



**Tuğba OKLUOĞLU**  
**Şevki ŞAHİN**  
**Nilgün ÇINAR**  
**Sibel KARŞIDAĞ**

Maltepe Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı,  
İstanbul, TÜRKİYE

## **IgG Monoklonal Gamopati ile İlişkili Bir Polinöropati Olgusu**

Monoklonal gamopatiler (MG), plazma B hücreleri ile ilişkili hastalıklardır. MG'lerin sistemik bulguları, önemi belirsiz monoklonal gamopatileri (*Monoclonal gammopathy of undetermined significance*-MGUS), plazmositom, multipl myelom ve Waldenström makroglobulinemisini kapsar. MGUS, neoplazik olmayan, kemik iliği plazma hücrelerinin klonal çoğalması ile ilgili, organ hasarına yol açmamış bir hastalıktır. Bu çalışmada, 73 yaşında IgG MGUS tanısı koyulan simetrik motor ağırlıklı periferik nöropatisi olan erkek hasta sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Antikor, monoklonal, gamopati, immünglobulin, polinöropati.

### **A Case of Polyneuropathy Associated with IgG Monoclonal Gammopathy**

Monoclonal gammopathies (MG) are diseases related to plasma B-cell disorders. The systemic manifestations of MG are monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), plasmocytoma, multiple myeloma, and Waldenstrom's macroglobulinemia. MGUS is not a malignant disorder, but characterized by limited clonal proliferation of the bone marrow plasma cells without any evidence of organ damage. In the present study,, we report a case of a 73-year-old male who was diagnosed to have symmetrical motor predominant peripheral neuropathy associated with IgG MGUS.

**Key Words:** Antibody, monoclonal, gammopathy, immunoglobulin, polyneuropathy.

### **Giriş**

Monoklonal gamopatilerin (MG) sistemik bulguları oldukça geniş ve değişkendir. Hipervizkozite sendromlarından, nörolojik bulgulara, POEMS sendromuna (polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gamopati ve deri değişiklikleri sendromu) kadar geniş bir yelpaze içerir (1). Sistemik bulguların varlığı monoklonal immünglobulinlerin miktarı ve antijenlere karşı gelişmiş oto-antikorların aktivitesi ile ilişkilidir (1, 2).

İlk kez 1980'de Kahn ve ark. (2) tarafından iyi huylu monoklonal gamopatilerle periferik nöropati birlikteliği bildirilmiştir. Önemi belirsiz monoklonal *gamopati* (*Monoclonal gammopathy of undetermined significance*-MGUS), neoplazik karakterde olmamakla birlikte tek bir klonun veya birden fazla klonun fazla immünglobulin sentezlemesine bağlı, Ig G, M veya Ig A artışı ile ilişkili durumları kapsar (3-6). MGUS'lu olgu serilerinde semptomatik nöropati prevalansı %8 ile %36 arasında bildirilmiştir (7). Monoklonal gamopati ile ilişkili polinöropati olgularında en sık görülen izotip immün globulin M (IgM) ikincisi ise IgG'dir (8, 9, 10). MGUS olgularında polinöropati sıklıkla demiyelinizan karakterde olmakla beraber mikst tipte veya saf aksonal tipte de olabilmektedir (11). Oldukça heterojen bir grup olmakla beraber ileri yaşta kronik polinöropati olgularında gamopatilerin akılda tutulması gerekmektedir. Bu yazıda literatürde az rastlanması nedeniyle IgG ile ilişkili monoklonal gamopatiye bağlı bir polinöropati olgusu sunulmuştur.

**Geliş Tarihi :** 23.03.2010  
**Kabul Tarihi :** 29.07.2011

### **Yazışma Adresi Correspondence**

**Şevki ŞAHİN**  
Maltepe Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı,  
İstanbul-Türkiye

**drsahin@gmail.com**

### **Olgu sunumu**

Yetmiş üç yaşında işçi emekli erkek hasta, yaklaşık 6 yıldır giderek artan yürüme güçlüğü, halsizlik, isteksizlik ve giderek artan kilo kaybı tanımlamaktaydı. Özgeçmişinde hipertansiyon dışında özellik yoktu. Marangozluktan emekli olan hastada belirli bir kimyasalla uzun süreli temas öyküsü saptanmadı. Soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenede tüm sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Duygu durumu depresif olan hastanın nörolojik bakışında tüm ekstremitelerde distallerinde 2/5, proksimallerinde 4/5 düzeyinde simetrik kas gücü kaybı saptandı. Derin tendon refleksleri hipoaktif, taban cildi refleksi iki yanlı plantar olarak saptandı. Hastanın alt ekstremitelerde addüktör kas grubunda belirgin atrofi mevcuttu. Duyu bozukluğu saptanmadı. Hemogram, sedimentasyon, C-reaktif protein, vitamin B12, folik asit, tiroid paneli, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, hepatit belirteçleri, anti-human immunodeficiency virus (HIV) ve tümör belirteçleri (alfa-fetoprotein, karsino

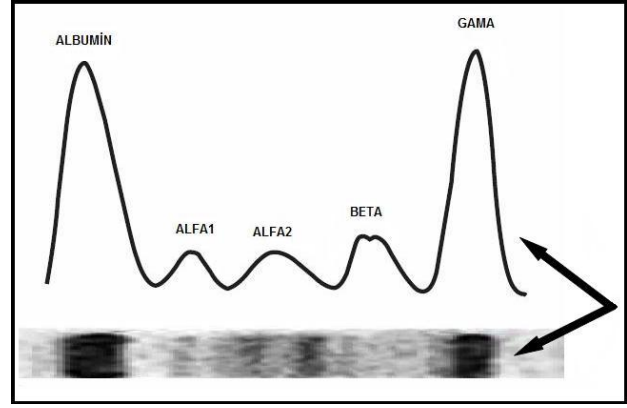
embriyogenik antijen, CA-125, CA 19-9 ve prostat spesifik antijen) normal sınırlar içinde bulundu. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde; protein düzeylerindeki belirgin artış dışında diğer parametreler normal sınırlar içindeydi (albumin 40.0 mg/dl, total protein 101.3 mg/dl, Na; 146 mmol/l, Klor 116 mmol/l, Glukoz: 59 mg/dl, eş zamanlı kan şekeri 100 mg/dl). Beyin manyetik rezonans (MR) incelemesinde birkaç adet iskemik gliotik değişiklik dışında anlamlı patolojik bulgu saptanmadı. Servikal MR'da minimal disk taşmaları dışında miyelomalazi bulgusu saptanmadı. Akciđer grafisinde anlamlı lezyon saptanmadı. Elektromiyografi (EMG) incelemesinde motor ağırlıklı mikst tipte kronik polinöropati ile uyumlu bulgular saptandı (Tablo 1-2). İğne EMG incelemesinde yaygın kronik denervasyon bulguları izlendi. Protein elektroforezinde gama bandı yüksek olarak bulundu (%31,3) (Şekil 1). BOS'da oligoklonal band pozitifliği (IgG: 242.71 mg/l). İmmünoelektroforez sonuçlarında Ig G artışı saptandı (Ig G 2196.4 mg/dl, Ig M:136.8 mg/dl, Ig A: 370.2 mg/dl). Gangliozid profili (GM1-3, GQ1, GD) sonuçları negatif olarak bulundu. Bu laboratuvar sonuçlarına göre IgG ile ilişkili önemi belirsiz monoklonal gamopatiye bağlı nöropati tanısı konulan hastaya bir günlük intravenöz 1gr siklofosfamid tedavisi verildi. Siklofosfamid tedavisine aylık kürler halinde devam edilmesi planlandı. İkinci kürün ardından hasta bastonla yürüyebilir hale geldi. Dördüncü kürün sonunda hastanın nörolojik muayenesi ve herhangi bir antidepresan tedavi almaksızın duygudurumu normale döndü.

**Tablo 1.** Motor sinir ileti çalışması sonuçları: Distal latans değerleri hafif düzeyde uzun, ileti hızları ve amplitüd değerleri ise alt ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere düşüktür [SİH: Sinir ileti hızı].

Motor Sinir	Distal Latans (ms)	Amplitüd	SİH (m/s)
Peroneal, Sađ	5.6	1.42 mV	
		973.00 uV	34.3
		573.00 mV	32.9
Tibial, Sađ	4.75	837.00 uV	
		563.00 uV	28.6
Median, Sol	4.12	1.65 mV	
		1.16 mV	42.4
Ulnar, Sađ	3.5	1.25 mV	
		2.17 mV	43.4
		1.51 mV	41.8

**Tablo 2.** Duysal sinir ileti çalışması sonuçları: Başlangıç latans değerleri hafif uzun, amplitüd ve ileti hızları normal sınırlar içerisindedir. Alt ekstremitelerde sural sinir yanıtları elde edilememiştir. [SİH: Sinir ileti hızı].

Duysal Sinir	Distal Latans (ms)	Amplitüd	SİH (m/s)
Median, Sađ	3.56	12.00 uV	64.5
Ulnar, Sađ	3.08	5.80 uV	48.1
Sural, Sađ*	-----	-----	-----



**Şekil 1.** Protein elektroforezi: Belirgin düzeyde yüksek gama bandı izlenmektedir.

### Tartışma

Monoklonal gamopati (MG)'ler, plazma hücrelerinin kontrolsüz çoğalması nedeniyle immünglobulinlerin aşırı üretilmesi sonucu meydana gelen bir grup hastalıktır (3,4). Bu proteinler, monoklonal proteinler, M proteini, paraproteinler veya immünglobulinopatiler olarak da isimlendirilir ve hastaların serumunda, idrarında tespit edilebilir. Aynı sınıftan 2 ağır zincir, kappa veya lambda grubundan 2 hafif zincir içerirler. Bazı olgularda plazma hücreleri sadece hafif zincirlerden oluşan ve idrarda tespit edilen Bence-Jones proteini olarak isimlendirilen protein saptanabilir (12). Plazma hücre hastalıklarının, tüm hematolojik malinitelerin %7'ne karşılık geldiği belirtilmiştir (13). MG plazma hücre diskrazisi olarak isimlendirilen, altta yatan bir malinitenin sonucu da gelişebilmektedir. Bu tip, genellikle multipl miyelom, amiloidoz, Waldenström makroglobulinemisi veya plazmositom ile birlikte dir. Bu durumun saptanmadığı olgularda ise iyi huylu tek bir plazma hücresi klonunun çoğalması söz konusudur. Bu tip önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) olarak isimlendirilir (14).

MGUS daha çok erkeklerde olmak üzere prevalansı 50 yaş ve üstü popülasyonda %2.1 den %5'e kadar değişen oranlarda bildirilmiştir. Prevalansı yaşla artar. Seksen beş yaş üstü erkeklerde %8.9'a, kadınlarda ise %7'ye ulaşır (15-18).

Monoklonal gamopatilerde polinöropatinin gelişmesi, monoklonal protein ile immün mekanizmalı sinir hasarına bağlıdır. Sebebi bilinmeyen polinöropatili hastaların yaklaşık olarak %10'da monoklonal gamopati saptanmıştır (19).

Üç tip M proteini mevcuttur. Bunlar IgM, IgG ve en az olarak da IgA izotipindedir. Polinöropati ve MGUS birlikteliği olan olguların %50'sinde Ig M, %35'inde Ig G, % 15'inde Ig A ile ilişkili M proteini saptanmıştır (9, 20, 21). Polinöropati almaksızın MGUS saptanan olguların ise % 15'inde Ig M, %70'inde IgG, %10'unda ise Ig A ile ilişkili M proteini saptanmıştır (21). Ençok IgM tipi M proteini olan MGUS hastalarında polinöropati eşlik etmekle beraber bizim hastamızda Ig G ile ilişkili monoklonal gamopatiye bağlı nöropati saptanmıştır.

IgM MGUS ile IgA ve IgG MGUS'un klinik tabloları birbirinden farklıdır. IgM MGUS, daha çok duysal bozukluklar, tremor, ataksi, elektrofizyolojik olarak belirgin demiyelinizasyon bulguları ile seyrederek ve plazma değişimine daha az cevap verir. IgM MGUS nöropatilerinin % 50'de anti-myelin ilişkili glikoprotein pozitif olarak saptanır (22).

IgA MGUS nöropatisinin yavaş ilerleyici olduğu, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KIDP) ile karışabilen tablolara yol açabildiği, hafif-orta duysal bozuklukla birlikte belirgin motor etkilenim ile karakterli olduğu tanımlanmaktadır (23). Değişik serilerde IgG MGUS'la birlikte olan nöropatilerin iki türde olabildiği belirtilmiştir. Birinci tür, klinik ve elektrofizyolojik olarak KIDP'tan ayrılamayan kronik ilerleyici veya ataklarla seyreden demiyelinizan türde motor bulguların hakim olduğu polinöropatidir. İkinci tür ise hafif, yavaş ilerleyici, duysal bulguların hakim olduğu, elektrofizyolojik olarak aksonal yada mikst tipte nöropatidir (23-25). Literatürde, IgG MGUS ile KIDP birlikteliği saptanan olgular bildirilmiş ancak bu formun (MGUS-KIDP) günümüzde idiyopatik KIDP olarak adlandırılan olgulardan ne ölçüde ayrılabileceğinin tartışılması gerektiği belirtilmiştir (25). Gerek idiyopatik KIDP gerek MGUS-KIDP olgularında farklı anti-nöral antikorlar saptanmıştır. Bunlar tubulin, glikosfingolipitlere karşı antikorlar ve miyelinle ilişkili globuline karşı antikor (anti-MAG) kapsar (26).

Hastamız, yavaş ilerleyen, motor bulguların hakim olduğu, elektrofizyolojik olarak aksonal tutulumu belirgin mikst tipte bir IgG MGUS olgusudur. Öncelikle

olgumuzda klinik olarak kronik ilerleyici KIDP, paraneoplastik nöropatiler ön tanıda düşünülmüştür. Hastanın kilo kaybı, belirgin adinamisi nedeniyle ileri tetkikler yapılmıştır. Protein elektroforezinde gama bandının yüksek olması, immün elektroforezde IgG'nin yüksek bulunması, BOS'ta belirgin protein artışı saptanması bizi IgG MGUS tanısına götürmüştür. Gangliozid profiline bakılmıştır, ancak tubulin antikor, sfingolipidlere karşı antikor ve anti-MAG gibi anti-nöral antikorlara bakılmamıştır.

MGUS nöropatilerinin tedavisinde kortikosteroidler, immünsuppressifler, intravenöz immünglobulin ve plazma değişimi kullanılmaktadır (3, 5, 6, 21, 27). IgG MGUS hastalarının %60'dan fazlasının immün tedavi ile düzeldiği, kontrollü çalışmalarda plazma değişiminin IgG ve IgA MGUS'la birlikte nöropatisi olan olgularda çok etkin olduğu belirtilmektedir (7). Tedavide öncelikle maliyet ve yan etki/etkinlik olarak en yararlı stratejinin seçilmesi uygun olacaktır. Olgumuz ayda bir gün verilen, düşük maliyetli bir tedavi seçeneği olan siklofosfamide çok iyi yanıt vermiştir.

Kronik ilerleyici yada ataklar halinde seyreden ileri yaş nöropati olgularında monoklonal gamopatilere bağlı nöropati olabileceği düşünülmelidir. Altta yatan diabetes mellitus, endokrin bozukluklar, B12 vitamin eksikliği gibi nedenler saptansa dahi protein elektroforezi ve gerektiğinde immün elektroforez mutlaka yapılması gerekli tetkikler olmalıdır.

## Kaynaklar

1. Decaux O, Laurat E, Perlat A, et al. Systemic manifestations of monoclonal gammopathy. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 457-461.
2. Kahn SN, Riches PG, Kohn J. Paraproteinaemia in neurologic diseases; Incidence, associations and classification of monoclonal immunoglobulins. *J Clin Pathol* 1980; 33: 617-621.
3. Öge AE, Parman Y. Polinöropatiler. In: Öge AE, Bahar SZ (Editors). *Nöroloji*. 1.Baskı. İstanbul: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, 2004: 591-625.
4. Vital A. Paraproteinemic neuropathies. *Brain Pathol* 2001; 11: 399-407.
5. İrkeç C. İmmün nöropati ve miyopatiler. *Türk Nöroloji Dergisi* 1997; 3: 90-97.
6. Lozeron P, Adams D. Monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2007;20: 536-541.
7. Hadden RD, Nobile-Orazio E, Sommer C, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of paraproteinaemic demyelinating neuropathies: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2006;13: 809-818.
8. Notermans NC, Wokke JHJ, Lokhorst HM, et al. Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. A prospective study of the prognostic value of clinical and laboratory abnormalities. *Brain* 1994; 117: 1385-1393.
9. Nobile-Orazio E, Barbieri S, Baldini L, et al. Peripheral neuropathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance: prevalence and immunopathogenetic studies. *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 383-390.
10. Vrethem M, Cruz M, Wen-Xin H, et al. Clinical, neurophysiological and immunological evidence of polyneuropathy in patients with monoclonal gammopathies. *J Neurol Sci* 1993; 114: 193-199.
11. Kyle RA. "Benign" monoclonal gammopathy—after 20 to 35 years of follow up. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 26-36.
12. Tamimi W, Alaskar A, Alassiri M, et al. Monoclonal gammopathy in a tertiary referral hospital. *Clin Biochem* 2010; 43: 709-713.
13. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. *Cancer Statistics*, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5-26.
14. Keren DF, Alexanian R, Goeken JA, et al. Guidelines for clinical and laboratory evaluation of patients with monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 106-107.
15. Bergsagel D. The incidence and epidemiology of plasma cell neoplasms. *Stem Cells* 1995; 13(Suppl 2): 1-9.
16. Morgan GJ, Davies FE, Linet M. Myeloma aetiology and epidemiology. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 223-234.

17. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8: 761-781.
18. Anagnostopoulos A, Evangelopoulou A, Sotou D, et al. Incidence and evolution of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in Greece. *Ann Hematol* 2002; 81: 357-361.
19. Kelly JJ, Kyle RA, O'Brien PC, Kohn J. Prevalence of monoclonal proteins in peripheral neuropathy. *Neurology* 1981; 31: 1480-1483.
20. Suarez GA, Kelly JJ. Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance: further evidence that IgM-MGUS neuropathies are different than IgG-MGUS. *Neurology* 1993; 43: 1304-1308.
21. Ramchandren S, Lewis RA. Monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2009; 22: 480-485.
22. Simoric D, Gorson CK, Ropper AH. Comparison of IgM-MGUS and IgG-MGUS polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 194-200.
23. Hermosilla E, Lagueny A, Vital C, et al. Peripheral neuropathy associated with monoclonal IgG of undetermined significance: clinical, electrophysiologic, pathologic and therapeutic study of 14 cases. *J Periph Nerv Syst* 1996;1: 139-148.
24. Gorson KC, Ropper AH. Axonal neuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 163-168.
25. Troia AD, 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.
26. Connolly AM, Pestronk A, Trotter JL, et al. High titer selective serum anti-beta-tubulin antibodies in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1993;43: 557-562.
27. Gosselin S, Kyle RA, Dyck PJ. Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Ann Neurol* 1991; 30: 54-61.