentes com menor toxicidade têm sido alvo de investigação. ²²

O prognóstico é variável com sobrevivência de 5 a 10 anos, ou superior nos casos assintomáticos. Pela maior incidência em idosos, cerca de metade das causas de morte são não relacionáveis com a doença hematológica. ²²

Síndrome POEMS, mieloma osteosclerótico, síndrome Crown-Fukase ou Síndrome Takatsuki^{21,24,56}

O acrónimo POEMS designa a síndrome clinicamente e laboratorialmente caracterizada por Polineuropatia; Organomegália; Endocrinopatia; proteína Monoclonal do tipo Ig A ou Ig G (geralmente inferior a 2,0- 3,0 g/dl²⁴ e mais frequentemente lambda); e alterações cutâneas^{1-3,6,21,24}, comuns, mas sub-diagnosticadas²⁴ (*Tabela 5*). A síndrome associa-se a doença de *Castelman* (hiperplasia linfo-nodular angiofolicular), mieloma osteosclerótico^{2,3,24,44} ou outras alterações hematológicas²⁴.

A clínica inclui um amplo e heterogéneo espectro de sinais e/ou sintomas^{21,24,56} – polineuropatia; proteína M; lesão esclerótica; hepatomegalia (comum em metade²⁴ dos doentes); raramente esplenomegália e linfadenopatia²⁴; um terço (1/3)²⁴ apresenta aumento do volume extra vascular; atrofia testicular e ginecomastia²⁴; alterações cutâneas (hipertricose, hiperpigmentação, plétora, acrocianose, flushing glomerulóide dérmico, leuconíquia); lesões osteoescleróticas solitárias ou múltiplas (em 95% dos casos)²⁴.^{2,3,24} A disfunção autónoma é incomum, mas a disfunção erétil pode ocorrer. A hipertensão pulmonar é rara^{24,56}. O papiledema constitui a única manifestação do envolvimento dos nervos cranianos.²⁴

Os valores do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF)^{2-3,24,44} encontram-se frequentemente elevados de forma semelhante aos de IL-1 β , IL-6, TNF- α ^{21,24-25,56}, mais comum que nos doentes com MM²⁴.

Outras alterações laboratoriais, além da proteína M, incluem trombocitose, policitémia, hiperglicemia, disfunção endócrina sexual, insuficiência renal com hipercalcemia (rara)²¹, insuficiência suprarrenal e pancreática, hipotiroidismo moderado²⁴, baixos valores séricos de vitamina B12⁵⁶ e aumento proteico no líquido cefalorraquidiano na quase totalidade dos doentes²¹.^{2-3,21,24,56}

A polineuropatia domina o quadro clínico, estando presente ao diagnóstico em 65% dos doentes, ou a preceder o mesmo em 1 a 5 anos^{21,56}, inicialmente com comprometimento sensitivo, simétrico e distal dos membros inferiores seguido de compromisso proximal, motor, progressivo e incapacitante em 58%²¹ ou apenas comprometimento motor em 3%²¹ dos casos.^{2-3,21,24}

A alteração neurológica mais comum é a polirradiculoneuropatia desmielinizante⁴³ de curso insidioso^{24,43}, com lesão axonal rara², e sem associação a anticorpos específicos³. A lentificação nervosa é uniforme com bloqueio nervoso raro⁴⁴ ou ausente^{2-3,24}. Histologicamente verificam-se lâminas de mielina não compactada, sem invasão macrofágica das células de Schwann ou bainha e mielina,² e sem identificação de depósitos de Ig's.²⁴

A terapêutica depende da afeção sistêmica da doença^{21,24} e verifica-se menos eficaz do que em doentes com CIDP idiopática^{21,56}. A utilização de radioterapia 40-50cGy nas lesões solitárias ou múltiplas limitadas^{2,24} conduz a melhoria progressiva da neuropatia em mais de 50% dos doentes após 6 ou mais meses²⁴. Nas lesões disseminadas utilizam-se altas doses de melfalano associado a prednisolona seguido de transplante autólogo de células progenitoras hematopoiéticas nos doentes jovens^{2,24} (eficaz em metade dos doentes)²⁴. Outros métodos terapêuticos de segunda linha utilizam a lenalidomida, anticorpos anti-VEGF ou quimioterapia com melfalano ou ciclofosfamida.²

O prognóstico não é influenciado pelo número de características associadas. As principais causas de morte são a falência cardiovascular, a infecção e a insuficiência renal.²⁴

MIELOMA MÚLTIPLO - MM

O mieloma múltiplo constitui a neoplasia plasmocitária maligna mais comum, sendo caracterizado pela proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea. Em 90% dos casos é identificada proteína M sérica, mais frequentemente paraproteinemia A e G, com cadeias leves kappa ou lambda.²⁻³

Segundo os critérios do *International Myeloma Working Group (IMWG)* da *International Myeloma Foundation* (2012), o MM é clinicamente definido pela presença dos três seguintes critérios: (1) Plasmócitos medulares $\geq 10\%$ e /ou presença plasmocitoma confirmado por biópsia; (2) Presença de proteína monoclonal sérica/urinária (e nos não secretores, plasmócitos medulares superiores ou iguais a 30% e/ou presença de plasmocitoma); (3) Disfunção orgânica associada, sintomatologia designada pelo acrônimo CRAB (cálcio sérico $> 10,5$ mg/100ml; insuficiência renal com creatinina sérica > 2 mg/100ml; anemia com hemoglobina < 10 g/100ml ou 2g inferiores ao valor normal; presença de lesões ósseas (líticas ou osteoporóticas com plasmocitose medular $\geq 30\%$).^{12-13,18}

A ausência de sintomatologia CRAB, amiloidose ou deposição de cadeia leves na presença de pelo menos um dos seguintes critérios: (1) Plasmócitos medulares ou em biópsia tecidual superiores ou iguais a 10% e (2) Presença de proteína monoclonal sérica superior ou igual a 3g/100 ml são critérios diagnósticos para mieloma múltiplo assintomático.¹⁸

O plasmocitoma solitário constitui uma proliferação plasmocitária circunscrita (óssea ou extra-óssea) que ocorre em 3 a 5% dos casos, apresenta componente monoclonal inferior a 3g/100ml na ausência de disfunção orgânica relacionada ao mieloma.^{2-3,12,18,24} A localização extra-óssea mais frequente verifica-se no trato respiratório e gastrointestinal.^{12,18}

A sintomatologia decorre da ação direta das cadeias de Ig ou da infiltração tumoral e inclui dor óssea, fratura patológica em virtude da localização óssea predominante, sinais de nefropatia, alterações da hemostase, infecções. A polineuropatia sintomática verifica-se em 3 a

20% dos doentes, etiologicamente relacionada ou não com a gamapatia monoclonal presente. Eventos cerebrovasculares podem ocorrer em virtude da hiperviscosidade, sendo superior nas discrasias por Ig A ou Ig M. Os plasmocitomas provocam sintomatologia associada a compressão e invasão de estruturas ósseas ou extra-ósseas.^{2,12-13,19,44,57}

A patogenia da lesão neurológica apresenta espectro amplo e inclui (1) Compressão nervosa pela massa tumoral (2) Fratura óssea com comprometimento medular agudo/subagudo em 5% dos doentes, mais frequentemente a nível torácico e região anterior da medula²⁴ (3) Radiculopatia em 5%²⁴ (4) Infiltração nervosa por amilóide (presente em 30 a 40% dos doentes com neuropatia) (5) Alteração metabólica (hipercalcemia, hiperviscosidade e urémia) e (6) Mecanismo autoimune por deposição perineural e perivascular de Ig^{3,12,24-25,44}. A polineuropatia imune clinicamente sintomática é descrita em 1 a 13% dos doentes. No entanto, 33 a 39% dos doentes apresentam alteração eletromiográfica mesmo na ausência de sintomatologia.²⁴⁻²⁵

A radiculopatia e a neuropatia periférica são as causas mais frequentes de complicações neurológicas no mieloma múltiplo.²⁴

O envolvimento do sistema nervoso central é menos prevalente (em 1%²⁴) e associado a progressão da doença. A hiperviscosidade contribui de forma não linear para as manifestações neurológicas, mais comum com Ig superior a 5g/100ml.²⁴

Atualmente a neuropatia iatrogénica por fármacos como a talidomida e o bortezomib, constituem a principal causa do envolvimento neurológico.^{3,57-59} Clínica e eletrofisiologicamente a alteração mais comum é a polineuropatia sensorial ou sensorio-motora axonal, progressiva²⁴, com envolvimento de todas as fibras sensitivas e com déficit motor distal (este geralmente moderado e menos frequente⁵⁹). Com menor incidência verifica-se uma neuropatia de pequenas fibras dolorosa.³

A talidomida é um fármaco imunomodulador utilizado na terapêutica do mieloma em doentes idosos e em regimes de indução ⁵⁹, largamente associado a neuropatia ligeira a moderada em 25 a 83% ^{19,24,57,59} dos doentes e dependente da duração da terapêutica ⁵⁹⁻⁶⁰. A neuropatia não é influenciada pelo género, idade do doente, existência de neuropatia ou terapêutica prévia, todavia apresenta efeito cumulativo e irreversibilidade clínica se o fármaco não for suspenso. ^{57,59-60}

Vários mecanismos patogénicos podem estar envolvidos na neuropatia induzida pela talidomida, nomeadamente: (1) Inibição da angiogénese ^{57,59-60} (2) Desregulação da neurotrofina (3) Alteração de vias apoptóticas ⁵⁹ (4) Mecanismos imunes ⁶⁰ ou (5) Ação neuronal direta, sujeita a variações genéticas individuais ⁵⁷.

A neuropatia manifesta-se clinicamente por desordem sensorial simétrica bilateral (parestésias, hiperestesia, propriocepção, vibração), e distal dos membros inferiores com extensão proximal, frequentemente associada a tremor, e raramente associada a disautonomia ^{57,59}. A necessidade de suspensão terapêutica ocorre em 15% dos casos ^{57,60}. Contrariamente ao Bortezomib, a neuropatia tem início imprevisível e sem relação com a clínica ^{57,60}. A polineuropatia é axonal sensório-motora com redução dos potenciais de ação sensitivo e motor. ⁵⁹

O Bortezomib, inibidor reversível do proteossoma, apresenta neurotoxicidade dose dependente em 30 ⁵⁹ a 44% ⁶⁰ dos doentes, 75% de grau 1 ou 2, reversível em 50% após suspensão terapêutica ⁵⁷. A patogenia da neuropatia engloba diversos mecanismos: (1) Auto imunes ⁵⁷ (2) Inflamatórios ⁵⁷ (3) Redução do fator de crescimento do nervo ^{57,59} (4) Modificação de vias apoptóticas ⁵⁹ e (5) Interferência com proteínas do citoesqueleto celular ⁵⁹ com repercussão nos gânglios dorsais e pequenas fibras nervosas. ⁵⁹

O envolvimento neurológico é predominantemente sensitivo, iniciado no primeiro ciclo terapêutico, com afeção de todas as fibras sensoriais e com maior atingimento dos

membros inferiores. Manifesta-se mais frequentemente por parestesias, hipostesia ou hiperestesia, dor, e/ou alteração térmica^{57,59} com envolvimento motor incomum. No entanto, 10% dos doentes apresenta neurotoxicidade motora de grau 4.⁵⁷ Menos frequentemente ocorre polirradiculoneurite aguda.⁵⁷ A polineuropatia é axonal sensitiva com redução da velocidade de condução devido a desmielinização.⁵⁹

O tempo de exposição ao bortezomib não se relacionou com a incidência ou grau de neuropatia, ou uso concomitante de outros neurotóxicos com atividade anti-inflamatória. De forma semelhante, a incidência de neuropatia não depende da existência de polineuropatia prévia.^{57,60} No entanto, o grau de neurotoxicidade associa-se à gravidade de neuropatia prévia.⁵⁷

Novos fármacos anti neoplásicos têm sido desenvolvidos no sentido de reduzir a neurotoxicidade, como a lenalidomida, um fármaco análogo da talidomida, associado a neuropatia em 10%⁵⁷ dos doentes. A neuropatia verifica-se menos frequente perante associação aa corticoterapia: 1,7¹⁹-5%^{57,59-60}.

AMILOIDOSE PRIMÁRIA (AL)

A Amiloidose resulta do depósito extracelular de cadeias leves de imunoglobulinas sintetizadas por um clone de plasmócitos, sendo classificada como gamapatia monoclonal maligna ou processo secundário à mesma.^{2-3,55} É diagnosticada em 17% a 28,2% dos doentes com associação de gamapatia monoclonal e neuropatia.²⁵⁻²⁶ Os mecanismos patogénicos da lesão neuronal incluem: (1) Dano direto, (2) Lesão vascular e (3) Compressão por amiloidoma.³

As manifestações clínicas encontram-se na dependência dos órgãos envolvidos: coração, fígado, sistema gastrointestinal ou sistema nervoso. Assim a sintomatologia inclui alteração da condução e insuficiência cardíaca, hepatite e insuficiência hepática,

dismotilidade, e diarreia. O envolvimento do sistema nervoso precede ou sucede ^{3,25} o diagnóstico da GM e manifesta-se com alteração da sensibilidade térmica e algica, frequentemente com associação a disautonomia (hipotensão postural, impotência e síncope) ²⁴. A síndrome do túnel cárpico bilateral é uma complicação frequente ^{2,12,44} e presente ao diagnóstico em um quarto (1/4) dos casos resultado da deposição de amiloide no ligamento transversal do carpo e edema secundário a sinovite.²⁴ O envolvimento motor é pouco frequente. ²⁴

O diagnóstico é histológico, necessitando de biópsia do tecido adiposo abdominal, das glândulas salivares e/ou tecido retal com confirmação por vermelho de Congo ou tioflavina, A biópsia nervosa é realizada perante negatividade das anteriores. ^{2,12}

Dada a afeção das pequenas fibras sensitivas, o exame eletrofisiológico pode ser normal numa fase inicial ²⁴ com posterior deteção de polineuropatia associada a lesão axonal tipicamente multi-focal ¹², ascendente, sensório-motora ^{24,43} e progressiva com envolvimento de pequenas fibras ¹², autonómico e doloroso ^{2,12,43-44}, presente ao diagnóstico da amiloidose em 15% dos doentes ²⁴. Com menor incidência é diagnosticada neuropatia desmielinizante segmentar ou não ^{2,44} ou lesão dos pares cranianos ³. Pode ocorrer comprometimento da raiz dorsal proximal e gânglio simpático por infiltração amiloide.²⁴

A terapêutica é dirigida ao controlo da dor e à sintomatologia autonómica. ²⁴ A utilização de elevada dose de quimioterapia com ou sem corticoterapia seguida de transplante de células progenitoras hematopoiéticas conduz à melhoria clínica da neuropatia.²⁴⁻²⁵ Contudo, o prognóstico da amiloidose é globalmente desfavorável, com sobrevivência global de 25 meses.²⁵

CRIOGLOBULINÉMIA

A crioglobulinemia constitui uma síndrome associada ao vírus da hepatite C (VHC) caracterizada por púrpura, artralgias, astenia, doença renal e neuropatia secundária a (1) Deposição de complexos imunes endo e epineurais (2) Vasculite epineural^{39,47,50} (3) Microangiopatia oclusiva e/ou arterite necrotizante⁴⁷. As crioprecipitinas são classificadas em 3 tipos: tipo I com Ig monoclonais isoladas, tipo II com componente monoclonal Ig M e policlonal Ig G e tipo III associada a componente policlonal.⁴⁴

A neuropatia ocorre em 17%^{3,44} a 56%⁴⁴ dos doentes, mais no tipo II e III³, mais frequentemente axonal com desmielinização primária ou secundária^{39,44}. Contudo, identifica-se neuropatia moderada em 80% dos doentes após exame eletrofisiológico. Em 40% dos doentes com VHC e neuropatia não se identificam crioglobulinas, sendo a causalidade da neuropatia atribuída à GM apenas na presença de vasculite.³⁹

Clinicamente o envolvimento neurológico manifesta-se por polineuropatia simétrica aguda ou subaguda, distal, e sensitiva com posterior envolvimento motor. Menos frequentemente verifica-se mononeurite multiplex⁴⁴ ou neuropatia autonômica (em 13,3% dos doentes e de forma sintomática ou não⁵¹).

A terapêutica é dirigida e condicionada pela gravidade dos sintomas. Evicção da exposição ao frio, analgesia e esteróides em baixa dose constituem terapêuticas de primeira linha com necessidade de plasmaferese, corticoterapia em alta dose e/ ou agentes alquilantes perante severidade da doença^{44,51}. A plasmaferese em monoterapia ou em associação está indicada perante envolvimento nervoso, doença renal aguda e gangrena digital com taxa de resposta variável e recorrência, esta menor se a plasmaferese for efetuada de forma gradual em 6 a 24 meses.⁴⁴

O interferão- α , com ou sem ribaravina, apesar de útil nos doentes com hepatite C, associa-se a resposta lenta na neuropatia e nefropatia com recorrência em 6 meses após

descontinuação. O rituximab, em fase de investigação e sem estudos randomizados demonstra benefício em 50 a 80% dos doentes com neuropatia.⁴⁴

LEUCEMIAS/ LINFOMAS

Em 2% dos MGUS ocorre evolução maligna para linfoma, leucemia linfóide ou mielóide crónica³, mas a neuropatia é rara nestas situações³. Contudo em 50% dos casos com neuropatia é detetada gamapatia monoclonal.⁶

A clínica neurológica encontra-se diretamente relacionada com a infiltração neoplásica, amiloidose, vasculite paraneoplásica, alteração metabólica, infecciosa ou iatrogénica,^{3,6} manifestada por polineuropatia desmielinizante ou axonal⁶, mononeurite multiplex, plexopatia ou polirradiculopatia.³

A tabela seguinte (*Tabela 6*) resume os critérios de definição da GM enunciada, a epidemiologia da associação com neuropatia, o mecanismo de lesão neuronal e o compromisso neurológico/neuropatia verificada.

Tabela 6: Definição do espectro das gamopatias monoclonais e polineuropatia associada. Critérios de definição e diagnóstico: EFNS/PNS Guidelines ¹ e International Myeloma Working Group (IMWG) 2012 ¹⁸.

Gamapatia monoclonal Definição/ critérios de diagnóstico	Epidemiologia Da associação [referências]	Mecanismo Fisiopatológico [referências]	Compromisso neurológico e/ou Neuropatia (NP)
<p>MGUS (todos os seguintes)</p> <p>---Componente monoclonal <3,0g/ 100 ml</p> <p>---Proteinúria de Bence –Jones < 1 g/24 h</p> <p>---Infiltração plasmocitária MO ≤ 10%</p> <p>---Ausência de sintomas CRAB *</p>	<p>MGUS 15-37%</p> <p>Ig G 3%-35%</p> <p>Ig A 7,1-37%</p> <p>Ig M 15,4% -51%</p>	<p>Imuno mediado</p> <p>Vasculite</p> <p>Sem associação</p>	<p>Ig M (Ac MAG +)</p> <p>--Desmielinizante sensitiva distal progressiva (DADS) ^{1,5-6,15,20-21,29,39,43}</p> <p>Ig G, Ig A, Ig M (sem Ac MAG)</p> <p>--Desmielinização subaguda /crónica similar a CIDP - 53% ^{21-60%} ^{17,28,35,44}</p> <p>--Axonal sensorial crónica e distal – 40% ^{28,35}</p>
<p>Ig G> Ig M> Ig A</p> <p>Kappa> Lambda</p> <p>4% Biclonal ²⁷</p>	<p>Ig M> Ig A >Ig G</p> <p>[1-3,6-7,20]</p>	<p>[1,2,5,10,16,20-21,27-30,32-34,36,38-42]</p>	<div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; display: inline-block; vertical-align: middle;"> <p style="text-align: center; margin: 0;">Ig M</p> </div> <p>NMM (GM-1/GD1-b): Desmielinização focal, motora ^{20,24,47}</p> <p>CANOMAD (GD1b/GQ 1b) Desmielinizante e axonal ^{3,6,44,46-47,52}</p> <p>Dissacarídeo heparina trissulfatado: Axonal distal sensitiva dolorosa ²⁰</p> <p>Mononeuropatia, paralisia dos nervos cranianos ^{5,20}</p>

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRON	≥ 20-25%	Imune Ig M	Axonal sensório motora, de pequenas e grandes fibras, simétrica, distal, progressiva ^{1,3,34,55}
---Gamapatia monoclonal Ig M, + k com infiltração linfoplasmocitária medular e estudo fenotípico ^{22-23,34,44,55}	70% Após Bortezomib (Ensaio clínico) [1,20,22-23]	- Crioglobulinas - Aglutininas - Fator reumatóide Farmacológico Infiltração tumoral Amiloidose [3,22,34,55]	-- Predominantemente sensitiva com Ac sulfatideo + ³⁴ -- Desmielinização associada com Ac MAG+ ou inespecífico ^{34,55} -- Predominantemente motora com GM1 + ^{1,3} Polineurite multiplex periférica e central ⁵⁵
MIELOMA MÚLTIPLO (1 dos seguintes)	1-13% Sintomática	Farmacológico	Axonal sensório motora de todas as fibras sensitivas e déficit força distal ³
---Plasmócitos medulares ≥ 10% e /ou plasmocitoma confirmado;	13-39% Assintomática	Compressão medular e/ou radicular	Neuropatia de pequenas fibras dolorosa ^{3,45}
---Proteína monoclonal sérica/urinária ou ≥ 30% plasmócitos medulares e/ou plasmocitoma nos mielomas não secretores;	30-44% Bortezomib	Imune	Compromisso radicular/medular : sensitivo e/ou motor agudo ou progressivo ²⁴
---Sintomatologia CRAB *	25-83% Talidomida [3,19,24,26,57,59-60]	Amiloidose Alteração metabólica [3,12,24-25,44]	
AMILOIDOSE	17-28,2%	Deposição amilóide	Axonal ascendente progressiva de pequenas fibras ^{2,24,44} Normal, na fase inicial ²⁴
---Biópsia de tecido adiposo, glândulas salivares e/ou tecido retal com confirmação por vermelho de Congo ou tioflavina ⁸	15% ao diagnóstico [24-26]	Compressão por amiloidoma [2-3,24,44]	Desmielinizante segmentar ou não ^{2,44} Síndrome do túnel cárpico bilateral ^{2,12,24,44} Lesão dos pares cranianos ³ Comprometimento da raiz dorsal proximal e gânglio simpático ²⁴ .

CRIOGLOBULINÉMIA --- Pesquisa de crioprecipitinas séricas. Associação com patologia maligna, infecciosa ou inflamatória subjacente.	17% -56% dos doentes, mais no tipo II e III 80% se assintomática [3,39,44]	Vasculite Imune Microangiopatia oclusiva, arterite necrotizante [29,44,47]	Axonal com desmielinização primária ou secundária simétrica aguda/subaguda, distal, sensitiva com posterior envolvimento motor ^{39,44} . Mononeurite multiplex ⁴⁴ Neuropatia autonómica sintomática ou não ⁵¹ .
Síndrome POEMS, VALLAT, J.M (2008) --- <u>Critérios major</u> (≥2 critérios) Polineuropatia Gamapatia monoclonal Lesão esclerótica Doença de Castelman Elevação de VEGF --- <u>Critérios menor</u> (≥1 critérios) Organomegalia ** Aumento do volume extravascular Endocrinopatia Alterações cutâneas *** Papiledema Trombocitose, policitemia	65% Presente ao diagnóstico, ou a preceder o mesmo em 1 a 5 anos ^{21,56} [24,56]	Imune: citocinas Alteração metabólica ---Urémia ---B12 ---Tiróide Lesão óssea Hiperviscosidade [21,24-25,56]	Desmielinizante sensório motor, simétrica, distal, progressiva ¹ , com envolvimento proximal e motor incapacitante ²⁴ Variável ¹

MGUS, gamapatia monoclonal de significado indeterminado. MO, Medula óssea. MM, mieloma múltiplo. MW, macroglobulinemia Waldenstrom. GM1, anticorpos anti gangliosídeo 1. POEMS, síndrome polineuropatia, endocrinopatia, proteína M, alterações cutâneas.

* CRAB, Cálcio sérico > 10,5 mg/dl, creatinina sérica > 2mg/100ml, hemoglobina <10 g/100ml ou 2g inferior ao valor normal, lesões ósseas líticas ou osteoporóticas com plasmocitose medular ≥ 30%.

**Organomegalia, hepato e esplenomegalia, linfadenopatia

***Alterações cutâneas – Hipertricose, hiperpigmentação, plétora, acrocianose, flushing glomerulóide dérmico, leuconíquia

CONDUTA CLÍNICA – Exames Complementares de Diagnóstico

O diagnóstico de gamapatia monoclonal é realizado com base na suspeita de pico monoclonal no proteinograma eletroforético, seguido de confirmação por imunoeletroforese e imunofixação, técnicas de sensibilidade superior à da eletroforese.^{2,12,44} Perante este diagnóstico torna-se fundamental a exclusão de malignidade, avaliação clínica, analítica e imagiológica de sinais/sintomas associados, e monitorização da progressão e prognóstico (*Tabela 7*).

A presença de manifestações neurológicas no doente com gamapatia monoclonal obriga a exame clínico, eletrofisiológico e exclusão de outras etiologias⁵⁷⁻⁵⁸ como fármacos neurotóxicos (Vincristina, Bortezomib, Talidomida, derivados de platina), ou comorbilidades associadas – alcoolismo, insuficiência renal, disfunção tiroideia, diabetes Mellitus e déficit de vitamina B-12 (esta presente em 13,6% das gamopatias monoclonais⁵⁷).

A **BIÓPSIA DO NERVO PERIFÉRICO** constitui um exame invasivo dispensável para diagnóstico na maioria dos casos. Este é sugerido na presença de padrão de desmielinização pouco claro, eventual orientação terapêutica e/ou prognóstica,^{2-3,17,44,55,61} sendo proposto na amiloidose, vasculite crioglobulinémica, ou infiltração maligna.^{12,61}

Tabela 7: Investigação clínica, analítica e imagiológica no doente com diagnóstico de gamapatia monoclonal e neuropatia.

Gamapatia monoclonal	Neurologia
Investigação clínica/laboratorial [12-13,19,44]	[17,44,57,61]
<hr/>	
Exame clínico	
---Linfadenopatia periférica, hepatoesplenomegália, macroglossia, sinais de POEMS. Exame neurológico	Exame neurológico
Exame analítico	Eletromiograma
---Eletroforese por imunofixação sérica	Anticorpos anti neuronais
---Medulograma	Punção lombar
---Hemograma e leucograma, função renal e hepática, cálcio, fosfato, VS, PCR, ácido úrico, beta 2-microglobulina, LDH, FR, crioglobulina sérica, VEGF	Biópsia nervosa
---Biópsia da gordura abdominal	Diagnóstico Diferencial
Imunoglobulinas	---Alcoolismo crónico
---Concentração sérica de Ig A, Ig M e Ig G	---Fármacos neurotóxicos
---Cadeias leves séricas	---Diabetes Mellitus
---Deteção urinária de proteína de Bence-Jones. Quantificação da proteinúria em 24 horas	---Défice vitamina B-12
Imagiologia	---Disfunção tiroideia
---Radiografia: crânio, pélvica, vertebral, costelas, ossos longos.	---Insuficiência renal
---Considerar TC torácica, pélvica, abdominal e/ ou RM e/ou FDG-PET e/ou Ecografia	---Patologia infecciosa
<hr/>	
<p>POEMS, Síndrome Polineuropatia, Organomegália, Endocrinopatia, Paraproteinémia M, lesão cutânea. VS, Velocidade de Sedimentação. PCR, Proteína C reativa. LDH, Lactato desidrogenase. FR, Fator reumatoide. TC, Tomografia computadorizada. RM, Ressonância magnética. FDG-PET, Tomografia por emissão de positrões associada a F18-fluorodeoxiglucose. VEGF, Fator de crescimento do Endotélio Vascular.</p>	

TERAPÊUTICA DA NEUROPATIA ASSOCIADA A GAMAPATIA MONOCLONAL

Baseada na evidência da etiologia imune, a terapêutica tem como objetivo a redução do título de anticorpo ou a sua remoção ^{2,24}. No entanto, a associação entre essa redução e a prevenção da progressão da neuropatia carece de comprovação. ²

Perante a necessidade de tratamento as opções terapêuticas para a neuropatia paraproteínica são a plasmáfereze ^{3,5,29,32}, a imunoglobulina endovenosa ^{3,5,29,32,47,62}, a corticoterapia ^{3,5,28-29}, o rituximab ^{3,32,44}, agentes citotóxicos ^{29,32} em monoterapia ou em associação.

IMUNOGLOBULINA (IG) ENDOVENOSA

A Ig endovenosa em monoterapia ou associação a corticoterapia constitui a terapêutica de primeira linha na CIDP sensório-motora ou puramente motora independentemente da etiologia. ⁴⁷

Estudos sugerem benefício em 25 a 50% dos doentes com neuropatia na presença de anticorpos anti- MAG ^{5,24,32,71} e 40% dos doentes com MGUS Ig G ⁶². Contudo, a eficácia verifica-se transitória (em 44% dos doentes ³²), ligeira a moderada e demonstrada apenas a curto prazo (4 semanas) ^{1,21,32}.

Entre os efeitos adversos reportados registam-se (1) Eritrodermia transitória, (2) Meningite asséptica, (3) Rash cutâneo, (4) Diplopia transitória e (5) Trombose da veia da retina. ³²

CORTICOTERAPIA

A corticoterapia em associação com azatioprina, ciclofosfamida, clorambucil, ou com plasmáfereze tem mostrado melhoria ou estabilidade da neuropatia em até à totalidade dos doentes. Contudo carece de eficácia em outros estudos e não possui eficácia em monoterapia u via endovenosa. ^{5,29,32} A sua utilização associa-se a (1) Angina, (2) Náusea, (3) Progressão da neuropatia ou (4) Imunocitoma em 9% dos casos. ³²

PLASMAFERESE

Um estudo ³² com 39 doentes mostrou que a plasmaferese é eficaz em cerca de 50% dos doentes com discrasias por Ig A ou Ig G, quer em monoterapia, quer em associação constituindo uma alternativa terapêutica perante a falência da Ig e/ou da corticoterapia ⁴⁷. No entanto, relativamente às paraproteinémias por Ig M, a efetividade é reduzida ^{21,24} com melhoria em cerca de 50% dos casos, embora sem comprovação a longo prazo e limitada a alterações nervosas ligeiras a moderadas ^{1,5,32}. O efeito verifica-se transitório ¹, não associado a declínio significativo dos anticorpos anti-MAG ³² e sem diferenças significativas a curto prazo se associada a clorambucil. ^{21,32,44}

Outros estudos de menores dimensões e de curtos períodos (2 a 34 meses) sugerem a melhoria da sintomatologia e dos sinais em 25% a 100% com a associação da plasmaferese com a ciclofosfamida, imunoadsorção com proteína A, melfalano ou adriamicina, com ou sem corticoterapia associada. ³²

Contudo, a plasmaferese associa-se a efeitos adversos tal como: (1) Hipotensão ⁵. Se associada à utilização de clorambucil: (2) Hepatite ²⁹ (3) Herpes zóster ²⁹, sendo a (4) Toxicidade hematológica (leucemia secundárias) o efeito de maior gravidade. ^{29,32}

RITUXIMAB – ANTI CD-20

O rituximab é um anticorpo monoclonal humanizado anti CD-20 que se tem mostrado eficaz em cerca de 50 ²² a 80% ^{33,46} dos doentes com PNP por GM Ig M, ^{3,22} sendo usado em monoterapia ou em associação com fludarabina quando os doentes não apresentam resposta à monoterapia ou quando é necessário uma rápida resposta terapêutica, sem toxicidade significativa. ^{20,32}

Nos doentes tratados com o rituximab em monoterapia ou em associação, verificou-se uma resposta clínica e eletromiográfica, embora com redução não consistente de Ig M sérica e da atividade dos anticorpos anti-MAG. ^{20,32} A sua eficácia verifica-se transitória, com melhoria

ligeira a moderada da incapacidade ⁴⁶, sem diferença relativamente ao placebo até aos 12 meses de terapêutica ⁴⁶ e a carecer de estudos controlados comprovativos da sua eficácia ^{20,22}.

Os efeitos adversos são de gravidade ligeira: (1) Hipertermia, (2) Cefaleias, (3) Náuseas, (4) Vômitos, (5) Rash cutâneo, (6) Tonturas ou (7) Progressão da neuropatia ³². Efeitos de maior gravidade registam-se com a ocorrência de (8) Reação anafilática em 3,8%, (9) Broncospasmo ³² e (10) Leucoencefalopatia multi-focal progressiva em 1,7% dos doentes ⁴⁶.

Outras abordagens são reportadas ou a ser alvo de investigação ^{1,5,20,29,32,37,39,63-64} - a cladribina, a fludarabina, a ciclosporina, o micofenolato, a azatioprina, o interferão α -2a (INF α 2a), a ciclofosfamida ⁶⁴, o clorambucil \pm melfalano, a imunoadsorção baseada em anticorpos ³⁷, o alemtuzumab anti-CD52 ²⁰, o transplante autólogo de células estaminais ^{46,63} em monoterapia ou associação como possíveis terapêuticas futuras, atualmente sem estudos randomizados e controlados comprovativos da eficácia.

TRATAMENTO DAS NEUROPATIAS ASSOCIADAS A Ig A OU Ig G

Poucos estudos aleatorizados e randomizados avaliam a resposta terapêutica dos doentes com neuropatia associada a Ig A ou Ig G. ^{1,3,28}

No entanto, baseado nas características eletromiográficas que evidenciam uma CIDP em 53% a 60 % dos doentes ^{21,28}, verifica-se que um terço (1/3) responde a Ig endovenosa administrada durante 5 dias, prednisolona oral e/ou plasmáferese com resultados semelhantes aos verificados na CIDP, embora com eficácia moderada em doentes com lesão axonal. ^{1-2,21,28,31}

No entanto o efeito das terapêuticas no prognóstico a longo prazo não se encontra totalmente esclarecido ^{29,32}, podendo a melhoria clínica não ser clinicamente significativa ^{21,24,65}, não ser acompanhada da redução das Ig ou de alteração eletromiográfica ². Apenas 26% dos doentes referem melhoria significativa ²⁴. Acresce o fato da maioria dos doentes apresentar idade avançada, a causa de morte não ser a neuropatia na maior parte dos casos e da terapêutica imunossupressora não ser isenta de efeitos adversos ^{5,24,29,39} que são verificados em cerca de metade dos casos ²⁹. Estudos sugerem a implementação da terapêutica apenas numa fase progressiva da doença ou se a neuropatia condicionar redução das atividades de vida diárias ^{1,21-22,29,39} (em 44% dos doentes apresenta tremor severo das mãos, ataxia ou ambos ²⁴).

FATORES DE PROGNÓSTICO DA NEUROPATIA

O prognóstico do quadro clínico depende da presença de alteração monoclonal maligna. Na ausência de malignidade o prognóstico é o da neuropatia.³

A taxa de progressão da MGUS estima-se em cerca de 1% ao ano com valores distintos consoante a monoclonalidade ^{2-3,7-9,14,22,29}. Assim, 1,3% ^{20-21,44} a 1,5% ¹¹ para a MGUS Ig M; 1,2% nos MGUS Ig A e 0,9% nos MGUS Ig G ²⁰. Estima-se em 10% ⁸ por ano a evolução maligna da MGUS nos primeiros 5 anos, 3% ao ano após 5 a 10 anos e 1 a 2% ao ano nos 10 anos subsequentes. ^{2-3,7-9,29,44}

A progressão da MGUS é diretamente proporcional ao valor de proteína M. Assim, valores inferiores ou iguais a 0,5 g/100 mL associam-se a progressão em 14% dos doentes, valores de 1,5g/100 mL a progressão em 25%, proteínas M de 2,0 g/100 mL a progressão em 41%, aumentando esta para cerca de 49% em doseamentos de 2,5 g/100mL. ^{3,8,10,12-14}

Uma percentagem de plasmócitos medulares superior a 5% associa-se a maior probabilidade de malignização.^{8,13}

A presença de Ig A ou Ig M associou-se a maior taxa de progressão comparativamente à paraproteinémia por Ig G,^{7-8,26} estando a presença de MGUS Ig M mais frequentemente associada a evolução para MW e com menor frequência para linfoma não Hodgkin ou leucemia linfocítica crónica – LLC.¹¹

A alteração do razão das cadeias leves (verificada em 33% e 45% das MGUS na raça branca e negra, respetivamente) verificou-se ser um fator independente para progressão maligna. Aos 15 anos, 7,6% dos doentes maligniza.^{7-8,10,12-14}

A presença de imunoparésia tem uma importância prognóstica menos clara na MGUS, embora considerada fator de progressão no MM assintomático.¹³

A presença de neuropatia²⁵ e a sua progressão constituem um fator de risco para malignização^{3,26}.

NEUROPATIA

O prognóstico da neuropatia verificou-se dependente da idade de diagnóstico, da Ig monoclonal, das características eletromiográficas e histológicas e dos anticorpos identificados. Constituem fatores de risco para maior incapacidade funcional a (1) Idade tardia⁶⁵ de diagnóstico da neuropatia (esta associada a dependência funcional num menor espaço de tempo); a (2) Neuropatia desmielinizante secundária a MGUS Ig M^{5,65} com défice sensitivo e motor superior às neuropatias axonais⁶⁵ e a (3) Menor resposta terapêutica da neuropatia²¹.

Doentes com anticorpos anti-MAG positivos revelaram bom prognóstico com menor incapacidade^{1,29,46,65} e progressão⁶⁵, podendo a melhoria clínica ocorrer sem redução do título de anticorpos anti – MAG.^{5,46}

A tabela 8 resume os fatores de prognóstico da GM e da neuropatia. (*Tabela 8*)

Tabela 8: Fatores de Prognóstico da Gamapatia Monoclonal e da Neuropatia.

Fatores prognóstico de malignização/progressão 2-3,7-8,12-13,25-26,29	Espaço temporal após diagnóstico Doseamento da proteína M Cadeia pesada monoclonal: Ig M > Ig A > Ig G Alteração da razão de cadeias leves. Plasmócitos medulares: $\geq 5\%$ Imunoparésia (MM assintomático) Neuropatia paraproteinémica e sua progressão				
Fatores prognóstico da neuropatia 1-2,5,29,46,65	<table border="0"> <tr> <td data-bbox="651 808 715 949" style="background-color: #c8e6c9; border: 1px dashed black; text-align: center; vertical-align: middle;">BOM</td> <td data-bbox="730 853 1023 887">Anticorpos anti -MAG +</td> </tr> <tr> <td data-bbox="651 958 715 1173" style="background-color: #ffcdd2; border: 1px dashed black; text-align: center; vertical-align: middle;">DESFAVORÁVEL</td> <td data-bbox="730 999 1244 1144"> Idade tardia da neuropatia Desmielinização neuronal associada a Ig M Depósitos de Ig nos nervos Progressão da neuropatia </td> </tr> </table>	BOM	Anticorpos anti -MAG +	DESFAVORÁVEL	Idade tardia da neuropatia Desmielinização neuronal associada a Ig M Depósitos de Ig nos nervos Progressão da neuropatia
BOM	Anticorpos anti -MAG +				
DESFAVORÁVEL	Idade tardia da neuropatia Desmielinização neuronal associada a Ig M Depósitos de Ig nos nervos Progressão da neuropatia				
MM, Mieloma assintomático. MAG, glicoproteína associada a mielina					

B. CASUÍSTICA HOSPITALAR

1. MATERIAL E METODOLOGIA

SELEÇÃO DA AMOSTRA E ANÁLISE DE DADOS

Estudo retrospectivo constituído por 48 doentes com eletromiograma realizado entre 1 de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2012 no serviço de neurologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra – CHUC – e gamapatia monoclonal não transitória documentada no mesmo período. A análise estatística foi efetuada com o SPSS versão 19.0.

Os dados da amostra a serem analisados incluem:

- I. Caracterização da gamapatia monoclonal (GM) e do tipo de imunoglobulina (Ig) identificada, idade de diagnóstico e género.
- II. Relação entre os parâmetros biológicos, hematológicos, clínica neurológica e avaliação eletromiográfica nos doentes com gamapatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS).
- III. Etiologia (s) identificada (s) para a clínica neurológica apresentada pelos doentes com GM.

2. RESULTADOS

I. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA. ESPETRO, IMUNOLOGIA DA GAMAPATIA MONOCLONAL E PRESENÇA/AUSÊNCIA DE NEUROPATIA

A amostra é composta por 48 doentes com idade média de $64,4 \pm 12,6$ anos, sendo 28 do género masculino e 20 do género feminino. Como podemos verificar na *Tabela 9* a GM presente na amostra inclui MGUS (54,2% da amostra. Idade média de $66,9 \pm 13,1$ anos), mieloma múltiplo (35,4% da amostra, 14,2% no estadio I, 85,7% no estadio III e 5,8% com

plasmocitoma. Idade média de 59,6±11,5 anos), linfoma não Hodgkin de grandes células (4,1% da amostra com média de idades de 73±9,9 anos), macroglobulinemia de Waldenstrom (2,1% da amostra. Doente com 70 anos), Síndrome POEMS (2,1% da amostra. Doente com 50 anos) e policitemia vera (2,1% da amostra. Doente com 70 anos).

Na amostra verificou-se monoclonalidade para Ig G, Ig M, Ig A e para as cadeias leves lambda (λ) e kappa (k) de acordo com a *tabela 9*. Nos doentes com MGUS, 73,1% apresentaram Ig G monoclonal, 15,3% Ig A com apenas 7,7% com Ig M. 3,8% dos doentes apresentaram monoclonalidade apenas para a cadeia leve (λ). Nos doentes com mieloma múltiplo (MM) verificou-se que 52,9% possuíam Ig G monoclonal, 29,4% Ig A com apenas 17,6% com monoclonalidade apenas para cadeias leves kappa (k). Dos 2 doentes com linfoma não Hodgkin, 1 apresentou monoclonalidade para Ig G e outro para cadeia leve lambda (λ). O doente com macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) apresentou Ig M, kappa. O doente com diagnóstico de POEMS verificou-se possuir monoclonalidade Ig A, λ . A monoclonalidade verificou-se presente apenas na cadeia leve λ no único doente com identificação de policitemia vera (PV). Não se verificou a presença de GM Ig D ou Ig E.

Nos doentes com MGUS, 15,4% apresentou PNP, 42,3% radiculopatia (RP) cervical, lombo-sagrada ou diabética. Em 26,9% dos doentes foi diagnosticado Síndrome do Túnel Cárpico/Ulnar (STC/U). Contudo, 34,6% não apresentaram alterações ao EMG.

Nos doentes com MM, a maioria (52,9%) apresentou PNP, seguido de 35,3% com RP (metade das quais devidas ao efeito da massa tumoral). Em 29,4% foi diagnosticado STC/U.

Nos 2 casos de linfoma não Hodgkin, 50% apresentou PNP axonal sensitiva generalizada por citostáticos. Um dos doentes apresentou lesão nervosa iatrogénica do plexo braquial direito após biópsia ganglionar axilar.

O doente com MW apresentou manifestações neurológicas secundárias a poliomielite.

Ao eletromiograma (EMG), o doente com POEMS apresentou PNP sensório-motora desmielinizante assimétrica proximal e distal dos membros inferiores (MI).

Uma PNP sensitivo-motora axonal assimétrica dos MI foi diagnosticada no doente com PV e associada a terapêutica com hidroxiureia.

A *Tabela 9* resume as características da amostra estudada no que se refere à gamapatia monoclonal diagnosticada, sua frequência, idade de diagnóstico da GM, género da amostra, tipo e frequência das cadeias pesadas e/ou leves monoclonais identificadas.

Tabela 9: Caracterização da amostra. Espetro, imunologia da gamapatia monoclonal (GM) e presença/ausência de neuropatia.

Estudo retrospectivo – total amostra: 48 doentes

Média de idades \pm desvio padrão – 64,4 \pm 12,6 anos

Género M/F (número) – 28 /20

Patologia	Número (%)	Idade média \pm desvio padrão (anos)	Género (M/F)	Ig (cadeia pesada, leve)	Presença/ausência de neuropatia EMG (%)
MGUS	26/48 (54,2%)	66,9 \pm 13,1	15/11	13/26 (50%) Ig G, k 6/26 (23,1%) Ig G, λ 3/26 (11,5%) Ig A, λ 2/26 (7,7%) Ig M, λ 1/26 (3,8%) Ig A, k 1/26 (3,8%) λ	4/26 (15,4%) PNP 11/26 (42,3%) RP 7/26 (26,9%) STC/U 9/26 (34,6%) normal
MM 14,2% IA/B 85,7% IIIA/B 5,8% Plasmocitoma	17/48 (35,4%)	59,6 \pm 11,5	10/7	9/17 (52,9%) Ig G, k 5/17 (29,4%) Ig A, λ 3/17 (17,6%) k	9/17 (52,9%) PNP 6/17 (35,3%) RP 5/17 (29,4%) STC/U
Linfoma NH	2/48 (4,1%)	73 \pm 9,9	1/1	1/2 (50%) Ig G, k 50% λ	1/2 (50%) PNP 1/2 (50%) Lesão plexo
MW	1/48 (2,1%)	70	1/0	Ig M, k	1/1 (100%) Outra
POEMS	1/48 (2,1%)	50	1/0	Ig A, λ	1/1 (100%) PNP
PV	1/48 (2,1%)	70	0/1	λ	1/1 (100%) PNP

MGUS, Gamapatia monoclonal de significado indeterminado. MM, Mieloma múltiplo, Linfoma NH, Linfoma não Hodgkin. MW, Macroglobulinemia de Waldenstrom. POEMS, Polineuropatia, organomegália, endocrinopatia, proteína M, alterações cutâneas. PV, Policitemia Vera. M/F, masculino/feminino. PNP, Polineuropatia. RP, Radiculopatia. STC/U, Síndrome do túnel cárpico/ulnar.

II. DOENTES COM GAMAPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (MGUS)

O diagnóstico da gamapatia monoclonal ocorreu de forma simultânea com as manifestações neurológicas em 69,2% (18/26) dos doentes no contexto de investigação etiológica do quadro neurológico. Em 11,5% (3/26) dos doentes o diagnóstico da GM ocorreu meses/anos após o início da clínica neurológica. Em 19,2 % dos doentes (5/26) o diagnóstico da gamapatia monoclonal precedeu o início do quadro neurológico em meses/anos.

A PNP dos membros inferiores foi avaliada em 58% (15/26) dos doentes com MGUS. Contudo, apenas em 26,7% (4/15) destes foi diagnosticada PNP.

A *Tabela 10* resume as características clínicas, anticorpos detetados e EMG dos doentes com PNP.

Tabela 10: Caracterização clínica e eletromiográfica dos doentes com polineuropatia e MGUS.

Doente com PNP (Género, Idade, Ig)	Clínica neurológica de apresentação Exames laboratoriais	Anticorpo (se investigado)	Diagnóstico EMG
<p>DOENTE 1 ♂, 74 Anos MGUS, Ig M λ Diagnóstico MGUS em investigação de quadro neurológico</p>	<p>Parestesias e défice motor MI's incapacitante Parestesias MS's após 5 meses Ausência de AF de neuropatia. Ausência de hábitos alcoólicos. Sem infeção diagnosticada. Sem DM. Melhoria clínica com Rituximab e Ig EV</p>	<p>Anti-MAG</p>	<p>PNP sensório- motora adquirida, moderada, compatível com CIDP STC sensitivo-motor direito avançado STC sensitivo-motor esquerdo ligeiro. Lesão radicular LS direita L3-L4 a S1.</p>
<p>DOENTE 2 Mulher, 55 Anos MGUS Ig G, κ Diagnóstico MGUS em investigação de quadro neurológico</p>	<p>Hipoestesia L5 direita Pé pendente direito (clínica subaguda) Ataxia bilateral (mais à direita) Défice motor subagudo do MS direito Défice global da sensibilidade vibratória Ausência generalizada de reflexos</p>	<p>Anti- neurais: negativos Ig M (no LCR) <i>Borrelia Burgdorferi</i> Diagnóstico de Doença de Lyme</p>	<p>PNP axonal sensitiva MI's (normal no MS) RP Lombo-sagrada unilateral moderada</p>
<p>DOENTE 3 ♂ 80 Anos MGUS Ig G, λ Diagnóstico MGUS sucede quadro neurológico</p>	<p>Ataxia da marcha, sem ataxia cinética, sinal de Romberg negativo Défice sensibilidade vibratória MI Alcoolismo crónico (<i>não quantificado</i>) <i>Doseamento vitamínico não quantificado</i></p>	<p>Anti gangliosídeo Ig M Anti Hu, Ri e Yo duvidosos</p>	<p>PNP axonal sensitiva MI's</p>
<p>DOENTE 4 ♂ 72 Anos MGUS Ig G, κ Diagnóstico MGUS em investigação de quadro neurológico</p>	<p>Parestesias MI's, tetraparésia aguda e algia dos MS</p>	<p>NA</p>	<p>PNP axonal de Guillian Barré (AMAN) RP cervical (C7) moderada</p>

Ig, Imunoglobulina. PNP, Polineuropatia. EMG, Eletromiograma. MI, Membros inferiores. MS, Membros superiores. NA, Não avaliado. DM, Diabetes Mellitus. AF, Antecedentes Familiares. LCR, Líquido cefaloraquidiano. **AMAN**, *Acute Motor Axonal Neuropathy* (Neuropatia Axonal Motora Aguda). EV, endovenosa

Não se verificou associação estatisticamente significativa (*P-value* inferior a 0,05) entre o diagnóstico de PNP e as variáveis sexo, idade, tipo de Ig ou clínica neurológica de apresentação nos doentes com MGUS. Contudo, verificou-se apenas associação positiva entre o sexo feminino e a presença de clínica sensitiva bilateral dos MS, bem como com o diagnóstico de STC. A *Tabela 11* resume a análise estatística das variáveis propostas nos 26 doentes com MGUS.

Tabela 11: Correlação de variáveis com a presença de polineuropatia associada a MGUS – gamapatia monoclonal de significado indeterminado.

Estudo retrospectivo MGUS – amostra 26 doentes	
Média de idades \pm desvio padrão - 66,9 \pm 13,1 anos	
Género M/F (número) - 15/11	
Variável em análise	(<i>P-value</i>)
Sexo	0,597
Idade	0,696
Ig A, Ig G, Ig M	0,512---0,837---0,469
Clínica	SeSU1 – 0,512
	Se SU 2 – 0,597
	SeI1 –0,837SeI2 – 0,733
	MoSU1– 0,469
	MoSU2 – 0,101
	MoI1 – 0,837
	MoI2 – 0,262
	Ataxia – 0,262
	Dor – 0,393
	Sensitiva – 0,852
Motora – 0,837	
Aguda/subaguda – 0,480	
Progressiva – 0,480	
Correlação sexo-clínica	Sexo feminino-SeSU2 <i>P value</i> – 0,032
	<i>Pearson Chi-Square</i> 4,588
Correlação sexo - STC	Sexo feminino <i>P value</i> – 0,007
	<i>Pearson Chi-Square</i> 7,394
MGUS, Gamapatia monoclonal de significado indeterminado. M/F, masculino/feminino. Se, sensitivo. Mo, motor. SU, membro Superior. I, inferior. 1/2, unilateralidade/bilateralidade.	

III. ETIOLOGIA (S) IDENTIFICADA (S) PARA A CLÍNICA NEUROLÓGICA APRESENTADA PELOS DOENTES COM GM

A possível atribuição causal entre GM e PNP foi estabelecida em 4,2% (2/48) da totalidade dos doentes (1 doente com MGUS e positividade para anti-MAG e outro com POEMS). O doente com POEMS apresentou PNP desmielinizante sensório- motora, assimétrica proximal e distal. Em 23% dos doentes foi estabelecida relação causal da PNP com a iatrogenia medicamentosa inerente aos citostáticos: (1) 18,8% em doentes com MM; (2) 2,1% em doentes com doença linfoproliferativa – PNP axonal sensitiva generalizada e (3) os restantes 2,1% atribuídos a terapêutica da PV com hidroxiureia - PNP axonal sensório- motora assimétrica dos MI.

A compressão do nervo mediano e/ou ulnar uni ou bilateral em grau moderado-grave ocorreu em 25% dos doentes. Refiram-se 2 situações particulares do diagnóstico de STC: (1) Identificação de substância amilóide na biópsia nervosa de um doente com mieloma múltiplo avançado e (2) Hipotireoidismo de longa data numa doente com MGUS diagnosticado posteriormente à clínica neurológica.

O diagnóstico de radiculopatia cervical, lombo-sagrada ou diabética não associada a massa tumoral foi estabelecido em 13 (27,1%) doentes (destes 3 doentes com mieloma múltiplo e 10 doentes com MGUS, 1 dos quais com RP diabética).

A lesão nervosa provocada por massa tumoral foi responsável por 6,3% (3/48) das manifestações neurológicas em doentes com GM, sendo que a totalidade destes 3 casos se verificou em doentes com MM avançado. Nos doentes com doença linfoproliferativa, as manifestações neurológicas resultaram da (1) Lesão do plexo braquial após biópsia de conglomerado adenopático axilar e da (2) Terapêutica citostática.

Outros diagnósticos foram identificados na amostra de doentes com GM: (1) Sequelas de poliomielite no doente com MW, (2) Parkinsonismo bradicinético rígido em 2,1% (1/26),

(3) Polirradiculoencefalomiopatia em 1 doentes e (4) Sequelas de acidente vascular cerebral (AVC) em 4,2% (2/26), com causalidade com a GM não estabelecida. Cerca de 10,4% (5/26) das manifestações nos doentes com MGUS permaneceram sem causa identificável.

A síndrome de Guillian Barré, alcoolismo crónico e doença de Lyme foram registados como possíveis etiologias de PNP em 6,3% dos doentes (3/48). A *Figura 2* resume a (s) etiologia (s) para a clínica neurológica manifestada pelos doentes de acordo com a GM diagnosticada.

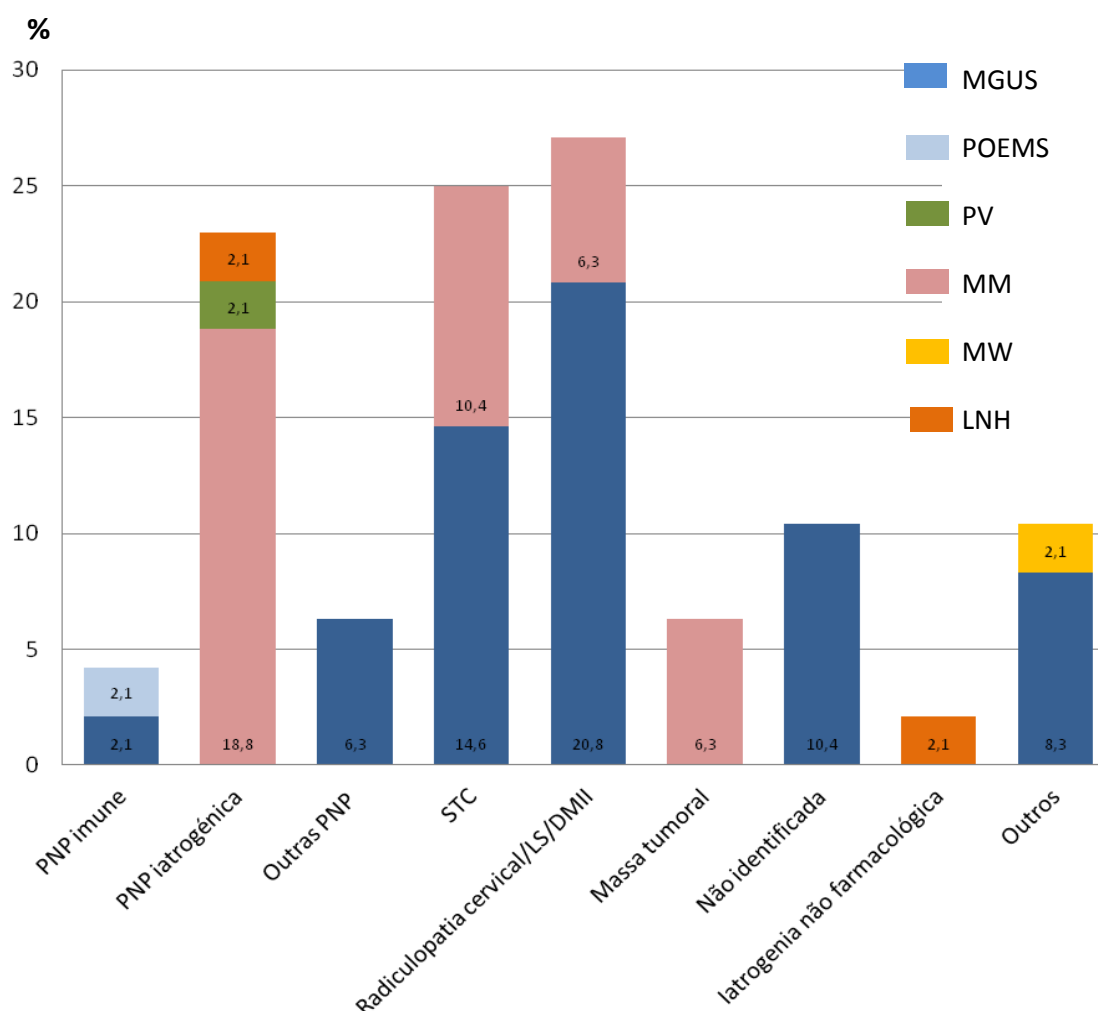


Figura 2: Etiologia das manifestações neurológicas e comorbilidades manifestadas pelos doentes com gamapatia monoclonal. Os resultados são apresentados em valor percentual (%) para a totalidade da amostra (48 doentes). MGUS, Gamapatia monoclonal de significado indeterminado. MM, Mieloma múltiplo. POEMS, Síndrome polineuropatia, organomegália, endocrinopatia, proteína M, alterações cutâneas. PV, Policitémia vera. LNH, Linfoma não Hodgkin. MW, Macroglobulinemia de Waldenstrom. STC, Síndrome do túnel cárpico/ulnar. LS, lombo-sagrada. DMII, 59

3. DISCUSSÃO DE RESULTADOS

A casuística hospitalar realizada evidenciou que os 48 doentes seguidos no CHUC por um período de 5 anos (entre 2008 e 2012) tinham uma média de idades de $64,4 \pm 12,6$ anos e eram maioritariamente do género masculino (58,3%) o que se verifica em conformidade com a maior prevalência de GM no sexo masculino e com a idade avançada referidas na literatura⁹. Os doentes com mieloma múltiplo representaram 35,4% da totalidade dos doentes avaliados. Destes, 18,8% apresentaram PNP axonal compatível com a terapêutica citostática. Estes dados vão ao encontro dos estudos que referem o MM como a GM maligna mais comum e do estabelecimento da iatrogenia farmacológica como a principal causa de neuropatia clínica em doentes com MM⁵⁷. Nesta amostra, os doentes com MM apresentam média de idades de diagnóstico de $59,6 \pm 11,5$ anos (com maior incidência aos 50-70 anos segundo a literatura¹⁸), maioritariamente Ig G (em 52,9% dos doentes com MM) e em estadio avançado (em 85,7%), dados em concordância com os publicados^{12-13,18-19}. Em menor percentagem foram avaliados doentes com outra GM como linfoma, MW, POEMS ou PV.

A MGUS constituiu a principal GM avaliada (54,2% dos casos) com média de idades de $66,9 \pm 13,1$ anos, maioritariamente Ig G (73,1%, 19/26 doentes) e com cadeias leves kappa (50%, 13/26 doentes), o que se coaduna com os dados publicados que referem a monoclonalidade Ig G como a mais prevalente^{3-4,25}. O diagnóstico da MGUS ocorreu de forma simultânea com as manifestações neurológicas em 69,2% (18/26) dos doentes no contexto de investigação etiológica do quadro clínico, corroborando o (1) Diagnóstico incidental de GM assintomática e possivelmente não associada ao quadro clínico, (2) A prevalência aumentada de GM com a idade (a amostra verificou-se ser constituída por uma população idosa) e (3) A ausência de diagnóstico de MGUS em cerca de 2/3 dos casos, estimando-se estarem diagnosticados apenas 1/3 dos MGUS.^{9,12-14} Em menor percentagem

(11,5% dos doentes com MGUS), a clínica neurológica precedeu o diagnóstico da GM em meses/anos devido a (1) Existência de outras entidades com repercussão neurológica – hipotireoidismo, alcoolismo, (2) Ausência de diagnóstico da GM perante o quadro clínico neurológico inicial, (3) Diagnóstico posterior da GM decorrente de investigação de outros quadros clínicos não neurológicos.

Em 19,2% dos MGUS o diagnóstico da GM precedeu o início do quadro neurológico e não se relacionou com a presença de sintomatologia neurológica.

Dos doentes sujeitos a avaliação de PNP nos MI (58% dos doentes com MGUS), apenas 26,7% apresentou PNP ao EMG cuja associação a GM é discutível:

(DOENTE 1) Segundo critérios definidos pela *EFNS/PNS 2010*⁴⁴ e publicados por *NOTERMANS, N.C. et al, 2000*, a relação causal entre a neuropatia e MGUS é apoiada por:

(1) Presença de Ig M , (2) Positividade para anti-MAG, (3) Idade superior a 30 anos, (4) Ausência de história familiar de neuropatia, (5) Polineuropatia compatível com CIDP ao EMG, (6) Clinicamente manifestada por défice sensitivo, simétrico e distal, (7) Melhoria clínica após terapêutica com rituximab e Ig EV. Não foi realizada biópsia nervosa.

(DOENTE 2) De acordo com *guidelines* publicadas pela EFNS para a neuroborreliose provocada por doença de Lyme⁶⁶ a associação é estabelecida na presença de (1) Manifestações neurológicas, (2) Presença de pleocitose no LCR, (3) Positividade para anticorpos anti *Borrelia* produzidos a nível tecal (neste caso Ig M, fase aguda), critérios cumpridos pela doente que se encontra no estadio *II* (sintomatologia com menos de 6 meses).

Contudo, a causalidade com a PNP não é favorecida por (1) a PNP ocorrer numa fase crónica da doença, (2) A manifestação clínica mais comum é a radiculopatia dolorosa e a parésia (mais comum a do nervo facial), (3) Cerca de 2% da população tem neuropatia periférica, valor estimado de 8% se com mais de 55 anos⁶⁷ e a (4) RP constitui uma alteração de elevada frequência na população geral⁶⁸.

(DOENTE 3) O género masculino, os hábitos alcoólicos crónicos, a idade avançada de diagnóstico da GM, a monoclonalidade Ig G, a ataxia não sensitiva da marcha como manifestação clínica dominante e a PNP axonal sensorial favorecem um codiagnóstico de GM e neuropatia sem causalidade estabelecida. Este fato é apoiado pelo conhecimento da maior prevalência de GM no sexo masculino, na idade avançada (prevalência superior a 5%), e da menor frequência ou clarificação da associação GM Ig G-neuropatia.^{28,32,35} O anticorpo anti gangliosídeo Ig M é positivo, no entanto, segundo a literatura, é detetado em 11-15% dos doentes com neuropatia com eventual prevalência aumentada com a idade, sem relação causal completamente estabelecida e clínica sensório-motora ou motora^{3,33}. O anticorpo anti-Hu associa-se a síndrome para neoplásico⁶⁷.

(DOENTE 4) Doente do género masculino, idoso, com monoclonalidade Ig G, com PNP axonal, não sendo, portanto, favorecida a associação clínica com a GM diagnosticada pelos fatos referidos para o DOENTE 3. Não foi realizada biópsia nervosa, nem efetuada pesquisa de anticorpos A algia dos MS é justificada pela RP cervical C7 diagnosticada. O exame EMG revelou PNP axonal compatível com a forma AMAN do Guillian Barré.

Não se verificou associação estatística significativa entre o diagnóstico de PNP e as variáveis género, idade, tipo de Ig ou clínica neurológica de apresentação. Contudo, verificou-se associação entre o sexo feminino, a clínica sensitiva bilateral dos membros superiores e o diagnóstico de STC/U. Estes dados têm como possíveis justificações (1) Apresentação do STC com manifestações sensitivas, clínica inicial mais comum na PNP, (2) Frequência populacional e etiologia ocupacional⁶⁹ da STC/U, (3) Predominância feminina de 86,3%, na faixa etária dos 45-55 anos em estudo hospitalar⁶⁹, (4) Número da amostra e presença de comorbilidades várias.

A *Figura 2* resume a (s) etiologia (s) das manifestações neurológicas e comorbilidades neurológicas apresentadas pelos doentes com diagnóstico de GM. Verifica-se que a

radiculopatia (registada em 27,1% da totalidade dos doentes) foi a principal causa de manifestações neurológicas ou alteração diagnosticada. Estes dados registam-se numa faixa etária idosa e a radiculopatia, segundo literatura, constitui parte do diagnóstico diferencial com polineuropatia.⁶⁸

A STC constituiu a segunda etiologia mais frequentemente identificada (25%) apoiada pela semelhança de manifestações sensitivas com a PNP dos MS⁶⁹ e pela epidemiologia desta alteração já discutida.

A PNP iatrogénica (em 23% da amostra) resultou da terapêutica citostática, maioritariamente em doentes com MM. A PNP axonal sensitiva é referida como causa major de PNP em doentes com MM em várias publicações.^{3,57-59}

Contudo, em 10,4% dos casos não foi identificada relação causal para o quadro clínico, fato este possivelmente devido à não avaliação de outras alterações metabólicas, neurotóxicos (antibióticos, antivirais⁶⁷) ou eventual patologia vascular⁷⁰. Em 10-20%³¹ dos doentes com CIDP são identificadas comorbilidades.

Outros diagnósticos foram identificados na amostra de doentes com GM: (1) Sequelas de poliomielite no doente com MW, (2) Parkinsonismo bradicinético rígido em 2,1% (1/26), (3) Polirradiculoencefalomiopatia em 1 doentes e (4) Sequelas de acidente vascular cerebral (AVC) em 4,2% (2/26), com causalidade com a GM não estabelecida e, portanto, revelando o diagnóstico ocasional de GM.

Face à elevada prevalência de gamapatia monoclonal na faixa etária estudada, bem como à reduzida amostragem, apenas em 2 casos foi estabelecida a relação causal imune: Um (1/48) doente com MGUS Ig M anti-MAG positivo e num doente com POEMS e PNP sensorio-motora desmielinizante assimétrica proximal e distal dos MI's compatível com CIDP, alteração compatível com a descrita na literatura.⁴³

CONCLUSÕES

A gamapatia monoclonal benigna é (1) Assintomática, (2) A sua prevalência aumenta com a idade, (3) Depende da exposição ambiental e apresenta (4) Variabilidade racial e de género (mais frequente nos homens e na raça negra) com provável (5) Influência genética, pelo que é diagnosticada ocasionalmente em laboratório ou na investigação de quadro clínico associado. Acresce a associação frequente de (6) Comorbilidades sistémicas, a (7) Multiplicidade de etiologias da neuropatia periférica e as (8) Novas estratégias terapêuticas neurotóxicas que obrigam ao estabelecimento de diagnósticos diferenciais para o quadro neurológico.

O estabelecimento da patogenia das Ig é transversal a diversos estudos de associação de GM e neuropatia (em animais e humanos). O anticorpo mais fortemente relacionável com a neuropatia é o anti-MAG, presente em 50 a 75% das neuropatias por Ig M, num quadro neurológico e eletrofisiológico homogéneo e com valor prognóstico positivo. Em contrapartida, paraproteinémias por Ig G, Ig A ou Ig M não anti-MAG, apesar de poderem manifestar-se clinicamente da mesma forma, possuem um quadro clínico heterogéneo sem antígenos específicos identificados, sendo sugerido (1) Subdiagnóstico de anticorpos, (2) Diagnóstico incidental da GM, (3) Patogenia imune não esclarecida, (4) Possibilidade de ativação não específica do sistema imune com lesão neural, (5) Ativação secundária do sistema imune face a deposição de imunoglobulinas ou (6) Sinergismo de mecanismos patogénicos. Apesar da presença de vários anticorpos não anti-MAG ser reportados, estes não são específicos e, portanto, não possuem implicação terapêutica ou prognóstica definida atualmente.

A abordagem terapêutica tem sido alvo de investigação. Com tudo, apesar dos estudos efetuados, estes (1) Não são controlados e randomizados na sua maioria, (2) Não evidenciam

eficácia terapêutica significativa em relação ao placebo ou (3) A eficácia é reduzida, fatos acrescidos aos (4) Efeitos adversos, mortais ou não. Portanto, a indicação terapêutica mantém-se consensual apenas perante progressão da neuropatia ou manifesta incapacidade funcional.

O nosso estudo revelou que o aumento de prevalência com a idade acrescida à presença de comorbilidades inerentes a uma população envelhecida dificulta o estabelecimento de causalidade entre a GM e a neuropatia imune, particularmente perante MGUS cujo diagnóstico é estabelecido na sua maioria (69,2%) no decorrer de investigação do quadro neurológico. Além disso, 35,4% dos doentes com GM possuem avaliação no contexto de MM, a maioria com neurotoxicidade associada ao tratamento.

LIMITAÇÕES---Estudo retrospectivo com amostra hospitalar, reduzida e limitada a um período temporal de 5 anos, sem investigação sistemática das alterações metabólicas ou infecciosas relacionáveis com neuropatia na totalidade dos doentes, sem realização de EMG na totalidade dos doentes por falta de acesso ou falecimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) ROJAS-GARCIA, R.; GALLARDO, E. ILLA, I. (2013) **Paraproteinemic neuropathies. Review.** *Presse Medicine* 42. Pp 225-234.
- (2)VALLAT, J.M.; MAGY, L.; RICHARD, L.; STURTZ, F.; COURATIER, P. (2008) **Contribution of electron microscopy to the study of neuropathies associated with an Ig G monoclonal paraproteinemia. Review.** *Micron* 39. Pp 61-70.
- (3)ZIVKOVIC, S.A.; LACOMIS, D.; LENTZSCH, S. (2009) **Paraproteinemic neuropathy. Review.** *Leukemia e Lymphoma* 50. Pp 1422-1433.
- (4)RAMCHANDREN, S. (2012) **An Update on Monoclonal Gammopathy and Neuropathy.** *Current Neurology Neurosciences* 12. Pp 102-110.
- (5)ELLIE, E.; VITAL, A.; STECK, A.; BOIRON, J-M.; VITAL, C.; JULIEN, J. (1996) **Neuropathy associated with "benign" anti-myelin-associated glycoprotein Ig M gammopathy: clinical, immunological, neurophysiological pathological findings and response to treatment in 33 cases.** *Journal Neurology* 243. Pp 34-43.
- (6) RAJABALLY, Y. (2011) **Neuropathy and paraproteins: review of a complex association. Review.** *European Journal of Neurology* 18. Pp 1291-1298.
- (7)GREENBERG, A.J.; VACHON, C.M.; RAJKUMAR, S.V. (2012) **Disparities in the prevalence, pathogenesis and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma between blacks and whites.** *Leukemia* 26. Pp 609-614.
- (8) KYLE, R. A.; BUARDI, F., e RAJKUMAR, S. V. E. (2011) **Management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM).** *Oncology (Williston Park)* 25. Pp 578-586.
- (9)THERMEAUX, T. M.; KYLE, R. A.; MELTON, L. J. III; LARSON, D. R.; BENSON, J. T. et al. (2012) **Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of**

duration before first clinical recognition. Mayo Foundation for Medical Education and Research 87. Pp 1071-1079.

(10)WADHERA, R. K.; RAJKUMAR, S. V. (2010) **Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a systematic review.** *Review.* Mayo Clin Proc 85. Pp 933-942.

(11)MASTER, M. L. e LANDGREN, O. (2010) **Prevalence, clinical aspects, and natural history of Ig M MGUS.** *Review.* Cytometry Part B 788. Pp S91-S97.

(12)BIANCHI, G. e GHOBRIAL, I. M. (2012) **Does My Patient with a Serum Monoclonal Spike have Multiple Myeloma?** *Hematol Oncol Clin North Am.* 26. Pp 383-393.

(13)AGARWAL, A. e GHOBRIAL, I. (2013) **Monoclonal gammopathy of undetermined significance and Smoldering Multiple Myeloma: A review of the current understanding of epidemiology, biology, risk stratification and management of myeloma precursor disease.** *Clinical Cancer Res.* 19. Pp 985-994.

(14)WATANABOONYONGCHAROEN, P.; NAKORN, T. N.; ROJNUCKARIN, P.; LAWASUT, P.; INTRAGUMTORNCHAI, T. (2012) **Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in Thailand.** *Journal Hematology* 95. Pp 176-181.

(15)KAWAGASHIRA, Y.; KONDO, N.; ATSUTA, N.; IJIMA, M.; KOIKE, H.; KATSUNO, M. et al. (2010) **Ig M MGUS Anti MAG Neuropathy with predominant muscle weakness and extensive muscle atrophy.** *Muscle and Nerve* 42. Pp 433-435.

(16)KAWAGASHIRA, Y.; KOIKE, H.; TOMITA, M.; MOROZUMI, S.; IJIMA, M.; NAKAMURA, T. et al. (2010) **Morphological progression of myelin Abnormalities in IgM- monoclonal gammopathy of undetermined significance anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy.** *Journal Neuropathology Exp Neurology* 69. Pp 1143-1157.

(17) SIMMONS, Z.; BROMBERG, M. B.; FELDMAN, E. L.; BLAIVAS, M. (1993) **Polyneuropathy associated with IgA monoclonal gammopathy of undetermined significance.** *Muscle and Nerve* 16. Pp 77-83.

(18)*International Myeloma Working Group (IMWG).* *International Myeloma Foundation* 2012, acedido pela última vez a 20 de Março de 2014.

- (19) HUNGRIA, V. T. M.; CRUSOE, E. Q.; QUERO, A. A.; SAMPAIO, M.; MAIOLINO, A. (2013) **Diretriz de Mieloma Múltiplo: Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular.** Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira – 2012. Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia 35.
- (20) NOBILE-ORAZIO, E. (2004) **IgM paraproteinaemic neuropathies.** Current Opinion in Neurology 17. Pp 599-605.
- (21) COCITO, D.; DURELLI, L.; ISOCARDO, G. (2003) **Different clinical, electrophysiological and immunological features of CIDP associated with paraproteinaemia.** Acta Neurology Scand 198. Pp 274-280.
- (22) VOS, J. M. I.; MINNEMA, M. C.; WIJERMANS, P. W.; CROOCKEWIT, S.; CHAMULEAU, M. E. D.; PALS, S. T. et al. (2013) **Guideline for diagnosis and treatment of Waldenstrom's macroglobulinaemia. Review.** The Journal of Medicine 71. Pp 54-62.
- (23) SAJID, R.; SIDDIQUI, S. H.; SHAIKH, U.; ADIL, S. (2010) **Clinicopathologic spectrum of Waldenström's macroglobulinemia: A single center experience.** Indian Journal of Pathology and Microbiology 53. Pp 490-493.
- (24) DISPENZIERI, A. (2005) **Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders.** Best Practice & Research Clinical Haematology 18. Pp 673-688.
- (25) RAMCHANDREN, S. e LEWIS, R.A. (2009) **Monoclonal gammopathy and neuropathy. Review.** Current Opinion in Neurology 22. Pp 480-485.
- (26) FILOSTO, M.; COTELLI, M.; TODESCHINI, A.; BROGLIO, L.; VIELMI, V.; RINALDI, F et al. (2012) **Clinical spectrum and evolution of monoclonal gammopathy-associated neuropathy. An Observational Study.** The Neurologist 18 Pp 378-384.
- (27) BIDA, J. P.; KYLE, R. A.; THERNEAUS, T. M.; MELTON, L. J. III; PLEVAK, M. F.; LARSON, D. R.; et al. (2009) **Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: A population-based study of 17398 patients.** Mayo Clin Proc 84. Pp 685-693.

- (28)MAGY, L.; CHASSANDE, B.; MAISONOBE, T.; BOUCHE, P.; VALLAT, J.M.; LÉGER, J.M. (2002) **Polyneuropathy associated with IgG/IgA monoclonal gammopathy: a clinical and electrophysiological study of 15 cases.** European Journal of Neurology 10. Pp 677-685.
- (29) NOBILE-ORAZIO, E.; MEUCCI, N.; BALDINI, L.; DI TROITA, A.; SCARLATO, G. (2000) **Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG Ig M-proteins and its relationship to immune therapies.** Brain 123 Pp 710-717.
- (30)VITAL, A.; NEDELEC-CICERI, C.; VITAL, C. (2008) **Presence of crystalline inclusions in the peripheral nerve of a patient with Ig A lambda monoclonal gammopathy of the undetermined significance.** Neuropathology 28. Pp 526-531.
- (31)JANN S.; BERETTA S., MD; BRAMERIO M. A. (2005) **Different types of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy have a different clinical course and response to treatment.** Muscle and Nerve 32. Pp 351-356.
- (32)LUNN, MPT; NOBILE-ORAZIO, E. (2012) **Immunotherapy for Ig M anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. Review.** The Cochrane Collaboration.
- (33)S. Matà; W. Borsini; S. Ambrosini; L. Toscani; A. Barilaro; S. Piacebtini et al. **Ig M monoclonal gammopathy-associated neuropathies with different Ig M specificity.** European Journal of Neurology 18 (2011). Pp 1067-1073.
- (34)LEVIN, T.; PESTRONK, A.; FLORENCE, J.; AL-LOZI, M. T.; LOPATE, G.; MILLER, T. et al. (2006) **Peripheral neuropathies in Waldenstrom's Macroglobulinaemia.** Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry 77. Pp 224-228.
- (35)TROIA, A.; CARPO, M.; MEUCCI, N.; PELLEGRINO, C.; ALLARIA, S.; GEMIGNAMI, F. et al. (1999) **Clinical features and anti-neural reactivity in neuropathy associated with Ig G monoclonal gammopathy of undetermined significance.** Journal of Neurological Sciences 164. Pp 64-71.

- (36)MEHNDIRATTA, M. M.; SEM, K.; TATKE, M. e BAJAJ, B. K. (2004) **Ig A monoclonal gamopathy of undetermined significance with peripheral neuropathy.** Journal of the Neurological Sciences 221. Pp 99-104.
- (37)TOEPFER, M.; SCHROEDER, M.; MULLE-FELBER, W.; LOCHMULLER, H.; SITTER, T.; PONGRATZ, D. et al. (2000) **Successful management of polyneuropathy associated with Ig M gammopathy of undetermined significance with antibody-based immunoabsorption.** Clinical Nephrology 53. Pp 404-407.
- (38)MOORHOUSE, D. F.; FOX, R. I. e POWELL, H. C. (1992) **Immunotacoid-like endoneurial deposits in patient with monoclonal gammopathy of undetermined significance and neuropathy.** Acta Neuropathologica 84. Pp 484-494.
- (39)NOBILE-ORAZIO, E; CARPO, M. (2001) **Neuropathy and monoclonal gammopathy.** *Review.* Current Opinion in Neurology 14. Pp 615-620.
- (40)LAWLOR, M. W.; RICHARDS, M. P.; FISCHER, M. A. e STUBBS, E. B. (2001) **Sensory nerve conduction deficit in experimental monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) neuropathy.** Muscle and Nerve 24. Pp 809-816.
- (41)STUBBS JR, E. B.; LAWLOR, M. W.; RICHARDS, M. P.; SIDDIQUI, K.; FISHER, M. A.; BHOOPALAM, N. et al. (2003) **Anti-neurofilament antibodies in neuropathy with monoclonal gammopathy of undetermined significance produce experimental motor nerve conduction block.** Acta Neuropathology 105. Pp 109-116.
- (42)LAWLOR, M. W.; RICHARDS, M. P.; VRIES, G. H.; FISCHER, M. A. e STUBBS, E. B. (2002) **Antibodies to L-periaxin in sera of patients with peripheral neuropathy produce experimental sensory nerve conduction block.** Journal of Neurochemistry 83. Pp 592-600.
- (43)KLEIN, C. J.; MOON, J-S.; MAUERMANN, M. L.; ZELDENRUST, S. R.; WU, Y. et al. (2011) **The Neuropathies of Waldenström's Macroglobulinemia (WM) and IgM-MGUS.** Le Journal Canadien des Sciences Neurologiques 38. Pp 289-295.

- (44) Joint Task Force of the EFNS and the PNS (2010) **European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline * on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies**. *Review*. Journal of the Peripheral Nervous System 15. Pp 185-195.
- (45)NICOLAS, G.; MAISONOBE, T.; FORESTIER, N. L.; LÉGER, J-M; BOUCHE, P. (2002) **Proposed revised electrophysiological criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy**. Muscle and Nerve 25. Pp 26-30.
- (46)NOBILE-ORAZIO, E.; (2010) **Update on neuropathies associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (2008-2010)**. Journal of Peripheral Nervous System 15. Pp 302-306.
- (47)VITAL, A. (2001) **Paraproteinemic Neuropathies**. *Review*. Brain Pathology 11. Pp 399-407.
- (48)KUIJF, M. L.; EURELING, M.; TIO-GILLEN, A. P.; VAN DOORN, P. A; VAN DEN BERG, L. H.; HOOIJKAAS, H. et al. (2009) **Detection of anti-MAG antibodies in polyneuropathy associated with Ig M monoclonal gammopathy**. Neurology 73. Pp 688-695.
- (49)MERKIES, I.S.J. e FABER, C.G. (2012) **Fatigue in immune-mediated neuropathies**. Neuromuscular Disorders 22. Pp S203-S207.
- (50) AHLKOG, M.C.; KUMAR, N.; MAUERMANN, M.L.; KLEIN, C.J. (2012) **Ig M monoclonal gammopathy neuropathy and tremor: a first epidemiologic case control study**. Parkinsonism Related Disorders 18. Pp 748-752.
- (51)AMMENDOLA, A.; SAMPAOLO, S.; MIGILIARESI, S. et al. (2007) **Autonomic neuropathy in mixed crioglobulinemia**. Journal Neurology 254. Pp 215-219.
- (52) DELMONT, E.; JEANDEL, P.Y.; HUBERT, A. M.; MARCQ, L.; BOUCRAUT, J; DESNUELLE, C. (2010) **Successful treatment with rituximab of one patient with CANOMAD neuropathy**. Journal Neurology 257. Pp 655-657.
- (53)WADWEKAR, V.; KALITA, J.; MISRA, U. (2011) **Does the chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy due to secondary cause differ from primary?** Neurology India 59 Pp 664-668.

- (54) WILSON, J.; CHAWLA, J. e FISHER, M. (2005) Sensitivity and specificity of electrodiagnostic criteria for CIDP using ROC curves: comparison to patients with diabetic and MGUS associated neuropathies. *Journal of the Neurological Sciences* 231. Pp 19-28.
- (55) MUIGETTI, M.; FRISULLO, G.; LAURENTI, L.; CONTE, A.; MADIA, F.; PROFICE, P. et al. (2010) **Light chain deposition in peripheral nerve as a cause of mononeuritis multiplex in Waldenstrom's macroglobulinaemia.** *Journal of the Neurological Sciences* 291. Pp 89-91.
- (56) BULISANI, A.; BUENO, L.; SILVA, M.; GIORDANI, E.; GUIMARAES, H; LOPES, R. et al. (2008) **Síndrome POEMS (Polineuropatia, Organomegalia, Endocrinopatia Proteína M e Alterações da Pele).** *Relato de Caso.* *Revista Brasileira de Clínica Médica* 6. Pp 202-204.
- (57) MOHTY, B.; EL-CHEIKH, J.; YAKOUB-AGHA, I.; MOREAU, P.; HAROUSSEAU, J-L. et al. (2010) **Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations.** *Haematologica* 95. Pp 311-319.
- (58) CORTHALS, S. L.; KUIPER, R.; JOHNSON, D.C.; SONNEVELD, P.; HAJEK, R.; VAN DER HOLT, B. et al. (2011). **Genetic factors underlying the risk of bortezomib induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients.** *Haematologica* 96 Pp 1728-1732.
- (59) SONNEVELD, P. e JONGEN, J.L.M. (2010) **Dealing with neuropathy in plasma-cell dyscrasias.** *Hematology.* Pp 423-430.
- (60) SILBERMAN, J. (2008) **Review of peripheral neuropathy in plasma cell disorders.** *Hematological Oncology* 26. Pp 55-65.
- (61) LEHMANN, H. C.; ZU HORSTE, G. M.; KIESEIER, B.C.; HARTUNG, H-P. (2009) **Pathogenesis and treatment of immune-mediated neuropathies.** Review. *Therapeutic advances in Neurological Disorders* 2. Pp 261-281.
- (62) GORSON, K. C.; ROPPER, A. H.; WEINBERG, D. H.; WEINSTEIN, R. (2002) **Efficacy of intravenous immunoglobulin in patients with Ig G monoclonal gammopathy and polyneuropathy.** *Arch Neurol* 59. Pp 766-772.

- (63)LEE, Y. C.; CAME, N.; SCHWARER, A. e DAY, B. (2002) **Autologous peripheral blood stem cell transplantation for peripheral neuropathy secondary to monoclonal gammopathy of unknown significance.** Bone Marrow Transplantation 30. Pp 53-56.
- (64)NIERMEIJER, J. M. F.; EURELINGS, M.;VAN DER LINDEN, M. W.; LOKHORST, H. M.; FRANSSEN, H.; FISCHER, K. et al. (2007) **Intermittent cyclophosphamide with prednisone versus placebo for polyneuropathy with Ig M monoclonal gammopathy.** Neurology 69. Pp 50-59.
- (65)NIERMEIJER, J. M. F.; FISCHER, K.; EURELINGS, M.; FRANSSEN, H.; WOKKE, J. H. J. e NOTERMANS, N. C. (2010) **Prognosis of polyneuropathy due to Ig M monoclonal gammopathy.** Neurology 74. Pp 406-412.
- (66)MYGLAND, U.; LJOSTAD, V.; FINGERLE, T.; RUPPRECHT, E. SCHMUTZWARD e I. STEINER. (2010). **EFNS Guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis.** European Journal of Neurology 17. Pp 8-16.
- (67)KRAYCHETE, D.C; SAKATA, R.K. (2001) **Neuropatias Periféricas Dolorosas. Review.** Revista Brasileira Anestesiologia 61. Pp 641-658.
- (68)BALBINOT, L.F; GARBINO, J.A; RIBERTO, M. (2010) **Electromyography in the evaluation of cervical and lumbosacral radiculopathy. Review. Acta FISIATRIA 17. Pp 188-192**
- (69) MALIBARY, HM, AL-NAJJAR A.T., MOHAMMED, Y. D, ALMARZOUKI, A.H.A, RADHWI OO, RIDHA ALFARES Z. (2013) **Clinical profile of carpal tunnel syndrome in a teaching hospital.** Park J MEd Sci 19. Pp 119-121.
- (70)SILVA, S; SANTOS, L; VASCONCELOS, L; VALENTIM, H; MEDEIROS, D.; CASTRO, J et al. **Insuficiência venosa do membros inferiores na gravidez.** Arquivo da MAC. Pp 63-66.
- (71) COMI, G.; ROVERI, L.; SWAN, A.; WILLISON, H.; BOJAR, M.; ILLA, I. et al. (2002) **A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in Ig M paraprotein associated demyelinating neuropathy.** Journal Neurology 249. Pp 1370-1377.
- (72)RUIZ-ARGUELLES, G. J.; RUIZ-DELGADO, G. J. (2012) **On the prevalence and genetic predisposition of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS).** Journal Hematology 96. Pp 144-145.

(73) ILYAS, A.A.; QUARLES, R.H.; DALAKAS, M. C.; BRADY, R. O. (1985) **Polyneuropathy with monoclonal gammopathy: glycolipids are frequently antigens for IgM paraproteins.** Proc Natl Academia Science 82. Pp 6697-6700.

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Ana Bela Sarmiento e Dr^a Anabela Matos pela dedicação e empenho na realização deste trabalho.

Ao Dr. Luciano Vieira, interno da especialidade de neurologia, e às Dr^a Marta Isabel e Dr^a Rita Silva, alunas internas da especialidade de hematologia, pela disponibilidade no acesso e esclarecimento dos dados clínicos.