

Mestrado Integrado em Medicina

Neuropatia Periférica sintomática associada a Gamapatia Monoclonal: diagnóstico, abordagem de tratamento e prognóstico

Belmiro José Roriz Sá Correia

M

2022



Neuropatia Periférica sintomática associada a Gamapatia Monoclonal: diagnóstico, abordagem de tratamento e prognóstico

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Belmiro José Roriz Sá Correia

Aluno do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) - Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: belmirorcorreia@gmail.com

Orientador: Prof. Doutora Rita Ribeiro Coutinho

Assistente de Hematologia Clínica, no Serviço de Hematologia Clínica do Centro Hospitalar
Universitário do Porto

Professora assistente convidada na Unidade Curricular de Medicina I e Especialidades Médicas do
Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço eletrónico: ritacoutinho@chporto.min-saude.pt

Co-Orientador: Dra. Ana Paula Sousa

Assistente de Neurologia, no Serviço de Neurofisiologia do Centro Hospitalar Universitário do
Porto

Endereço eletrónico: apsousa.neurologia@chporto.min-saude.pt

Setembro, 2022

**Neuropatia Periférica sintomática associada a Gamapatia Monoclonal:
diagnóstico, abordagem de tratamento e prognóstico**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Aluno: Belmiro José Roriz Sá Correia



Orientador: Prof. Doutora Rita Ribeiro Coutinho



Co-Orientador: Dra. Ana Paula Sousa



Setembro, 2022

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer à Prof. Doutora Rita Ribeiro Coutinho, pela partilha de conhecimento, pelo desenho do estudo, bem como a motivação transmitida desde o início deste projeto, e com quem aprendi imenso.

À Dra. Ana Paula Sousa, pela partilha de conhecimento que se mostrou essencial para a realização do trabalho.

À Prof. Doutora Carolina Lemos, por se ter sempre mostrado disponível para a revisão da análise estatística.

Ao Cento Hospitalar Universitário do Porto pela oportunidade de desenvolver este trabalho.

Resumo

Introdução: As gamopatias monoclonais (GM) constituem um grupo heterogêneo de patologias do sistema hematopoiético, que resultam da produção de imunoglobulinas por linfócitos terminalmente diferenciados ou plasmócitos monoclonais. São caracterizadas pelo subtipo da cadeia pesada das imunoglobulinas, habitualmente associadas a uma cadeia leve. O seu espectro clínico é amplo e o prognóstico variável, podendo manifestar-se na forma subclínica, a Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI), ou sob a forma de doença sintomática na presença de critérios de diagnóstico de Mieloma Múltiplo (MM), ou de Macroglobulinemia de Waldenström (MW). São diagnósticos diferenciais raros na presença de uma GM a Amiloidose primária ou a síndrome de POEMS.

As GM podem afetar o sistema nervoso periférico por vários mecanismos, ainda não completamente esclarecidos, como deposição de imunoglobulinas ou substância amilóide nos nervos periféricos bem como presença de anticorpos contra proteínas aí expressas. Assim, o estudo imunológico com pesquisa de proteína monoclonal com eletroforese e imunofixação está recomendada em todos os doentes com neuropatia periférica sem causa evidente.

As neuropatias periféricas (NP) sintomáticas associadas a GM podem apresentar perfil clínico e diagnóstico variáveis, sendo que o tratamento e o prognóstico diferem com o tipo de apresentação. Estas dividem-se em dois grandes grupos: as neuropatias de fibras de pequeno diâmetro e as neuropatias de fibras de grande diâmetro. As neuropatias de fibras de grande diâmetro dividem-se em neuropatias desmielinizantes [que incluem a Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crónica (CIDP)], e em neuropatias axonais. A apresentação clínica passa por alterações sensitivas e/ou motoras, que incluem parestesias, dormência dos pés, ataxia sensitiva, ataxia da marcha, disestesia, dor, fraqueza e atrofia muscular. Mais raramente podem associar-se sintomas autonómicos. O estudo diagnóstico da NP segue sempre em paralelo da confirmação diagnóstica da doença hematológica produtora da GM.

O tratamento da NP associada à GM é geralmente baseado no tratamento da neoplasia hematológica quando diagnosticada em fase sintomática. Embora se consiga um bom controlo da neoplasia hematológica, a melhoria da clínica neurológica aparenta ser pouco evidente, pelo que esta entidade constitui um desafio clínico que necessita de melhor caracterização e oportunidade terapêutica.

Objetivo: Caracterização retrospectiva das neuropatias periféricas sintomáticas associadas a gamapatia monoclonal, diagnosticadas ou em seguimento entre 2016 e 2020 no CHUPorto, com foco na caracterização diagnóstica, estratégias de tratamento e prognóstico.

Metodologia: Foram identificados todos os doentes com pico monoclonal em estudo imunológico e com seguimento em consulta externa de neurologia e hematologia no Centro Hospitalar Universitário do Porto, e selecionados os que apresentavam neuropatia periférica sintomática. Foram excluídos os doentes cuja causa da neuropatia não foi atribuível à gamapatia. Os dados foram recolhidos através da consulta do SClínico, com caracterização das variáveis estudadas: socio-demográficas, clínicas, analíticas, histopatológicas, tratamentos realizados e prognóstico. A análise estatística foi efetuada no SPSS.

Resultados: Foram estudados 52 doentes, a maioria do género masculino (32 doentes). Quarenta e quatro vírgula dois por cento apresentaram GM IgG e 32,7% GM IgM, com ligeiro predomínio de cadeias leves λ (51,0%). As GMSI foram maioritariamente IgG/ λ (40,5%/52,8%). A maioria dos doentes com MM e MW apresentou GM com cadeias leves k (80,0% MM e 75,0% MW). Predominaram as neuropatias de fibras de grande diâmetro com 78,8% dos casos (50,0% axonais e 28,8% desmielinizantes). A maioria das neuropatias desmielinizantes associaram-se a GM IgM. Todos os doentes com anticorpos anti-glicoproteína da mielina (anti-MAG) positivo apresentavam gamapatia IgM/k e neuropatia desmielinizante. Vinte doentes realizaram tratamento dirigido às componentes neurológica ou hematológica desta entidade. Ao contrário dos doentes com anticorpos anti-MAG positivo, a maioria dos casos com anticorpos anti-MAG negativo apresentaram melhoria neurológica após tratamento. Verificou-se a existência de uma associação estatisticamente significativa entre os valores de beta-2-microglobulina e o prognóstico.

Conclusões: O trabalho apresentou um valor sobretudo descritivo, que corrobora na maior parte dos casos a informação que se encontra publicada na literatura, nomeadamente os subtipos de cadeias leves e pesadas mais prevalentes dentro de cada doença hematológica e para cada tipo de neuropatia, assim como a resposta ao tratamento, na sua componente neurológica, para neuropatias anti-MAG.

Palavras-chave: Gamapatia Monoclonal; Neuropatia Periférica; Mieloma Múltiplo; Macroglobulinemia de Waldenström; Neuropatia Desmielinizante; Neuropatia Axonal.

Abstract

Introduction: Monoclonal Gammopathies (GM) are a heterogeneous pathologies group of the hematopoietic system, resulting from immunoglobulins production by terminally differentiated lymphocytes or monoclonal plasma cells. They are characterized by the immunoglobulin heavy chain, usually associated with a light chain. GM comprise a wide spectrum disorder that may manifest in the subclinical form, Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (GMSI), or as a symptomatic disease in the presence of diagnostic criteria for Multiple Myeloma (MM), or Waldenström's Macroglobulinemia (MW). Primary amyloidosis or POEMS syndrome are rare differential diagnoses in the presence of a GM.

GM can affect the peripheral nervous system by several partially unknown mechanisms, such as the immunoglobulins or amyloid substance deposition in peripheral nerves, as well antibodies presence against proteins expressed there. Therefore, the immunological study with monoclonal protein screening (electrophoresis and immunofixation) in all patients with peripheral neuropathy without an evident cause is recommended.

Symptomatic peripheral neuropathies (NP) associated with GM have a variable clinical profile, so treatment and prognosis are different according to the type of presentation. They are divided into two large groups: small-diameter fiber neuropathies and large-diameter fiber neuropathies. Large diameter fiber neuropathies are divided into demyelinating neuropathies [which include Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)], and axonal neuropathies. The clinical presentation involves sensory and/or motor changes: foot paresthesia, muscle ataxia, gait ataxia, dysesthesia, numbness and muscle weakness. More rarely, autonomic symptoms can be associated. The diagnostic study of NP is performed at the same time as the diagnostic confirmation of the hematological disease producing GM.

The treatment of GM associated PN is generally based on symptomatic hematologic disease. Although a good control of the hematologic malignancy is achieved, the improvement of the neurological clinic appears to be unclear. This entity represents a clinical challenge that needs a better characterization and therapeutic opportunity.

Objective: Retrospective characterization of symptomatic peripheral neuropathies associated with monoclonal gammopathy, diagnosed or under follow-up between 2016 and 2020 in CHUPorto, with a specific focus on diagnostic characterization, treatment strategies and prognosis.

Methodology: All patients with a monoclonal peak in immunological study and with follow-up in a neurology and hematology outpatient clinic at the Centro Hospitalar Universitário do Porto were identified, those with symptomatic peripheral neuropathy were selected. Patients whose cause of

neuropathy was not attributable to gammopathy were excluded. We collected all the patients through the analysis of the digital registries (Sclínico), with under study variables characterization: sociodemographic, clinical, analytical, histopathological, treatments performed and prognosis. Statistical analysis was conducted using SPSS software.

Results: We included 52 patients, most of them male (32 patients). 44.2% had GM IgG and 32.7% GM IgM, with a slight predominance of λ light chains (51.0%). MGUS were mostly IgG/ λ (40.5%/52.8%). Most patients with MM and MW presented GM with k light chains (80.0% MM and 75.0% MW). Large diameter fiber neuropathies predominated, with 78.8% of cases (50.0% axonal and 28.8% demyelinating). Most demyelinating neuropathies were associated with GM IgM. All patients with positive anti-myelin glycoprotein antibodies (anti-MAG) had IgM/k gammopathy and demyelinating neuropathy. Only 20 patients underwent treatment. Most cases with negative anti-MAG antibodies showed neurological improvement after treatment. A statistically significant association between beta-2-microglobulin values and prognosis was identified.

Conclusions: The work presented a descriptive value, in agreement with is described in the literature, namely the most prevalent subtypes of light and heavy chains within each hematological disease and for each neuropathy type, as well as the response to the treatment, in its neurological component, for anti-MAG neuropathies.

Keywords: Monoclonal Gammopathy; Peripheral Neuropathy; Multiple Myeloma; Waldenström's Macroglobulinemia; Demyelinating Neuropathy; Axonal Neuropathy.

Lista de abreviaturas

Amiloidose AL - Amiloidose de cadeias leves

Anti-Gang - Anticorpo anti-gangliosídeos

Anti-MAG - Anticorpo anti-glicoproteína associada à mielina

CHUPorto – Centro Hospitalar Universitário do Porto

CIDP - Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crónica

EMG - Eletromiografia

GM - Gamapatia Monoclonal

GMSI - Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado

IgIV - Imunoglobulina intravenosa

MM - Mieloma Múltiplo

MW - Macroglobulinemia de Waldenström

NP - Neuropatia Periférica

POEMS - Polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína monoclonal, alterações cutâneas

PM - Proteína Monoclonal

Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo.....	ii
Abstract.....	iv
Lista de abreviaturas.....	vi
Lista de figuras.....	viii
Lista de tabelas.....	viii
Introdução.....	1
Materiais e métodos.....	4
Resultados.....	5
Discussão e conclusões.....	7
Anexos	10
Apêndice 1.....	10
Apêndice 2.....	14
Bibliografia.....	17

Lista de figuras

Figura 1 - Diagnóstico das doenças hematológicas.

Figura 2 - Tipo de imunoglobulina monoclonal, de acordo com a cadeia pesada

Figura 3 - Subtipo de cadeia leve da imunoglobulina monoclonal.

Figura 4 - Distribuição da amostra pelo tipo de neuropatia.

Figura 5 - Tipo de neuropatia para os três principais diagnósticos de doenças hematológicas: GMSI, MM, MW.

Figura 6 - Distribuição do primeiro tratamento realizado para cada doença hematológica (número de casos).

Figura 7 - Resposta ao tratamento na sua componente neurológica de acordo com o doseamento de anticorpos anti-MAG (número de casos).

Figura 8 - Relação entre tipo de neuropatia e progressão da doença.

Lista de tabelas

Tabela I – Subtipo de cadeias pesadas e cadeias leves para cada doença hematológica.

Tabela II – Subtipo de cadeias pesadas e de cadeias leves para cada fenótipo de atingimento funcional da neuropatia.

Tabela III – Subtipo de cadeias pesadas e cadeias leves para cada tipo de neuropatia.

Tabela IV – Relação entre anti-MAG e cadeias leves e cadeias pesadas.

Tabela V – Tipo de neuropatia de acordo com o doseamento de anticorpos anti-MAG e anti-Gangliosídeos (em percentagem e número de casos).

Tabela VI – Tratamentos de primeira e de segunda linha para cada doença hematológica (número de casos).

Introdução:

As gamopatias monoclonais (GM) ou paraproteinemias, constituem um grupo heterogêneo de patologias caracterizadas pela produção de imunoglobulinas ou de um dos seus fragmentos como cadeias leves livres, por plasmócitos ou linfócitos terminalmente diferenciados, clonais.¹ A proteína monoclonal (PM) produzida é caracterizada pelo subtipo da cadeia pesada, que define o isótipo: Ig-A, Ig-M, Ig-G, mais raramente Ig-E ou Ig-D, estando associadas a uma cadeia leve kappa (k) ou lambda (λ).¹ O espectro clínico das GM é amplo, podendo manifestar-se na forma de doença hematológica sintomática, como mieloma múltiplo (MM), Macroglobulinemia de Waldenström (MW), ou mais raramente por plasmocitoma e outros linfomas de baixo grau.² No entanto, na maioria dos casos manifesta-se na forma subclínica, a Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI).³ Constituem diagnósticos diferenciais raros, na presença de uma GM, duas outras discrasias de plasmócitos, Amiloidose de cadeias leves (AL) e a síndrome de POEMS, patologias para as quais se encontra bem estabelecida uma relação de causalidade entre o processo neurológico e a PM subjacente.³

A GMSI é a discrasia de plasmócitos mais comum, sendo frequentemente um achado acidental na eletroforese de proteínas.¹ Precede o diagnóstico de neoplasias hematológicas como MM e MW, embora o risco de progressão seja variável.⁴ Três critérios permitem o diagnóstico de GMSI: componente de proteína monoclonal no soro com concentração inferior a 3 g/dL, infiltração medular plasmocitária <10% e ausência de clínica definidora de MM ou outra neoplasia hematológica menos frequente.⁴

O MM é uma das neoplasias hematológicas mais frequentes, representando cerca de 10% deste espectro de doenças.⁵ É diagnosticado pela associação variada dos seguintes sintomas: lesões ósseas líticas, anemia, hipercalcemia, lesão renal, na presença de plasmócitos clonais da medula óssea ≥ 10% ou plasmocitoma ósseo ou extramedular comprovado por biópsia.⁵ Atualmente foram introduzidos critérios biológicos definidores de MM sintomático.⁶

A MW é uma neoplasia linfóide madura mais rara, caracterizada pela produção de uma paraproteína IgM monoclonal e com identificação de linfoma linfoplasmocítico na medula óssea.⁷ Apresenta um amplo espectro clínico, relacionado com a infiltração de órgãos e presença de PM no sangue, constituído por anemia, sintomas de hiperviscosidade, adenopatias, organomegalias, crioglobulinemia e neuropatia.⁷

A prevalência da GM aumenta com a idade, com valor aproximado de 1% na população em geral, aumentando para cerca de 5,3% nas faixas etárias superiores a 70 anos, apresentando valores

até 10% nos indivíduos com mais de 80 anos.⁴ Até 10% dos casos de neuropatia idiopática estão associados à GM, que apresenta prevalência cerca de seis a dez vezes superior à população em geral.⁸ Cerca de 3% dos doentes com GM apresentam NP.¹

As GM podem afetar o sistema nervoso periférico por vários mecanismos, pelo que o estudo imunológico com pesquisa de proteína monoclonal com eletroforese e imunofixação está recomendada em todos os doentes com neuropatia periférica sem causa evidente.⁴ Estão descritos vários mecanismos fisiopatológicos.⁹ A deposição de imunoglobulina na mielina, representada pela neuropatia associada a anticorpos anti-glicoproteína da mielina (anti-MAG), é o mecanismo fisiopatológico mais comum.^{9,10} Este mecanismo tem vindo a ser clarificado com estudos patológicos que têm revelado a maior participação de anticorpos do isótipo IgM neste processo.³ A deposição de imunoglobulina ou seu fragmento no interstício, representada pela Amiloidose AL, é outro importante mecanismo de neuropatia, com lesão direta causada pela deposição de substância amilóide no endoneuro.¹¹ Estão ainda descritos outros mecanismos fisiopatológicos mais raros, como a infiltração do sistema nervoso periférico por células malignas produtoras de proteínas monoclonais, ou ainda mecanismos paraneoplásicos, como na síndrome de POEMS.^{12,13}

Nenhum destes mecanismos fisiopatológicos está inteiramente esclarecido, existindo controvérsia em relação à sobreposição das duas doenças, por vezes apontada como mera coincidência, como no caso da neuropatia de fibras de pequeno diâmetro.¹⁴ Uma vez que os doentes com GM estão sob maior vigilância médica, podem apresentar sobrediagnóstico de NP, que de outra forma, permaneceriam subclínicos na população em geral.¹⁴ Apesar disso, estudos mais recentes têm confirmado uma associação entre NP e GM, assim como um risco maior de desenvolver neuropatia em alguns tipos de GM, como nas IgM.^{7,15}

As neuropatias periféricas sintomáticas associadas a GM podem apresentar perfil clínico e diagnóstico variáveis, sendo que o tratamento e o prognóstico diferem com o tipo de apresentação.¹⁴ Dividem-se em dois grandes grupos: as neuropatias de fibras de pequeno diâmetro e as neuropatias de fibras de grande diâmetro. As neuropatias de fibras de grande diâmetro dividem-se em neuropatias desmielinizantes [que incluem a Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crónica (CIDP)], e em neuropatias axonais.⁴ A apresentação clínica passa por alterações sensitivas e/ou motoras, que incluem parestesias, dormência dos pés, ataxia sensitiva, ataxia da marcha, disestesia, dor, atrofia, fraqueza muscular e mais raramente podem associar-se sintomas autonómicos.^{4,14} O seu diagnóstico baseia-se no exame objetivo rigoroso e em meios complementares de diagnóstico, sendo o mais importante a electromiografia (EMG) com estudo de condução nervosa.⁴ Consoante o resultado, pode seguir-se o doseamento de anticorpos anti-gangliosídeos (anti-Gang) e anti-MAG, assim como análise do líquido cefalorraquidiano e/ou biópsia

de nervo.⁴ O estudo diagnóstico da NP segue sempre em paralelo com a confirmação diagnóstica da doença hematológica produtora da GM, quer para o MM, quer para as entidades mais raras já descritas.⁴

O tratamento da NP associada à GM é geralmente baseado no tratamento da neoplasia hematológica quando diagnosticada em fase sintomática, como nos casos do MM ou da MW.¹⁶ E embora se consiga um bom controlo da neoplasia hematológica, a melhoria da clínica neurológica aparenta ser pouco evidente.¹⁶

Nos casos em que a neuropatia está associada a GMSI, portanto sem critérios formais terapêuticos para a entidade hematológica, a instituição de tratamento é bem mais controversa. Geralmente é iniciado nos casos de GM IgM ou quando associado a CIDP.⁴ O tratamento inicial é dirigido à doença neurológica, baseando-se na imunomodulação com imunoglobulina intravenosa (IgIV) ou rituximab, a plasmaferese ou a corticoterapia.¹⁷ Nas variantes que não respondem ao tratamento com imunoglobulina intravenosa, existe evidência da eficácia do anticorpo monoclonal rituximab.^{17,18}

O tratamento do MM contempla uma fase de indução, seguida da transplantação autóloga de células hematopoiéticas em doentes jovens que atingiram resposta adequada, e tratamento de manutenção.⁵ Existe estratificação de risco com considerável valor prognóstico, permitindo orientar a seleção da terapêutica inicial, que se baseia em regimes de associação de três ou quatro fármacos.⁵ Atualmente o tratamento baseia-se na associação de corticoide com inibidores dos proteossomas, imunomoduladores e anticorpos anti-CD38.^{5,6}

A MW é outra doença maligna hematológica incurável, estando apenas preconizado o tratamento de doentes sintomáticos.⁷ Na maioria dos casos o tratamento base é constituído por rituximab em combinação com quimioterapia.⁷

Reconhece-se que em Portugal os dados sobre as características das NP associadas a GM são ainda desconhecidos, e apenas um número muito residual de trabalhos têm vindo a serem realizados, de uma forma geral muito limitados e sem abrangência nacional. Espera-se com este trabalho, contribuir para a sua melhor caracterização.

Materiais e métodos:

Este estudo de natureza retrospectiva aborda uma amostra de doentes diagnosticados com GM e com NP sintomática, a serem seguidos no Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUPorto), entre janeiro de 2016 e dezembro de 2020. Após a identificação de todos os doentes com GM confirmada em estudo imunológico neste período temporal, foram selecionados pelos serviços informáticos do hospital os doentes em seguimento em consulta externa de neurologia e hematologia. Foi realizada, de seguida, análise detalhada de todos os processos clínicos. Foram excluídos os doentes seguidos em neurologia por neuropatia atribuída a outras causas como doenças inflamatórias agudas, infecciosas, auto-imunes, exposição a tóxicos ou causas genéticas (inclusive polineuropatia desmielinizante crónica de natureza hereditária).

Foram selecionados 52 doentes. Os dados foram recolhidos no processo clínico em suporte digital (SClinico). A informação foi colocada numa base de dados, contendo todas as variáveis em estudo. Foram avaliadas variáveis socio-demográficas como o sexo e idade ao diagnóstico, clínicas como performance status (ECOG). Foram também recolhidos dados analíticos à data do diagnóstico: caracterização da GM (subtipo de cadeia pesada e subtipo de cadeia leve, concentração da proteína monoclonal no soro), beta-2-microglobulina sérica, valores do hemograma, cálcio sérico, creatinina e albumina séricas, enzima lactato desidrogenase (DHL) e painel de anticorpos (anti-MAG e anti-Gang). Nos casos em que foi realizado estudo medular foi recolhido a percentagem de plasmócitos presentes no mielograma. Quanto à caracterização da neuropatia: dados clínicos da componente neurológica, com caracterização do fenótipo da neuropatia, resultados da EMG com estudo de condução nervosa. Também foi explorado o tipo de tratamento instituído, assim como a resposta ao tratamento nas suas vertentes neurológica e hematológica. Foram ainda monitorizados dados clínicos e analíticos sugestivos de progressão, quer no sentido da evolução clonal da GMSI, quer após a instituição do tratamento. A avaliação detalhada do registo clínico do doente permitiu atribuir um diagnóstico relacionado com a doença hematológica em causa. Com a inclusão no estudo de doentes com diabetes mellitus, foi possível a realização de análise comparativa de algumas variáveis (diagnóstico, tipo de PM, tipo de cadeia leve e condução), entre o grupo de doentes diabéticos e não diabéticos.

Foi realizada análise estatística descritiva (utilizando frequências e percentagens, média e respetivo desvio padrão quando apropriado). Para variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson. Quando necessário utilizou-se o teste do qui-quadrado por simulação de Monte Carlo. Para as variáveis contínuas, foi realizada ANOVA one-way ou o teste de Mann-Whitney, conforme apropriado.

O nível de significância para rejeição da hipótese nula foi estabelecido em $(\alpha) \leq 0,05$. A análise estatística foi realizada utilizando o software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versão 28.0 para Windows.

Resultados:

A amostra foi composta por 52 doentes com mediana de idade de 69 anos (30 - 86 anos), 32 do género masculino. A figura 1 detalha o diagnóstico hematológico associado à GM. O diagnóstico mais frequente foi a GMSI (71,2% da amostra), seguida do MM, com 13,5%. Não identificamos diferenças significativas na idade de apresentação ou no género de acordo com o diagnóstico.

A maioria dos doentes apresentava uma GM, com alguns casos de gamapatia biclonal. Por ordem de frequência, 44,2% dos doentes apresentaram GM IgG, 32,7% GM IgM, 9,6% apresentaram GM cadeias leves e 7,7% GM IgA (figura 2). Existiu predomínio de cadeias leves λ (51,0%) (figura 3).

Nas GMSI, 40,5% apresentaram GM IgG, 32,4% IgM e 10,8% IgA (tabela I), apresentando a maioria (52,8%) cadeias leves λ . A maioria dos doentes com MM e MW apresentou GM com cadeias leves k (80,0% no MM e 75,0% na MW).

No que respeita ao tipo de neuropatia, existiu um predomínio das neuropatias de fibras de grande diâmetro com 78,8% dos casos (50,0% axonais, 28,8% desmielinizantes) (figura 4).

Relativamente ao fenótipo funcional da neuropatia, verificou-se que nas neuropatias sensitivas 44,4% dos doentes apresentaram GM IgG e 22,2% IgM, a maioria dos quais (66,7%) com cadeias leves λ . No caso das neuropatias sensitivo-motoras, embora tenhamos uma distribuição semelhante relativamente ao subtipo de cadeia pesada (44,1% IgG e 38,2% IgM), documentou-se um predomínio de cadeias leves k (54,5%) (tabela II).

A neuropatia do tipo axonal foi a mais frequente na GMSI (43,3%), no MM (100%) e na MW (50%) (figura 5). Como pode ser observado na tabela III, nas neuropatias axonais o subtipo de cadeia pesada mais frequente foi IgG (42,3%), seguida de IgM (26,9%). Pelo contrário, nas neuropatias desmielinizantes existiu um predomínio de IgM (53,3% dos casos), seguido de IgG, com 33,3%. Já em relação às neuropatias de pequenas fibras, 63,6% apresentaram GM IgG. E em relação ao subtipo de cadeias leves, nas neuropatias dos tipos axonal e pequenas fibras existiu predomínio de cadeias λ (53,8% e 72,7%, respetivamente). Nas neuropatias desmielinizantes houve um predomínio de cadeias leves k, com 64,3%. Apesar das diferenças acima detalhadas, não foi

encontrada qualquer associação estatisticamente significativa entre os subtipos da GM e o tipo de neuropatia ($p>0,05$). Também não existiu associação estatisticamente significativa entre o tipo de neuropatia e a doença hematológica.

Nesta amostra foi feito o doseamento de anticorpos anti-MAG e anti-Gang em 26 e 23 doentes, respetivamente. Todos os doentes com anti-Gang e anti-MAG positivos apresentaram neuropatia desmielinizante (tabela V). Cinco doentes apresentavam anticorpos anti-MAG positivo, todos com GM IgM/k (tabela IV), correspondendo a um total de 41,7% dos doentes com GM IgM. Não identificamos uma associação estatisticamente significativa entre nenhuma das variáveis referidas ($p>0,05$).

Na estratificação dos doentes para diabetes mellitus, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação ao diagnóstico, tipo de neuropatia, subtipo de cadeias pesada ou cadeia leve ($p>0,05$), quando comparado com os doentes sem diagnóstico desta patologia.

Tratamento:

Dos 37 doentes diagnosticados com GMSI, apenas sete realizaram tratamento dirigido à doença neurológica em todos os casos, cinco com imunoglobulina intravenosa (IgIV) e dois com rituximab. Todos os doentes com MM receberam tratamento (figura 6).

Os tratamentos de primeira e segunda linha para cada patologia então discriminados na tabela VI. Seis doentes (4 com MM, 1 com doença de cadeias leves e 1 doente com síndrome de POEMS) receberam tratamento de segunda linha, a maioria devido a progressão da doença hematológica, embora dois por agravamento neurológico.

Prognóstico:

Foram avaliados possíveis fatores relacionados com a resposta ao tratamento, como presença de anticorpos anti-MAG e anti-Gang, tipo de neuropatia e beta-2-microglobulina, não tendo sido encontrada qualquer associação estatisticamente significativa entre estas variáveis ($p>0,05$). Apesar disso, notamos que os doentes com anticorpos anti-MAG negativos apresentaram melhoria neurológica, avaliada através da anamnese e exame objetivo, utilizando escalas de avaliação funcional (figura 7).

Finalmente, na avaliação de fatores prognóstico associados à sobrevida global, verificou-se a existência de uma associação estatisticamente significativa com os valores séricos da beta-2-microglobulina ($p \leq 0,05$).

Não foram encontradas associações estatisticamente significativas com a progressão final da doença relativamente ao tipo de neuropatia ($p > 0,05$). De referir que nas neuropatias axonais a percentagem de doentes com progressão da doença foi inferior ao verificado nas desmielinizantes (figura 8).

Discussão e conclusões:

Este estudo teve como objetivo contribuir para uma melhor caracterização das GM associadas a NP, fundamental para que no futuro a sua abordagem possa ser mais eficaz. O tratamento dirigido à neoplasia hematológica raramente se associa a uma melhoria da neuropatia, pelo que a sua abordagem terá forçosamente de ser distinta.

A idade avançada ao diagnóstico e o predomínio de doentes do sexo masculino identificada na nossa série é coincidente com o descrito na literatura.^{1,3,4} Da mesma forma, a NP sintomática associada a GM é mais frequente ao diagnóstico de GMSI, sendo seguida do MM.¹

Ao contrário do descrito noutros estudos, a maioria dos nossos doentes apresentavam GM IgG. Embora a GM IgG seja a mais frequentemente identificada nas discrasias de plasmócitos, a GM IgM vem sendo descrita como mais frequentemente associada a NP sintomática (entre 48% e 60%).^{1,4,14} Acreditamos que esta diferença se prende com a forma como identificamos os doentes, ou ainda com a maior prevalência da neuropatia do tipo axonal na amostra.

Relativamente à caracterização funcional da neuropatia, não identificamos diferenças na distribuição de acordo com os subtipos de cadeias pesadas e de cadeias leves, o que também não tem merecido atenção nos trabalhos que têm sido desenvolvidos sobre esta temática.^{1,4,14}

Na literatura está descrita maior associação entre as GM IgM e a desmielinização identificada em estudo de condução, o que também se verifica no presente trabalho.¹ Pelo contrário, nas NP associadas a GM não IgM, tendencialmente está presente em todo o espectro de fenótipos desta patologia neurológica.¹

O doseamento de anticorpos anti-MAG e anti-Gang está preconizado nos casos das neuropatias desmielinizantes.¹⁴ Destes doentes, 14 tinham doseamento de anticorpos anti-MAG e anti-Gang. O número muito superior de doentes com anti-MAG positivo vai de encontro ao que está descrito, que refere maior associação dos anticorpos anti-MAG com as neuropatias

paraproteinêmicas e dos anticorpos anti-Gang com as neuropatias sem gamapatia.^{4,14} Todos os doentes com anti-MAG positivo apresentavam neuropatia desmielinizante associada a GM IgM/k, o que está de acordo com a literatura.³ Até 50% dos pacientes com neuropatia desmielinizante associada a GM IgM têm anticorpos anti-MAG doseáveis, mais frequentemente com o subtipo de cadeia leve k.³

A diabetes mellitus encontra-se bem estabelecida como o fator de risco metabólico mais importante para a instalação de NP.^{19,20} Apesar disso, existem algoritmos para diagnóstico de neuropatia periférica, que de acordo com o padrão clínico, permitem a sua estratificação, apontando mais para uma etiologia em detrimento de outra.^{19,20} Para os doentes incluídos na nossa série, a neuropatia não foi atribuída à diabetes. As variáveis que foram avaliadas para os dois grupos de doentes, não apresentaram diferenças significativas, o que está de acordo com o que seria previsível.

Tratamento:

Em relação ao tratamento das NP associadas a GMSI, a IgIV tem-se apresentado como a opção de tratamento mais utilizada nas neuropatias desmielinizantes, enquanto o anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) se apresenta como a primeira linha de tratamento nas neuropatias desmielinizantes anti-MAG.²¹ Contudo, estudos clínicos realizados têm-no apresentado também como terapêutica de segunda linha, nos casos refratários a IgIV.^{18,22} Para as doenças hematológicas neoplásicas, devido ao horizonte temporal ocorrido entre o diagnóstico e o período definido para este estudo, alguns regimes de quimioterapia que foram então utilizados têm vindo a ser substituídos por outros mais eficazes à luz da evidência científica atual.^{5,6} A grande heterogeneidade de tratamentos implementados associado ao tamanho reduzido da amostra, não permitiu estudar associações entre tipo de tratamento, resposta nas componentes hematológica e neurológica, progressão ou razões para implementação de tratamentos de segunda e terceira linha.

Prognóstico:

A literatura tem vindo a apontar a presença de anticorpos anti-MAG com pior resposta ao tratamento.²³ Na nossa série os doentes com anticorpos anti-MAG negativo apresentaram, na sua maioria, melhoria neurológica após tratamento de primeira linha. Pelo contrário, os doentes com anti-MAG positivo tiveram pior resposta ao tratamento. Um dos doentes com neuropatia desmielinizante não realizou doseamento de anticorpos, constituindo uma limitação. Devido ao tamanho da nossa amostra, estes resultados não apresentam significância estatística.

Dos 41 doentes inicialmente diagnosticados com GMSI, apenas 3 progrediram para doença hematológica sintomática. Apesar do amplo espectro de marcadores de prognóstico que têm vindo a ser propostos, ainda não foi possível encontrar nenhum suficientemente confiável que possa ser preditor da evolução clonal para doença hematológica maligna.²⁴ Salientamos que o facto da NP ser o único sintoma potencialmente relacionado com a GM na nossa série, com claro predomínio do diagnóstico de GMSI sem evolução para doença sintomática no período de análises do estudo, torna ainda mais complexo para o hematologista reconhecer um tratamento adequado e com potencial benefício para o doente.

A associação estatisticamente significativa entre a beta-2-microglobulina e a progressão da doença, constitui um achado importante. Este marcador é utilizado para estadiamento das doenças hematológicas malignas como no MM ou na MW, com valores elevados associados a pior prognóstico.^{7,25} Na relação entre o tipo de neuropatia e a progressão da doença, os dados obtidos não parecem ser relevantes, o que também não tem merecido estudos mais aprofundados noutras séries descritas na literatura.^{26,27,28,29}

A maioria dos resultados aqui descritos estão consistentemente de acordo com as séries publicadas na literatura. Sendo esta entidade rara, o tamanho da amostra é o esperado mesmo para um hospital central. Tendo em conta o descrito na literatura, a incidência de NP nos doentes com GM ronda os 3%. Foi possível identificar um número aproximado de 800 doentes com PM em eletroforese de proteínas e em seguimento em consultas externas de neurologia e/ou hematologia neste período temporal de 5 anos, pelo que a nossa série parece ser representativa dos doentes do CHUPorto. Reconhece-se, no entanto, que o tamanho da amostra limitado a um período temporal curto leva a algumas limitações importantes ao nível estatístico, não permitindo retirar conclusões mais consistentes. Estudos prospectivos nacionais ou multicêntricos estariam indicados no futuro.

ANEXOS:

Apêndice 1

Diagnóstico

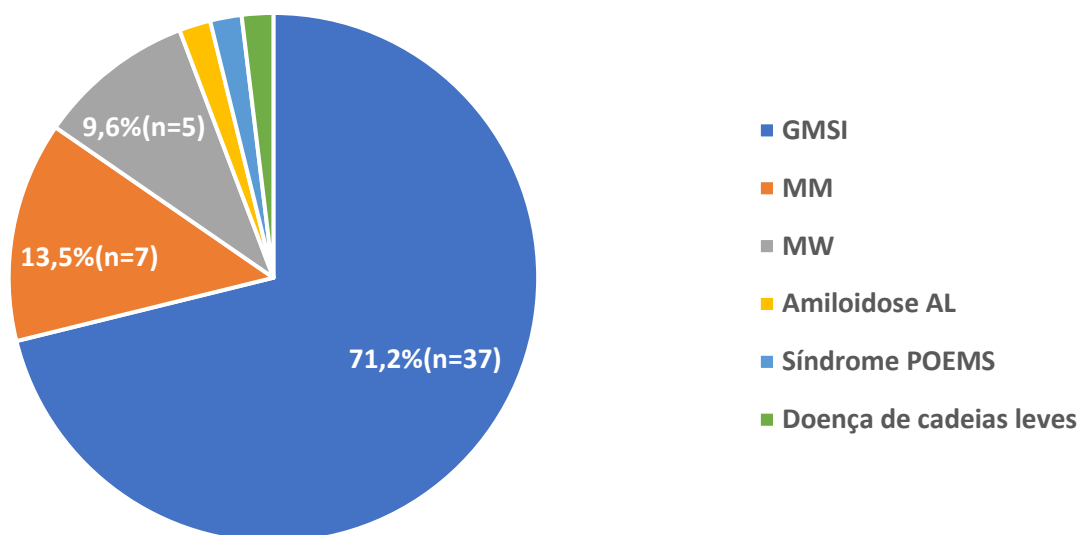


Figura 1 - Diagnóstico das doenças hematológicas.

Tipo de imunoglobulina monoclonal

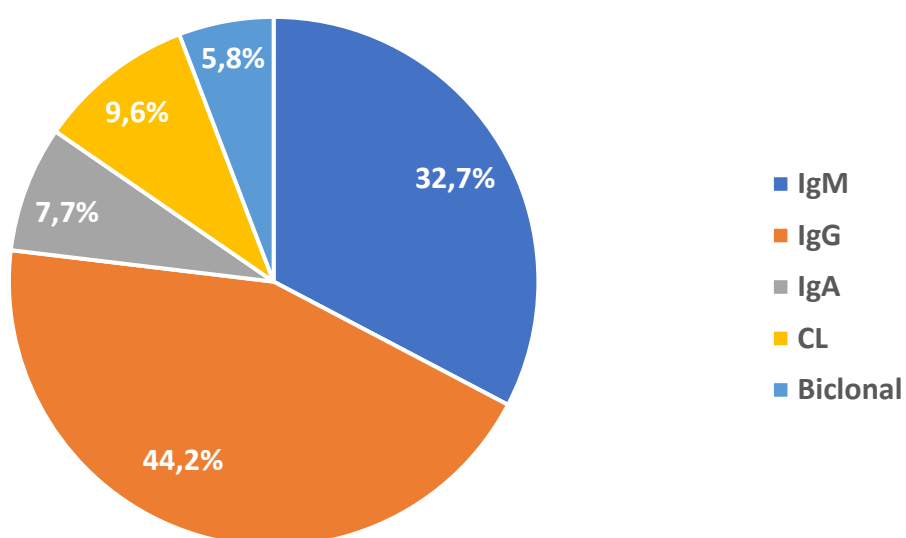


Figura 2 - Tipo de imunoglobulina monoclonal, de acordo com a cadeia pesada

Subtipo de cadeias leves

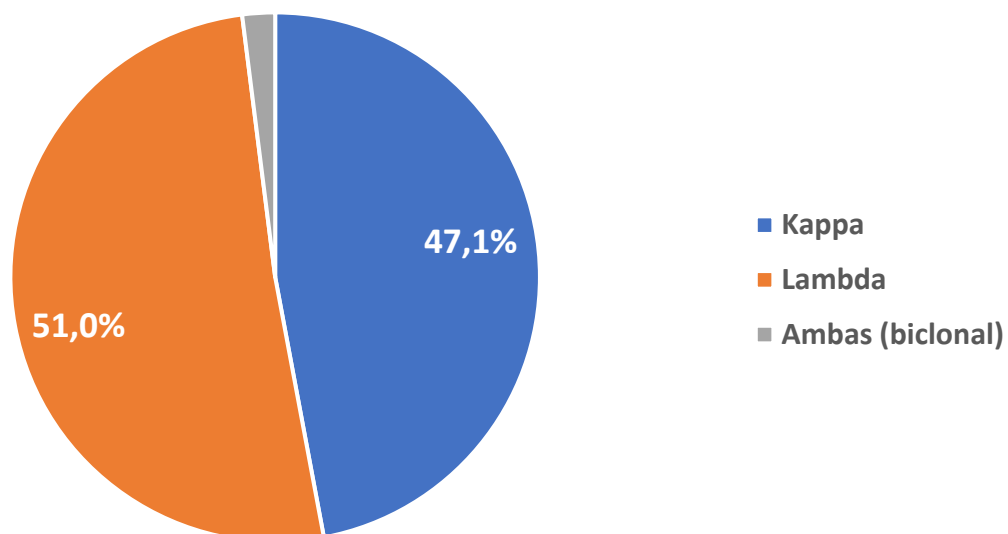


Figura 3 - Subtipo de cadeia leve da imunoglobulina monoclonal.

Distribuição da amostra pelo tipo de neuropatia

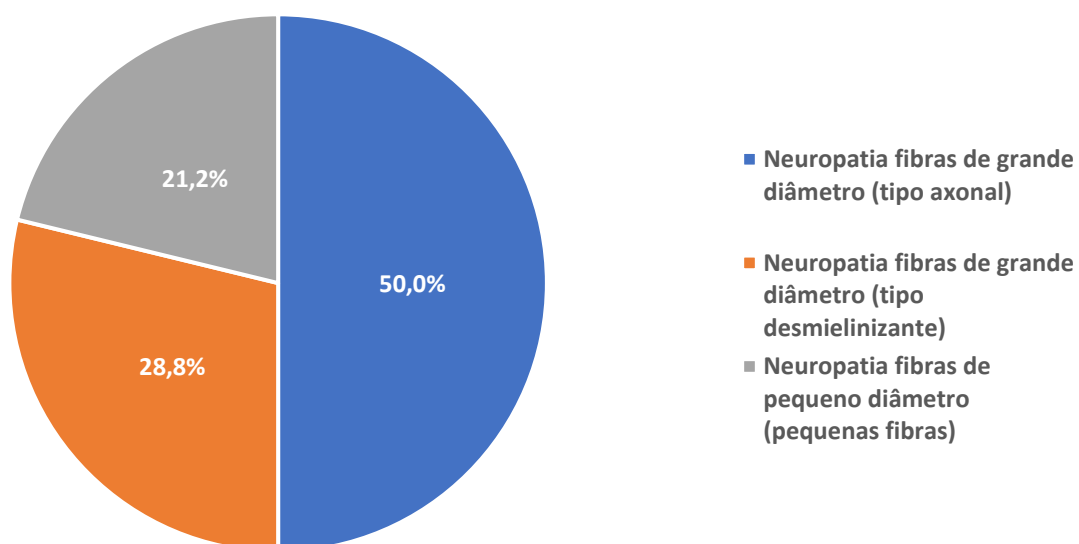


Figura 4 - Distribuição da amostra pelo tipo de neuropatia.

Tipo de neuropatia para cada doença hematológica

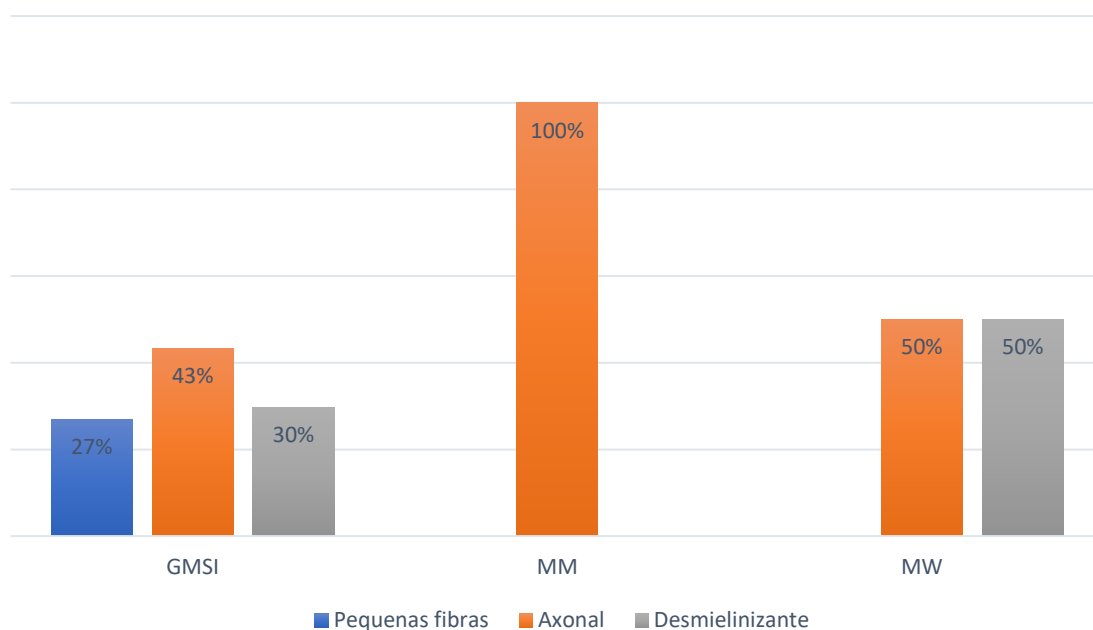


Figura 5 - Tipo de neuropatia para os três principais diagnósticos de doenças hematológicas: GMSI, MM, MW.

Tratamento de primeira linha realizado para cada doença imunológica

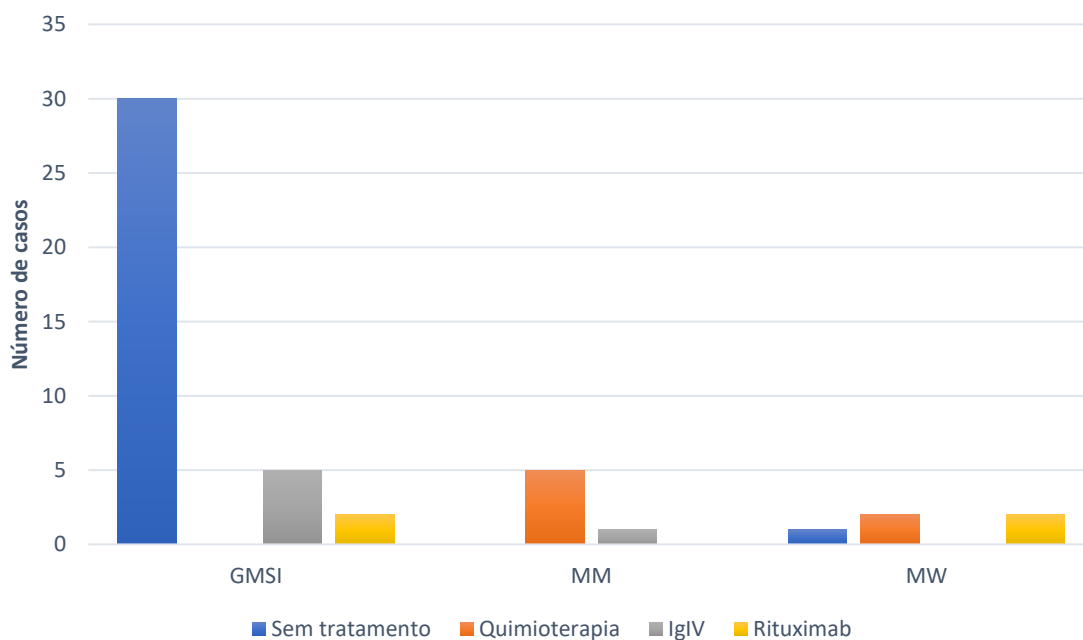


Figura 6 - Distribuição do primeiro tratamento realizado para cada doença hematológica (número de casos).

Resposta ao tratamento de acordo com o doseamento de anticorpos anti-MAG

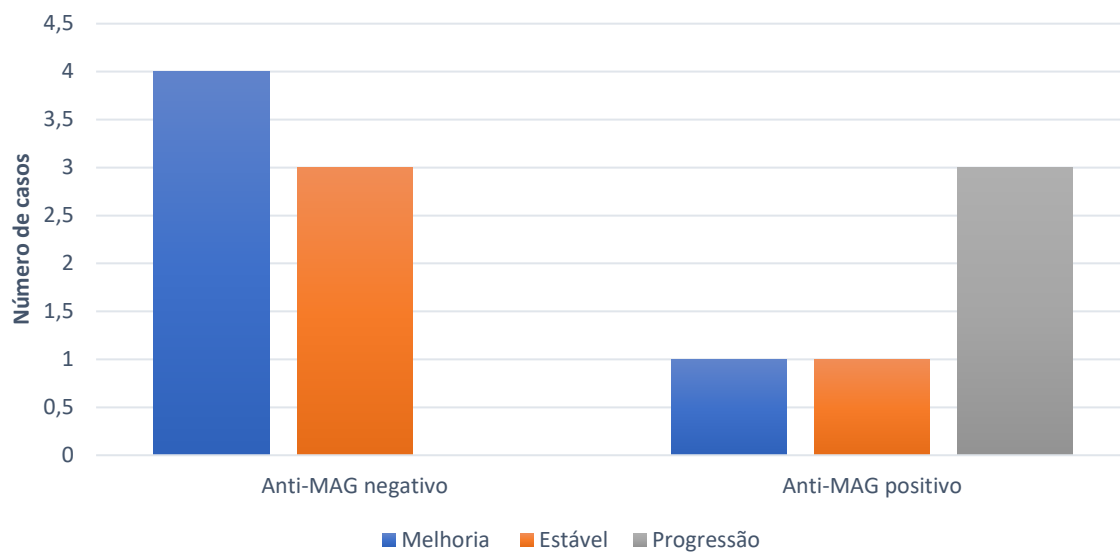


Figura 7 - Resposta ao tratamento na sua componente neurológica de acordo com o doseamento de anticorpos anti-MAG (número de casos).

Tipo de neuropatia e progressão da doença

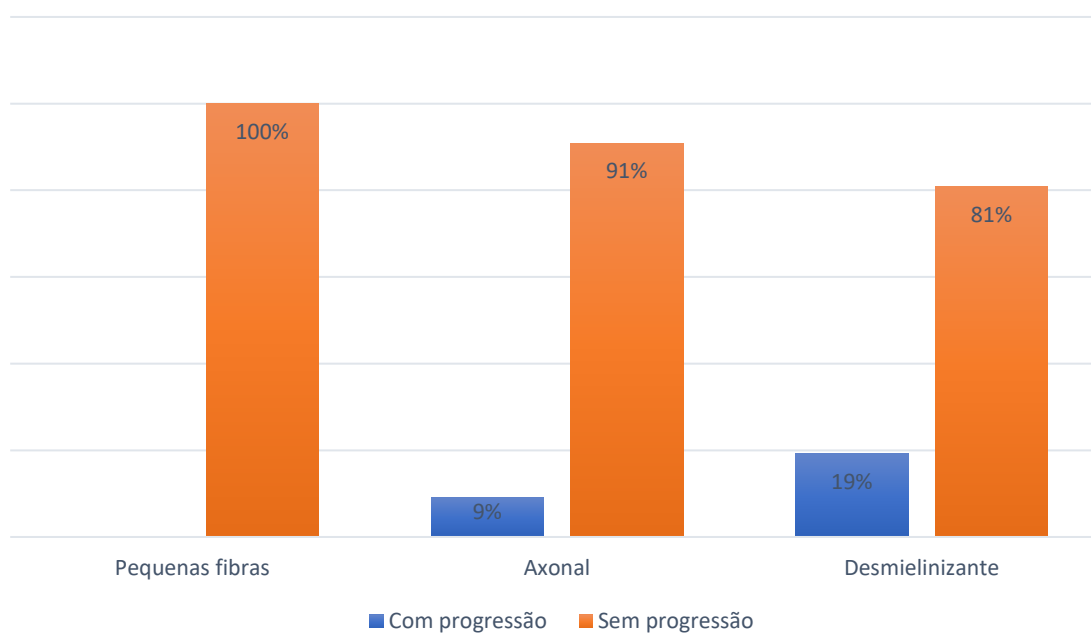


Figura 8 - Relação entre tipo de neuropatia e progressão da doença.

Apêndice 2

Tabela I – Subtipo de cadeias pesadas e cadeias leves para cada doença hematológica.

Diagnóstico hematológico	Subtipo de cadeia pesada	Subtipo de cadeia leve
GMSI	IgG: 40,5%	
	IgM: 32,4%	k : 44,4%
	IgA: 10,8%	λ : 52,8%
	CL: 10,8%	Biclonal: 2,8%
	Biclonal: 5,4%	
MM	IgG: 60,0%	k : 80,0%
	CL: 20,0%	
	Biclonal: 20,0%	λ : 20,0%
MW		K : 75,0%
	IgM: 100%	λ : 25,0%

Ig: Imunoglobulina; GMSI: Gamapatia Monoclonal de Significado indeterminado; MM: Mieloma Múltiplo; MW: Macroglobulinemia de Waldenström

Tabela II – Subtipo de cadeias pesadas e de cadeias leves para cada fenótipo de atingimento funcional da neuropatia.

Fenótipo da Neuropatia	Subtipo de cadeia pesada	Subtipo de cadeia leve
Sensitiva	IgG: 44,4%	
	IgM: 22,2%	k : 33,3%
	IgA: 11,1%	
	CL: 16,7%	λ : 66,7%
	Biclonal: 5,6%	
Sensitivo-motora	IgG: 44,1%	
	IgM: 38,2%	k : 54,5%
	IgA: 5,9%	λ : 42,4%
	CL: 5,9%	Biclonal: 3,1%
	Biclonal: 5,9%	

Ig: Imunoglobulina

Tabela III – Subtipo de cadeias pesadas e cadeias leves para cada tipo de neuropatia.

Tipo de Neuropatia	Subtipo de cadeia pesada	Subtipo de cadeia leve
Axonal	IgG: 42,3%	
	IgM: 26,9%	k : 46,2%
	IgA: 7,7%	
	CL: 19,2%	λ : 53,8%
	Biclonal: 3,8%	
Desmielinizante	IgG: 33,3%	k : 64,3%
	IgM: 53,3%	λ : 28,6%
	Biclonal: 13,3%	Biclonal: 7,1%
Pequenas fibras	IgG: 63,6%	K : 27,3%
	IgM: 18,2%	
	IgA: 18,2%	λ : 72,7%

Ig: Imunoglobulina

Tabela IV – Relação entre anti-MAG e cadeias pesadas e cadeias leves.

		Subtipo cadeia pesada	Subtipo cadeia leve
Anti-MAG	Positivo	IgM: 100% (5)	K: 100% (5)
	Negativo	IgM: 33,3% (7)	K: 60% (12)
		IgG: 46,6% (10)	λ: 35% (7)

Ig: Imunoglobulina

Tabela V – Tipo de neuropatia de acordo com o doseamento de anticorpos anti-MAG e anti-Gangliosídeos (em percentagem e número de casos).

Tipo de neuropatia	Anti-Gangliosídeo	Anti-MAG
Axonal	Positivo: 0% (0) Negativo: 100% (8)	Positivo: 0% (0) Negativo: 100% (8)
Desmielinizante	Positivo: 7,7% (1) Negativo: 92,3% (12)	Positivo: 35,7% (5) Negativo: 64,3% (9)
Pequenas fibras	Positivo: 0% (0) Negativo: 100% (2)	Positivo: 0% (0) Negativo: 100% (4)

Tabela VI – Tratamentos de primeira e de segunda linha para cada doença hematológica (número de casos).

Diagnóstico	Tratamento de 1ª linha	Tratamento de 2ª linha
MM	Vd (n=1)	Rd (n=3)
	VVMP (n=1)	
	VCd (n=2)	Td (n=1)
	MPT (n=1)	
MW	Md (n=1)	
	RCd (n=1)	
Doença de cadeias leves	MPT (n=1)	Rd (n=1)
S. POEMS		Rd (n=1)

Vd: Bortezomib, Dexametasona; VCd: Bortezomib, Ciclofosfamida, Dexametasona; MPT: Melfalano, Prednisolona, Talidomida; Md: Melfalano, Dexametasona; Td: Talidomida, Dexametasona; Rd: Lenalidomida, Dexametasona; VMP: Bortezomib, Melfalano, Prednisolona; RCd: Rituximab, Ciclofosfamida, Dexametasona; S. POEMS: Síndrome polineuropatia, organomegália, endocrinopatia, proteína monoclonal, alterações cutâneas; GMSI: Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado; MM: Mieloma Múltiplo; MW: Macroglobulinemia de Waldenström

Bibliografia:

- 1- Chaudhry H, Mauermann M, Rajkumar S. Monoclonal Gammopathy Associated Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(5):838-850.
- 2- Kyle R, Larson D, Therneau T, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2018;378(3):241–249.
- 3- Koike H, Katsuno M. Paraproteinemia and neuropathy. *Neurol Sci.* 2021;42(3):4489–4501.
- 4- Rison R, Beydoun S. Paraproteinemic neuropathy: a practical review. *BMC Neurol.* 2016;16:13.
- 5- Rajkumar S, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(1):101-19.
- 6- Rajkumar S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):538-48.
- 7- Kapoor P, Ansell S, Fonseca R, et al. Diagnosis and Management of Waldenström Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy Guidelines 2016. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1257-1265.
- 8- Kelly J, Kyle R, O'Brien P, Dyck P. Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology.* 1981;31(11):1480–1483.
- 9- Latov N. Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Ann Neurol.* 1995;37(1):32-42.
- 10- Kawagashira Y, Koike H, Tomita M, et al. Morphological progression of myelin abnormalities in IgM-monoclonal gammopathy of undetermined significance anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010;69(11):1143–1157.
- 11- Koike H, Mouri N, Fukami Y, et al. (2021) Two distinct mechanisms of neuropathy in immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. *J Neurol Sci.* 2021;421:117305
- 12- Tomita M, Koike H, Kawagashira Y, et al.(2013) Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain.* 2013;136(8):2563–2578.
- 13- Koike H, Iijima M, Mori K, et al. Neuropathic pain correlates with myelinated fibre loss and cytokine profile in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(10):1171–1179.
- 14- Vallat J, Duchesne M, Corcia P, et al. The Wide Spectrum of Pathophysiological Mechanisms of Paraproteinemic Neuropathy. *Neurology.* 2020;96(5):214-225.
- 15- Chompoopong P, Almarwani B, Katirji B. Neuropathy associated with IgA monoclonal Gammopathy. A harbinger of AL amyloidosis. *J Neurol Sci.* 2021;422:117336.
- 16- Daniel A, Jani-Acsadi A. Clinical and electrodiagnostic correlations of paraproteinemic neuropathies. *Neurology.* 2017;88(16):5-129.
- 17- Orazio E, Bianco M, Nozza A. Advances in the Treatment of Paraproteinemic Neuropathy. *Curr Treat Options Neurol.* 2017;19(12):43.
- 18- Posa A, Emmer A, Kornhuber M. Severe CIDP-MGUS responsive to Rituximab. *Heliyon.* 2020;6(6):04230.
- 19- Callaghan B, Gallagher G, Fridman V, *et al.* Diabetic neuropathy: what does the future hold. *Diabetologia.* 2020;63:891–897.
- 20- Rögnvaldsson S, Steingrímsson V, Turesson I, et al. Peripheral neuropathy and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study including 15,351 cases and 58,619 matched controls. *Haematologica.* 2020;105(11):2679–2681.

- 21- Dalakas M, Rakocevic G, Salajegheh M, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol*. 2009;65(3):286–293.
- 22- Kawagashira Y, Koike H, Ohyama K, et al. Axonal loss influences the response to rituximab treatment in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy with anti-myelin-associated glycoprotein antibody. *J Neurol Sci*. 2015;348(1–2):67–73.
- 23- Steck A. Anti-MAG neuropathy: From biology to clinical management. *Journal of Neuroimmunology*. 2021;361:577725.
- 24- Cosemans C, Oben B, Arijs I, et al. Prognostic Biomarkers in the Progression from MGUS to Multiple Myeloma: A Systematic Review. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2018;18(4):235-248.
- 25- Avilés A, Zepeda G, Guzmán R, et al. Prognostic importance of beta-2-microglobulin in multiple myeloma. *Rev Invest Clin*. 1992;44(2):215-220.
- 26- Dispenzieri A. POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2019;94(7):812–827.
- 27- D’Souza A, Flynn K, Chhabra S, et al. Rationale and design of DUAL study: doxycycline to upgrade response in light chain (AL) amyloidosis (DUAL): a phase 2 pilot study of a two-pronged approach of prolonged doxycycline with plasma cell-directed therapy in the treatment of AL amyloidosis. *Contemp Clin Trials Commun*. 2017;24(8):33–38.
- 28- Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS (2021) Pathophysiology and therapeutic approaches to cardiac amyloidosis. *Circ Res* 128(10):1554–1575.
- 29- Matà S, Torricelli S, Barilaro A, et al. Polyneuropathy and monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS); update of a clinical experience. *J Neurol Sci*. 2021;423:117335.

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

