

Gamapatías monoclonales en lesiones del nervio periférico

Sergio Francisco Ramírez

RESUMEN

Las gammapatías monoclonales pueden ser causadas por inmunoglobulinas M, G, A y D. La expresión clínica de la neuropatía es lenta, progresiva y variada; puede cursar como mononeuropatía, neuritis múltiple y como neuropatía sensitiva, motora o mixta. En los aspectos funcional e histológico existen formas axonopáticas y mielínopáticas.

Su pronóstico está asociado a la presencia de malignidad y su tratamiento con esteroides, inmunosupresores, plasmaféresis o inmunoglobulinas pretende disminuir al menos en 50% la expresión sérica de las proteínas anormales. (Acta Neurol Colomb 2002; 18: 98-103).

SUMMARY

Monoclonal gammopathies could be caused by immunoglobulins M, G, A and D. Clinical course can be slow, progressive and so varied. It could appear as mononeuropathy, multiple mononeuropathies or as sensitive motor or mixed neuropathy. In physiological and histological fields there are axonal and demyelinating forms.

Its prognostic is associated with malignity diseases. The treatment goal with immunosupresors, plasmapheresis and immunoglobulins is to reduce in 50% the serum expression of abnormal proteins (Acta Neurol Colomb 2002; 18: 98-103).

INTRODUCCIÓN

Algunas neuropatías pueden asociarse a gamapatías por IgG, IgM e IgA. La presencia de inmunoglobulinas y de depósitos autoinmunes de IgM o IgG soportan la etiología autoinmune. En los años sesenta se informa que el 8% de los pacientes tenían gamapatía monoclonal IgM con neuropatía con macroglubulinemia de Weldenstrom (1). Hay reportes recientes donde la asociación de gamapatía monoclonal excede el 50% (2, 3). Los anticuerpos IgM monoclonales unidos a la mielina del nervio periférico se demostraron por primera vez en 1980 (4). Este antígeno fue identificado como una glicoproteína de la mielina (5). Los primeros casos se manifestaron como neuropatía axonal sensitivomotora lentamente progresiva con epidermolisis y anticuerpos IgM reactivos al sulfato de condroitina C y otros reactivos a gangliósidos y glicoproteínas de las membranas neuronales (6-8).

Las neuropatías con gamapatías monoclonales por IgG están asociadas generalmente a mielomas y amiloidosis (9). La incidencia de neuropatía periférica en mieloma múltiple es del 13%, y su principal mecanismo etiopatogénico es la degeneración axonal (10). Chazot informó el primer caso de gamapatía monoclonal IgG no maligna asociada con neuropatía (11). Los

estudios experimentales en ratones y la reproducción de la neuropatía soportan el posible mecanismo de los anticuerpos en la etiología de las lesiones del nervio periférico (12).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los anticuerpos son producidos por clones de células B referidas como proteínas monoclonales, proteína M, componente M, gamapatía monoclonal o paraproteína. Se clasifican como IgG, IgM, IgA acorde al tipo de cadena pesada. Pueden estar o no asociadas a malignidad de tipo linfoproliferativo de células B. Las gamapatías no asociadas a malignidad se diferencian de las asociadas por los bajos niveles en suero de proteína M, niveles muy bajos o no detectables de esta proteína en orina, la ausencia de signos de enfermedad sistémica, como lesiones líticas óseas, anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, fiebre y médula ósea sin evidencia de infiltración tumoral. Los anticuerpos monoclonales se demuestran en el 10% de los casos y su etiología es desconocida. La mayoría de las gamapatías monoclonales por IgM que cursan con neuropatía demuestran autoanticuerpos contra los antígenos neurales (13-15).

La prevalencia de la gamapatía monoclonal está entre el 0.15% y

el 1.2% y se incrementa en pacientes mayores de 60 años (15-18). La IgG se presenta en 60 a 80%, IgM 8 al 24%, IgA 0 a 17%, e IgD 0.5%. Así mismo la distribución de las cadenas en pacientes con gamapatía monoclonal no maligna, IgG 73 a 86%, IgM 0 a 14%, IgA 11 a 14% (15-20). La gamapatía biclonal se presenta entre 2 y 5% (13, 15, 20). La presencia de malignidad se identifica en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom o mieloma múltiple. El riesgo de transformación maligna a 10 años es variable y bajo 3-26% y no depende del tipo de inmunoglobulina (21). La prevalencia de neuropatía en pacientes con gamapatía monoclonal no maligna es más alta en pacientes con IgM que en pacientes con IgG e IgA. Sin embargo, 86% de los casos no malignos son IgG, 67% IgM y 17 IgA. El 3 a 32% de los pacientes con gamapatía monoclonal no maligna tienen evidencia clínica y electrofisiológica de neuropatía (22-24).

Neuropatía asociada a gamapatía monoclonal no maligna por IgM

La incidencia es de 5-50%, y se presenta en edades medianas, sin distinción de sexo. La localización inmunohistoquímica de los antígenos que reaccionan con las glicoproteínas y glicolípidos de tipo IgM en la mielina de los nervios periféricos y los autoanticuerpos se relaciona con la presentación clínica de la neuropatía en 65%. El 50% de los pacientes con neuropatía periférica y gamapatía monoclonal IgM tienen anticuerpos reactivos con la glicoproteína asociada a mielina (anti-MAG IgM). Los mecanismos fisiopatológicos son parecidos en las gamapatías monoclonales con o sin malignidad. La gamapatía IgM con malignidad se presenta con macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de células B y leucemia linfocítica crónica (26).

Los síndromes neuropáticos asociados son la polineuropatía sensitivo o sensorial de lenta progresión con anti-MAG, neuropatía desmielinizante motora asociada a anti-GM1 o GM2, neuropatía sensorial de fibra grande con anti-GD1b y la neuropatía sensorial axonal o desmielinizante relacionada con anticuerpos antisulfatide (27, 28). La mayoría de los pacientes con gamapatía monoclonal IgM y neuropatía en quienes no se detectan los anticuerpos cursan con neuropatía sensorial, algunos cursan con crioglobulinemia presentando mononeuropatía, mononeuritis múltiple y polineuropatía (29). Otros subgrupos tienen infiltración linfocítica, microangiopatía de los *vasa nervurum* o acumulación endotelial de la proteína M. Además, hay otro subgrupo de pacientes con pérdida sensorial, ataxia, neuroconducciones disminuidas, que usualmente no se observa en pacientes con gamapatía monoclonal IgG o IgA (29, 30).

La crioglobulinemia de tipo I se asocia a gamapatía monoclonal IgM, y se manifiesta como púrpura, fenómeno de Raynaud e infartos digitales a la exposición al frío. La crioglobulinemia de tipo 1 y 2, está relacionada con macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma múltiple, linfomas, leucemias linfocíticas y la crioglobulinemia de tipo 3 a infecciones y enfermedades del colágeno. La polineuropatía sensitivomotora dolorosa es más frecuente en la tipo 2, así como la mononeuropatía múltiple en la 3 (31).

Neuropatía asociada a gamapatía monoclonal maligna por IgM

La neuropatía es manifestación frecuente de la macroglobulinemia de Waldenstrom, presentándose en el 35% y los síntomas en el 20%, a los 60 años de edad. Los tipos de neuropatía son similares a los pre-

sentados en la gamapatía monoclonal IgM no maligna.

Neuropatía asociada a gamapatía monoclonal IgA e IgG maligna

Un porcentaje importante de la gamapatía monoclonal por IgG e IgA se asocia con amiloidosis primaria. La gamapatía monoclonal IgG e IgA asociada a malignidad cursa con mieloma múltiple, mieloma osteoesclerótico, linfoma de célula B, síndrome POEMS, conocido como síndrome de Crow-Fucase. El depósito amiloideo y la infiltración nerviosa son los mecanismos productores de la neuropatía periférica. La hiperproducción del factor de crecimiento vascular endotelial está implicada en el mecanismo fisiopatológico del síndrome POEMS. Los pacientes con neoplasias de células plasmáticas pueden cursar con otras manifestaciones neurológicas como radiculopatías, compresión epidural y fracturas óseas (33).

Neuropatía asociada a gamapatía monoclonal IgA e IgG no maligna

La gamapatía monoclonal no maligna IgM, se distingue de la IgG e IgA por la presencia de pérdida sensorial, ataxia y cambios en la neuronografía. Cursa con amiloidosis produciendo manifestaciones cardíacas, renales, disautonomía con hipotensión ortostática, cambios intestinales, vesicales y disfunción eréctil, presentándose en las dos terceras partes en hombres mayores de 65 años. La frecuencia de la neuropatía en amiloidosis es del 15 a 20%, IgG 67%, IgA 20%, IgM 7% e IgD 4%. Los cambios neuropáticos son heterogéneos con polineuropatía desmielinizante progresiva, indistinguible de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), polineuropatía mixta axonal y desmielinizante sensitivomotora y síndrome de túnel del carpo. Puede aparecer hasta dos o más antes de demostrarse la enfermedad (34, 35).

Neuropatía asociada a gamapatía monoclonal IgA e IgG maligna

La neuropatía se asocia a mieloma en 1 a 3% en pacientes mayores de 65 años, usualmente de tipo osteoesclerótico, siendo ésta sensorial, motora, axonal o desmielinizante y asociada a amiloidosis. Puede cursar con el síndrome POEMS y otros trastornos linfoproliferativos como la enfermedad de Castelman e hiperplasia linfática. El mieloma osteoclástico corresponde a menos del 3% de los mielomas, pero la prevalencia de neuropatía es hasta del 50%, en pacientes con promedio de 51 años de edad (35, 36).

DIAGNÓSTICO

La electroforesis de proteínas y la inmunoelectroforesis de proteínas por inmunofijación se utilizan para el reconocimiento de las gamapatías monoclonales (37). La cualificación de la proteína M ayuda a diferenciar la presencia de gamapatía monoclonal maligna de la no maligna. Valores mayores de 3gr/dL para IgG, 2gr/dL para IgM y 1gr/dL para IgA, son indicativos de mieloma o macroglobulinemia en 78% de los pacientes. No hay una correlación entre el valor de la proteína M y la progresión de la neuropatía. La elevación de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo se relacionan con neuropatía y gamapatías monoclonales no malignas (38). La innumoelectroforesis en orina, en ausencia de proteínas elevadas en suero detecta la presencia de proteínas pesadas o de Bence-Jones, en mieloma, macroglobulinemia y amiloidosis. La evidencia de proteínas en el suero, el líquido cefalorraquídeo, la orina, obliga al clínico a realizar estudios óseos en busca de mieloma osteoclástico y plasmocitoma. En mieloma osteoclástico la proteína M es IgG o IgA, relacionada con cadenas livianas de tipo lambda. La gamapatía monoclonal y la neuropatía se relacionan con la presencia de

anticuerpos contra las glicoproteínas y los glicolípidos por la técnica de ELISA. Estos anticuerpos contra la glicoproteína son detectados por Western Blot y los de glicolípidos por inmunoensayo y cromatografía (12).

La neuronografía ayuda a diferenciar la distribución y el tipo de neuropatía. La neuropatía axonal se presenta entre 13 y el 44%, siendo de tipo IgG o IgA en 47%. La neuropatía desmielinizante se presenta en el 56% y la mixta en 87%. La presencia de anticuerpos anti-MAG hace la diferencia con la CIDP (39).

La biopsia de nervio periférico también diferencia el tipo de neuropatía y puede demostrar depósitos de complemento e IgM. Las láminas de mielina con líneas de menor densidad, son típicas de gamapatía por IgM asociada a neuropatía y anticuerpos contra glicoproteínas (40). Las proteínas monoclonales están presentes en suero u orina en 89% de los pacientes con amiloidosis. El monitoreo de las proteínas cada tres meses es importante para detectar la presencia de transformación maligna. La evidencia clínica de incremento de la astenia, la adinamia, la fatiga, las infecciones, la falla multiorgánica o el sangrado sugieren transformación maligna (41).

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El pronóstico de la gamapatía monoclonal IgM no asociada a malignidad está relacionado con la transformación maligna. La pérdida inexplicable de peso, el aumento de proteinemia, la progresión de la neuropatía, los anticuerpos anti-MAG son signos de alarma para transformación maligna. Se han descrito sobrevividas hasta de 10 años (42). No hay diferencia en cuanto al curso clínico progresivo o intermitente de la neuropatía

y la presencia de gamapatía monoclonal IgG e IgA (43, 44).

Los factores relacionados en el pronóstico con la crioglobulinemia son la edad avanzada, los niveles de hemoglobina, la pérdida de peso y el tipo de crioglobulinemia. La mediana de sobrevivida es de 65 meses y 20% sobreviven 10 años (45).

El pronóstico para la asociación de neuropatía y amiloidosis se relaciona con la presencia y la severidad de la enfermedad sistémica renal y cardíaca, mayoría de las veces es pobre, con una mediana de sobrevivida de 13 meses, extensiva hasta 18 con el uso de prednisona. Cuando la manifestación primaria de la amiloidosis es la neuropatía la sobrevivida se extiende a dos años. Si el curso clínico es con mieloma el deterioro es rápido y pronóstico pobre. La mediana de la sobrevivida se relaciona con la presencia de mieloma o del síndrome POEMS. Si el mieloma es osteoclástico o POEMS la sobrevivida a 5 años es del 60% (43).

TRATAMIENTO

El tratamiento está dirigido a remover los anticuerpos circulantes, a reducir el número de células B que intervienen como mecanismo efector, y en la activación de complemento y los macrófagos, por lo consiguiente se usan inmunosupresores, plasmaféresis e inmunoglobulina humana intravenosa, dependiendo del tipo de gamapatía monoclonal. Está dirigido a la enfermedad monoclonal y no a la malignidad, cuyos tratamientos se hace con protocolos diferentes (47). Una adecuada terapia es aquella que reduce la proteína monoclonal en 50% en los siguientes tres meses del tratamiento. El seguimiento cuantitativo de las inmunoglobulinas es el marcador de la respuesta al tratamiento, así como el com-

portamiento clínico de la neuropatía (12).

La neuropatía desmielinizante con gamapatía IgM responde a inmunosupresores como fludarabine, clorambucil y ciclofosfamida. La plasmaféresis ha demostrado efectividad en 50% de los casos. La inmunoglobulina humana no tiene respuesta adecuada, excepto en los pacientes con neuropatía motora con gamapatía monoclonal IgM y anti-GM1 (47, 48). Está por demostrarse el efecto sobre la neuropatía de los anticuerpos monoclonales DC-20 en pacientes con linfoma no Hodgkin de célula B (49). La variedad axonal de la neuropatía con gamapatía monoclonal IgM responde a plasmaféresis en combinación de prednisona y ciclofosfamida. La macroglobulinemia con IgM se trata con fludarabine, clorambucil y otros agentes quelantes con repuesta hasta en 50% o con altas dosis de mefalan (50).

Así como la neuropatía por gamapatía monoclonal IgM responde a plasmaféresis, la neuropatía por macroglobulinemia de Waldenstrom es refractaria a plasmaféresis. El fludarabine y el cladribine obtienen respuesta en la mitad de los pacientes. Otras drogas como el clorambucil y los quelantes también demostraron respuesta en 50% de los pacientes con neuropatía y macroglobulinemia (51).

La neuropatía con crioglobulinemia responde evitando la exposición al frío, a la prednisona, a la plasmaféresis y a los inmunosupresores. Los trabajos con inmunoglobulina humana todavía no son conclusivos. En la presencia de crioglobulina mixta el tratamiento con interferón alfa demostró efectividad en 86% de los pacientes (52). Si la crioglobulinemia se asocia a hepatitis también hay buenos resultados con interferón alfa, pero

hay casos descritos con deterioro y su uso (53).

En la amiloidosis primaria las altas dosis de esteroides, inmunosupresores y el trasplante de médula ósea han demostrado el beneficio de la neuropatía. En los pacientes que cursan con mieloma las dosis altas de prednisona y mefalan, mejoraron los síntomas neuropáticos (21). El plasmocitoma se trata con cirugía, radioterapia y prednisona. Las lesiones únicas tratadas con radioterapia mejoran la neuropatía en 50% de los casos. El mieloma osteoclastico se trata con prednisona y melfelan, y en los casos refractarios se usa la plasmaféresis (54).

CONCLUSIÓN

Las neuropatías por gamapatías monoclonales pueden ser por IgM, IgG, IgA e IgD. El tipo de neuropatía es variado y se puede clasificar como mononeuropatía, mononeuritis múltiple, polineuropatía motora, polineuropatía sensorial, polineuropatía sensitivomotora. Funcional e histológicamente puede ser mielinopatía, axonopatía o mixta, con lesión de fibra grande o pequeña. Su curso clínico es crónico, lentamente progresivo o intermitente. Su pronóstico está relacionado con la presencia de malignidad como en la macroglobulinemia de Waldenstrom, la leucemia linfocítica crónica y el linfoma de célula B, para la gamapatía monoclonal IgM, el mieloma múltiple, el mieloma osteoesclerótico, linfoma de célula B y el síndrome POEMS, para la gamapatía IgG e IgA. En ausencia de malignidad se asocian con anticuerpos sulfatide, GM1, GM2, GD1a, GD1b, GTb1b, las gamapatías de tipo IgM. La crioglobulinemia tipo 1 puede ser por IgM, IgG e IgA. La de tipo 1 está asociada a IgM, y a 2 IgM y policlonal, usualmente de tipo IgG. La neuropatía asociada a amiloi-

dosis con gamapatía monoclonal puede ser IgG o IgA más que IgM. El tratamiento tiene como fin disminuir las proteínas hasta en un 50% en los siguientes tres meses, con corticoterapia, inmunosupresores, plasmaféresis y en algunos casos inmunoglobulina humana o interferón.

REFERENCIAS

1. **Logothetis J, Silverstein P, Coe J.** Neurological aspects of Waldenstrom macroglobulinemia. *Arch Neurol* 1960;5:564-573.
2. **Arfmann M, Harbs H, Deicher H, et al.** Polyneuropathie bei Makroglobulinämie Waldenstrom. *Aktuel Neurol* 1984;11:7-12.
3. **Nobile-Orazio E, Baldini L, Barbieri S, et al.** Treatment of patients with neuropathy and anti-MAG IgM M-proteins. *Ann Neurol* 1988;24:93-97.
4. **Latov N, Sherman WH, Vlahides G.** Therapy of neuropathy associated with anti-MAG IgM monoclonal gammopathy with rituxan. *Neurology* 1999;52:A551.
5. **Latov N.** Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Ann Neurol* 1995;37:S32-S42.
6. **Sherman WH, Latov N, Hays AP, et al.** Monoclonal IgM-k antibody precipitating with chondroitin sulphate C from patients with axonal polyneuropathy and epidermolysis. *Neurology* 1983;33:192-201.
7. **Briani C, Santoro M, Latov N.** Antibodies to chondroitin sulfates A, B, and C: clinico-pathological correlates in neurological diseases. *J Neuroimm* 2000;108:216-220.
8. **Clarke E.** Peripheral neuropathy associated with multiple myelomatosis. *Neurology* 1956;6:146-151.
9. **Walsh JC.** The neuropathy of multiple myeloma. An electrophysiological and histological study. *Arch Neurol* 1971;25:404-414.
10. **Besinger UA, Toyka KV, Anzil AP, Neumeier D, Rauscher R, Heining K.** Myeloma neuropathy: passive transfer from man to mouse. *Science* 1981;213:1027-1030.
11. **Chazot G, Berger B, Carrier H, et al.** Manifestations neurologiques des gammopathies monoclonales. *Rev Neurol* 1976;132:195-212.
12. **Kelly JJ, Adelman LS, Berkman E,**

- Bhan I.** Polyneuropathies associated with IgM monoclonal gammopathies. *Arch Neurol* 1988;**45**:1355-1359.
13. **Kelly JJ, Kyle RA, Miles JM, O'Brien PC, Dyck PJ.** The spectrum of peripheral neuropathy in myeloma. *Neurology* 1981a;**31**:24-31.
 14. **Kelly JJ, Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ.** Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology* 1981b;**31**:1480-1483.
 15. **Axelsson U, Bachmann R, Hallen J.** Frequency of pathological proteins (M-components) in 6,995 Sera from an adult population. *Acta Med Scand* 1966;**179**:235-247.
 16. **Kyle RA, Finkelstein S, Elveback LR, Kurland LT.** Incidence of monoclonal proteins in a Minnesota community with a cluster of multiple myeloma. *Blood* 1972;**40**:719-724.
 17. **Malacrida V, De Francesco D, Banfi G, Porta FA, Riches PG.** Laboratory investigation of monoclonal gammopathy during 10 years of screening in a general hospital. *J Clin Pathol* 1987;**40**:793-797.
 18. **Vladutiu AO.** Prevalence of M-protein in serum of hospitalized patients. Physicians' response to finding M-proteins in serum protein electrophoresis. *Ann Clin Lab Sci* 1987;**17**:157.
 19. **Fine JM, Lambin P, Leroux P.** Frequency of monoclonal gammopathy ('M Components') in 13,400 Sera from blood donors. *Vox Sang* 1972;**23**:336-343.
 20. **Saleun JP, Vicariot M, Deroff P, Morin JF.** Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistere, France. *J Clin Pathol* 1982;**35**:63-68.
 21. **Kyle RA.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma. Implications for progression to overt multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;**11**:71-78.
 22. **Kahn SN, Riches PG, Kohn J.** Paraproteinemia in neurological disease: incidence, associations, and classification of monoclonal immunoglobulins. *J Clin Pathol* 1980;**33**:617-621.
 23. **Osby E, Noring L, Hast R, Kjellin KG, Knutsson E, Siden A.** Benign monoclonal gammopathy and peripheral neuropathy. *Br J Haematol* 1982;**51**:531-539.
 24. **Gosselin S, Kyle RA, Dyck PJ.** Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Ann Neurol* 1991;**30**:54-61.
 25. **Nobile-Orazio E, Latov N, Hays AP, et al.** Neuropathy and anti-MA antibodies without detectable serum M-proteins. *Neurology* 1984;**34**:218.
 26. **Meucci N, Baldini L, Cappellari A, et al.** Anti-myelin associated glycoprotein antibodies predict the development of neuropathy in asymptomatic patients with IgM monoclonal gammopathy. *Ann Neurol* 1999;**46**:119-122.
 27. **Cavanna B, Carpo M, Pedotti R, et al.** Anti-GM2 IgM antibodies: clinical correlates and reactivity with a human neuroblastoma cell line. *J Neuroimmun* 1999;**94**:157-164.
 28. **Eurelings M, Ang CW, Notermans NC, et al.** Antiganglioside antibodies in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Neurology* 2001;**57**:1909-1912.
 29. **Notermans NC, Wokke JH, Lokhorst HM, Franssen H, van der Graaf Y, Jennekens FG.** Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. A prospective study of the prognostic value of clinical and laboratory abnormalities. *Brain* 1994;**117**:1385-393.
 30. **Notermans NC, Wokke JH, Van den Berg LH, et al.** Chronic idiopathic axonal polyneuropathy. Comparison of patients with and without monoclonal gammopathy. *Brain* 1996;**119**:421-427.
 31. **Ferri C, La Civita L, Cirafisi C, et al.** Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical and electrophysiologic investigations. *J Rheumatol* 1992;**19**:889-895.
 32. **Driedger H, Pruzanski W.** Plasma cell neoplasia with peripheral polyneuropathy. *Medicine* 1988;**59**:301-310.
 33. **Kyle RA.** Diagnostic criteria of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;**6**:347-358.
 34. **Di Troia A, Carpo M, Meucci N, et al.** Clinical features and anti-neural reactivity in neuropathy associated with IgG monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Neurol Sci* 1999;**164**:64-71.
 35. **Notermans NC, Wokke JH, Lokhorst HM, Franssen H, van der Graaf Y, Jennekens FG.** Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. A prospective study of the prognostic value of clinical and laboratory abnormalities. *Brain* 1994;**117**:1385-93.
 36. **Ohi T, Kyle RA, Dyck PJ.** Axonal attenuation and secondary segmental demyelination in myeloma neuropathies. *Ann Neurol* 1985;**17**:255-261.
 37. **Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al.** A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 1997;**336**:1202-1207.
 38. **Gosselin S, Kyle RA, Dyck PJ.** Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Ann Neurol* 1991;**30**:54-61.
 39. **Gorson KC, Ropper AH.** Axonal neuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Neurol Neurosurg Psych* 1997;**63**:163-168.
 40. **Cocito D, Isoardo G, Ciaramitaro P, et al.** Terminal latency index in polyneuropathy with IgM paraproteinemia and anti-MAG antibody. *Muscle Nerve* 2001;**24**:1278-1282.
 41. **Meier C, Vandeveld M, Steck A, Zurbriggen A.** Demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal IgM-paraproteinaemia. Histological, ultrastructural and immunocytochemical studies. *J Neurol Sci* 1984;**63**:353-67.
 42. **Eurelings M, Notermans N, Van de Donk N, et al.** Risk factors for hematological malignancy in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve* 2001;**24**:1295-302.
 43. **Miralles GD, O'Fallon JR, Talley NJ.** Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy. The spectrum of POEMS syndrome. *N Engl J Med* 1992;**327**:1919-1923.
 44. **Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, Di Troia A, Scarlato G.** Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. *Brain* 2000;**123**:710-717.
 45. **Gertz MA, Fonseca R, Rajkumar SV.** Waldenström's macroglobulinemia. *Oncologist* 2000;**5**:63-67.
 46. **Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA.** Prognosis of patients with primary systemic amyloidosis who present with dominant neuropathy. *Am J Med* 1998;**104**:232-237.
 47. **Nobile-Orazio E, Baldini L, Barbieri**

- S, et al.** Treatment of patients with neuropathy and anti-MAG IgM M-proteins. *Ann Neurol* 1988;**24**:93-97.
48. **Simovic D, Gorson KC, Ropper AH.** Comparison of IgM-MGUS and IgG-MGUS polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* 1998;**97**:194-200.
49. **Latov N, Sherman WH, Vlahides G.** Therapy of neuropathy associated with anti-MAG IgM monoclonal gammopathy with rituxan. *Neurology* 1999;**52**:A551.
50. **Pestronk A.** Multifocal motor neuropathy: diagnosis and treatment. *Neurology* 1998;**51**:S22-S24.
51. **Dimopoulos MA, Galani E, Matsouka C.** Waldenstrom's macroglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;**13**:1351-1366.
52. **Cohen P, Nguyen QT, Deny P, et al.** Treatment of mixed cryoglobulinemia with recombinant interferon alpha and adjuvant therapies. A prospective study on 20 patients. *Ann Med Interne (Paris)* 1996;**147**:81-86.
53. **Khella SL, Frost S, Hermann GA, et al.** Hepatitis C infection, cryoglobulinemia, and vasculitic neuropathy. Treatment with interferon alfa: case report and literature review. *Neurology* 1995;**45**:407-411.
54. **Kyle RA.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma. Implications for progression to overt multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;**11**:71-87.