

Συνύπαρξη κατά πλάκας σκλήρυνσης και μονοκλωνικής γαμμαπάθειας ακαθόριστης σημασίας

Μ. Ρέντζος, Κ. Γκοτοσίδης, Α. Καπώνη, Α. Μπονάκης, Κ. Κιθιντιρέας

Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο, Αθήνα

Association of multiple sclerosis with monoclonal gammopathy of undetermined significance

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου: Κατά πλάκας σκλήρυνση, Μονοκλωνική γαμμαπάθεια ακαθόριστης αιτιολογίας

Ασθενείς με μονοκλωνική γαμμαπάθεια ακαθόριστης σημασίας (MGUS) εμφανίζουν νευρολογικές διαταραχές, όπως περιφερική νευροπάθεια και νόσο του κινητικού νευρώνα. Οι νευροπάθειες είναι συνήθως απομυελινωτικές αισθητικοκινητικές και σε πολλές από αυτές οι μονοκλωνικές ανοσοσφαιρίνες δρουν ως αυτοαντισώματα έναντι σύμπλοκων σακχαρούχων ουσιών (glycoconjugates), όπως η σχετιζόμενη με τη μυελίνη γλυκοπρωτεΐνη (MAG) ή η σουλφο-3-γλυκουρονική παραγλοβοσίδη (SGPG).^{1,2} Είναι γνωστό ότι σε ορισμένες πολυνευροπάθειες, όπως η χρόνια φλεγμονώδης απομυελι-

νωτική πολυριζονευροπάθεια (CIDP)³⁻⁵ και η πολυνευροπάθεια με συνοδό IgM παραπρωτεΐναιμία,⁶ συνυπάρχει απομυελίνωση του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Η κατά πλάκας σκλήρυνση είναι μια τυπική απομυελινωτική νόσος του ΚΝΣ. Η συνύπαρξή της με τη μονοκλωνική γαμμαπάθεια ενδεχομένως να αποτελεί ένδειξη της ύπαρξης αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ δυσφαιριναιμίας και κατά πλάκας σκλήρυνσης.

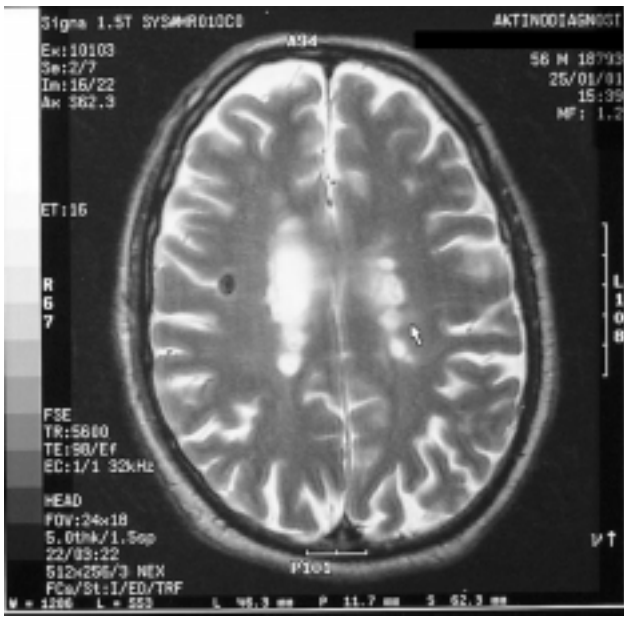
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

1η Περίπτωση

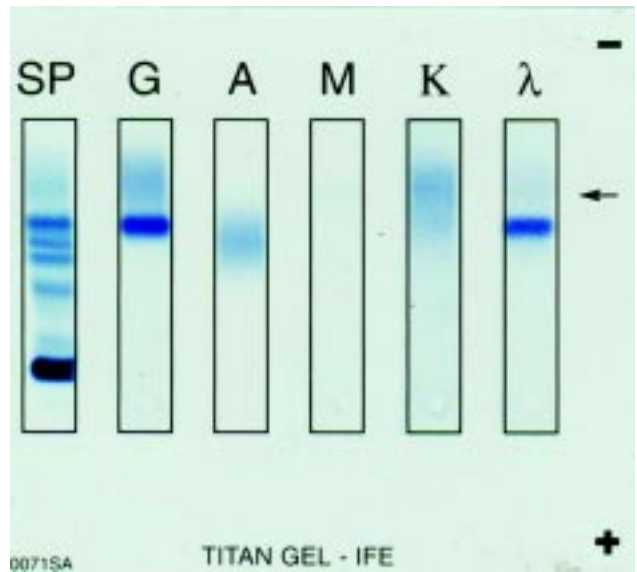
Ασθενής 56 ετών, ναυτικός, εισήχθη στη Νευρολογική Κλινική του Νοσοκομείου μας έχοντας εμφανίσει δυσχέρεια ορθοστάτησης και βάδισης. Η συμπτωματολογία είχε αιφνίδια εγκατάσταση πριν από ένα 4μνο και έκτοτε παρουσίασε βραδεία επιδείνωση. Ο ασθενής ανέφερε επεισόδια διπλωπίας πριν από 15 έτη, ενώ περιγράφεται ένα επεισόδιο αστάθειας πριν από 13 έτη, το οποίο διήρκεσε λίγες εβδομάδες και υποχώρησε πλήρως. Αναφέρονται, ακόμα, δύο επεισόδια ζάλης, αστάθειας και κακουχίας, πριν από 3 και 4 έτη, τα οποία υποχώρησαν πλήρως λίγες εβδομάδες αργότερα.

Κλινικά χαρακτηριστικά. Ο ασθενής είχε αταξικό βάδισμα, δυσμετρία και δυσδιαδοχοκινήσια. Δεν εμφάνιζε μυϊκή αδυναμία ούτε διαταραχές της επιπολής και εν τω βάθει αισθητικότητας. Τα τενόντια αντανακλαστικά εκλύονταν ομότιμα φυσιολογικά και η αντίδραση πέλματος ήταν καμπτική άμφω.

Εργαστηριακά ευρήματα. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου αποκάλυψε εστιακές βλάβες υψηλής έντασης σήματος στις T2 ακολουθίες, με εντόπιση σε υποφλοιώδεις περιοχές, περικοιλιακά και στο αριστερό παρεγκεφαλιδικό σκέλος. Οι ανωτέρω βλάβες δεν εμφάνιζαν πρόσληψη κατά την έγχυση παραμαγνητικής ουσίας (εικόνες 1, 2). Υπήρχε παράταση του λανθάνοντα χρόνου των οπτικών προκλητών δυναμικών μετά από ερεθισμό και των δύο οφθαλμών. Η ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών του ορού αποκάλυψε αιχμή στην περιοχή των γσφαιρινών (εικ. 3). Ο ποσοτικός προσδιορισμός των πρωτεϊνών του ορού είχε ως εξής: IgG 1040 mg/dL (700–1600 mg/dL), IgM 28,5 mg/dL (40–230 mg/dL), IgA 142 mg/dL (70–400 mg/dL). Η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) έδειξε δείκτη IgG 0,52 (<0,65) χωρίς αύξηση κυττάρων και με φυσιολογικά επίπεδα πρωτεΐνης. Η ισοηλεκτρική εστίαση σε αгарόζη αποκάλυψε ολιγοκλωνικές ζώνες IgG. Στην ανοσοκαθίλωση ορού και εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) με αντι-IgG, αντι-IgA, αντι-IgM, αντι-κ και αντι-λ-αλύσους αντισώματα αποκαλύφθηκε μια IgG λ μονοκλωνική ζώνη (εικόνες 4, 5). Η εξέταση ούρων με ανοσοκαθίλωση για πρωτεΐνη Bence-Jones ήταν αρνητική. Στην οστεομυελική βιοψία διαπιστώθηκε η παρουσία ενός μονοκλωνικού πληθυσμού πλασματοκυττάρων (3–5%) που παράγαν IgG λ-αλύσους. Η αξονική τομογραφία θώρακα δεν αποκάλυψε διογκωμένους λεμφαδένες ή λεμφωμα-



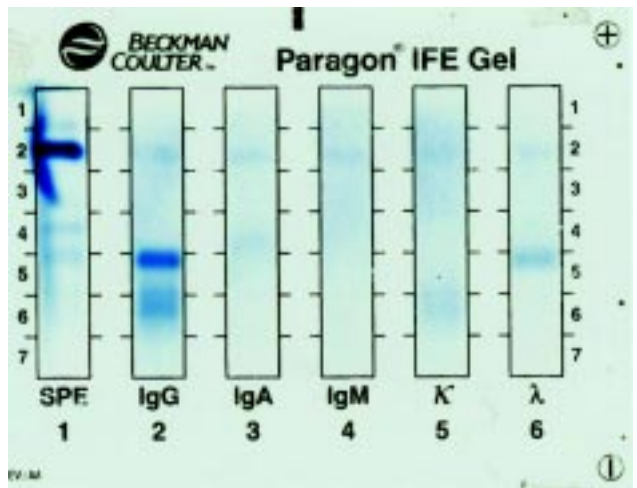
Εικόνα 1. MRI εγκεφάλου: Εστίες υψηλής έντασης σήματος στην T2 ακολουθία παλμών, με υποφλοιώδη και περικοιλιακή εντόπιση.



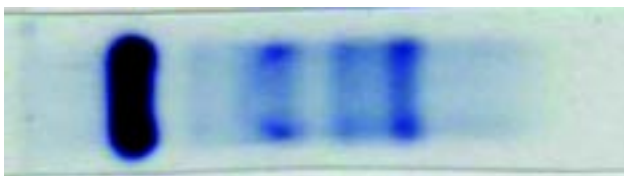
Εικόνα 4. Ανοσοκαθήλωση ορού: Ανίχνευση IgG λ μονοκλωνικής ζώνης.



Εικόνα 2. MRI εγκεφάλου: Εστία υψηλής έντασης σήματος στην T2 ακολουθία παλμών στο αριστερό παρεγκεφαλικό σκέλος.



Εικόνα 5. Ανοσοκαθήλωση εγκεφαλονωπιαίου υγρού: Ανίχνευση IgG λ μονοκλωνικής ζώνης.



Εικόνα 3. Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού: Αιχμή στην περιοχή των γ-σφαιρινών.

τώδη διήθηση οργάνων. Τέλος, δεν βρέθηκαν οστεολυτικές εστίες πρόσληψης στο σπινθηρογράφημα οστών.

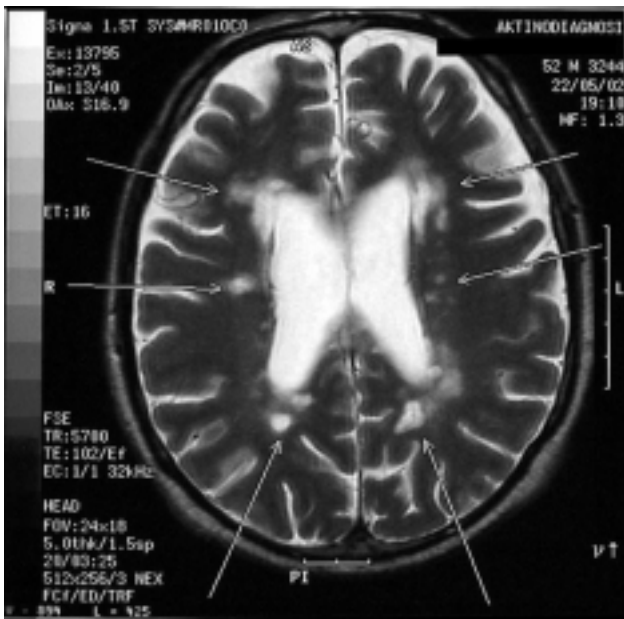
2η Περίπτωση

Ασθενής 52 ετών, ξυλουργός, εμφάνισε προοδευτικά καυσαλγία και αιμωδίες περιφερικών τμημάτων άνω και κάτω άκρων σε συνδυασμό με διαταραχή στην εκτέλεση λεπτών κινήσεων και ήπια αστάθεια.

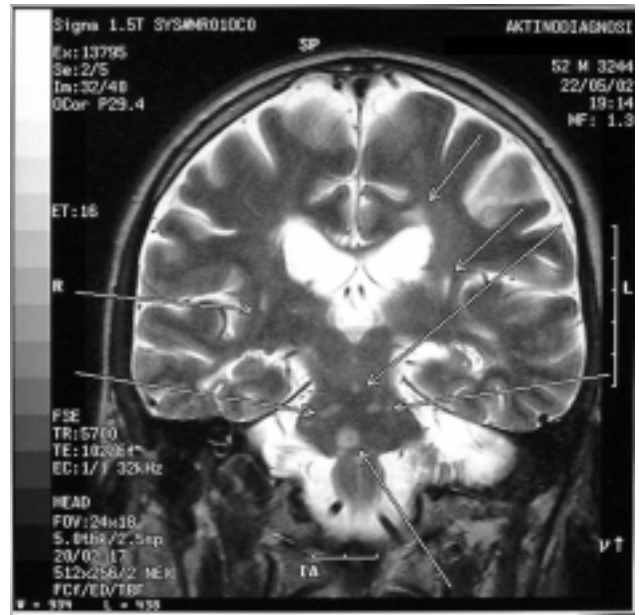
Κλινικά χαρακτηριστικά. Ο ασθενής είχε ήπια αισθητική αταξία. Τα τενόντια ανατακλαστικά ήταν ζωηρά, με αριστερή

επικράτηση. Επιπλέον, εμφάνιζε εκτατικό πελματιαίο αντανάκλαστικό αριστερά.

Εργαστηριακά ευρήματα. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου αποκάλυψε πολλαπλές εστίες υψηλής έντασης σήματος στις T2 και χαμηλής έντασης σήματος στις T1 ακολουθίες, εντοπιζόμενες στη λευκή ουσία περι- και υπερ-κοιλιακά, στα βασικά γάγγλια, στην έσω κάψα και στη γέφυρα, μερικές από τις οποίες προσλάμβαναν παραμαγνητική ουσία. Συνυπήρχε ατροφία του μεσολοβίου, καθώς και διάχυτη εγκεφαλική ατροφία (εικόνες 6, 7). Στα οπτικά προκλητά δυναμικά δεν υπήρχε ανταπόκριση μετά από ερεθισμό του δεξιού οφθαλμού, ενώ ο ερεθισμός στον αριστερό οφθαλμό προκάλεσε μια προοδευτικά αυξανόμενη καθυστέρηση στην ανταπόκριση. Η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών του ορού αποκάλυψε αιχμή στην περιοχή των γ-σφαιρινών (εικ. 8). Ο ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών στον ορό έδειξε τα εξής: IgG 1000 mg/dL (700–1600 mg/dL), IgA 128 mg/dL (70–400 mg/dL), IgM 118 mg/dL (40–230 mg/dL). Στην εξέταση του ENY βρέθηκαν IgG 7,62 (0,50–6,10), δείκτης IgG 0,82 (<0,65), δείκτης λευκωματίνης 14 (<10), πρωτεΐνη 51 mg/dL, χωρίς αύξηση κυττάρων. Η ισοηλεκτρική εστίαση σε αгарόζη αποκάλυψε IgG ολιγοκλωνικές ταινίες στον ορό και στο ENY. Στην ανοσοκαθήλωση ορού και ENY με αντι-IgG, αντι-IgA, αντι-IgM, αντι-κ και αντι-λ-αλβύσους αντισώματα βρέθηκε μια IgG λ μονοκλωνική ζώνη (εικόνες 9, 10). Η εξέταση ούρων με ανοσοκαθήλωση για πρωτεΐνη Bence-Jones ήταν αρνητική. Στην οστεομυελική βιοψία διαπιστώθηκε η παρουσία ενός μονοκλωνικού πληθυσμού πλάσματοκυττάρων (3%) με μεγάλη επικράτηση στις IgG λ-αλβύσους.



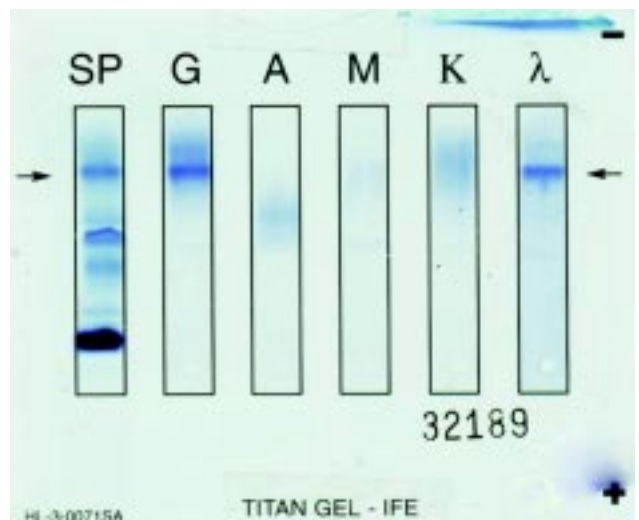
Εικόνα 6. MRI εγκεφάλου: Πολλαπλές εστίες υψηλής έντασης σήματος στην T2 ακολουθία παλμών, με εντόπιση στη λευκή ουσία περι- και υπερ-κοιλιακά, καθώς και στα βασικά γάγγλια.



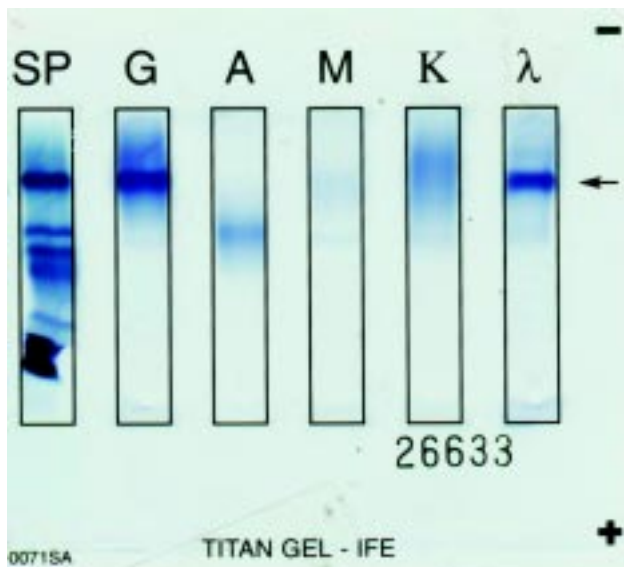
Εικόνα 7. MRI εγκεφάλου: Ενδογεφυρικές, υψηλής έντασης σήματος, εστίες στην T2 ακολουθία παλμών.



Εικόνα 8. Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού: Αιχμή στην περιοχή των γ-σφαιρινών.



Εικόνα 9. Ανοσοκαθήλωση ορού: Ανίχνευση IgG λ μονοκλωνικής ζώνης.



Εικόνα 10. Ανοσοκαθήλωση εγκεφαλονωτιαίου υγρού: Ανίχνευση IgG λ μονοκλωνικής ζώνης.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος καρδιάς και τραχηλικών αρτηριών και στους δύο ασθενείς απέβη αρνητικός για αθηρωμάτωση ή εμβολογόνο εστία. Οι FTA και VDRL στον ορό και στο ENY, καθώς και οι τιμές της βιταμίνης E του ορού και τα επίπεδα C3, C4, CRP, ρευματοειδούς παράγοντα (RA test), ANA, αντι-DNA, αντι-ENA, ήταν εντός φυσιολογικών ορίων, γεγονός που απέκλεισε τη σύφιλη του ΚΝΣ, την αβιταμίνωση E, καθώς και πιθανή νόσο του κολλαγόνου. Η βιοψία υποδόριου ιστού για αμυλοειδές απέβη αρνητική.

ΣΧΟΛΙΟ

Σύμφωνα με τα κριτήρια των McDonald et al⁷ για τη διάγνωση της κατά πλάκας σκλήρυνσης (ΠΣ), ο πρώτος ασθενής εμφάνισε δευτεροπαθώς προϊούσα και ο δεύτερος πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή της νόσου. Η ΠΣ είναι μια φλεγμονώδης απομυελινοτική νόσος του ΚΝΣ, στην οποία έχουν αναφερθεί πολλές ανοσολογικές διαταραχές, όπως η παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY, η ενεργοποίηση των CD4 και η μείωση των T-κατασταλτικών λεμφοκυττάρων. Η ύπαρξη των ολιγοκλωνικών αντισωμάτων (80–90% των ασθενών με ΠΣ) και η δυνητική τους δράση έναντι πρωτεϊνών της μυελίνης, όπως η βασική πρωτεΐνη της μυελίνης (MBP), η γλυκοπρωτεΐνη της μυελίνης των ολιγοδενδροκυττάρων (MOG) και η σχετιζόμενη με τη μυελίνη γλυκοπρωτεΐνη (MAG), καθώς και έναντι άλλων συστατικών της, αποτελεί ένδειξη ενεργοποίησης των B-κυττάρων στο ΚΝΣ. Και στους δύο ασθενείς διαπιστώθηκαν IgG ολιγοκλωνικές ταινίες, ενώ η ανοσοκαθήλωση αποκάλυψε IgG λ

μονοκλωνικές ζώνες στον ορό και στο ENY. Ο πρώτος ασθενής είχε ενδοθηκική παραγωγή μονοκλωνικής ζώνης. Η IgG λ πρωτεΐνη του δεύτερου ασθενούς στο ENY ήταν πιθανώς το αποτέλεσμα συστηματικής παραγωγής πρωτεΐνης η οποία διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και, επιπρόσθετα, ενδοθηκικής παραγωγής, όπως επιβεβαιώνεται από τις τιμές του δείκτη λευκοματίνης και του δείκτη IgG. Κανένας από τους δύο ασθενείς δεν παρουσίασε ενδείξεις συστηματικής νόσου, όπως πολλαπλού μυελώματος ή αμυλοείδωσης.

Οι ασθενείς με IgM περιφερική νευροπάθεια εμφανίζουν σε μερικές περιπτώσεις απομυελίνωση του ΚΝΣ.⁶ Σε μερικούς από αυτούς, ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη ευρημάτων στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι γλυκολιπιδίων της λευκής ουσίας.^{8,6} Τα γλυκολιπίδια αυτά δεν έχουν ακόμη καθοριστεί. Σε περιπτώσεις πολυνευροπαθειών, η IgM παραπρωτεΐνη συνδέεται σε ειδικούς νευρώνες εγκεφάλων τρωκτικών.⁹ Τα ερωτήματα που προκύπτουν αφορούν στο ρόλο αυτών των αντισωμάτων και στην ενδεχόμενη συσχέτισή τους με παθογενετικούς μηχανισμούς της απομυελίνωσης του ΚΝΣ.

Ο Tsung ανέφερε την περίπτωση ασθενούς με ΠΣ και μονοκλωνική γαμμαπάθεια σε έδαφος πολλαπλού μυελώματος.¹⁰ Το συμπέρασμά του ήταν ότι η συσχέτιση αυτή δεν μπορεί να είναι τυχαία και διατυπώνει την υπόθεση ότι, σε συνθήκες διαταραχών της κυτταρικής και χυμικής ανοσίας, όπως στην ΠΣ, εάν ένας αντιγονικός ερεθισμός υφίσταται για μεγάλο χρονικό διάστημα, ενδεχομένως ένας πλασματοκυτταρικός κλώνος να διαφύγει των φυσιολογικών μηχανισμών και να αρχίσει την παραγωγή μιας ομοιογενούς μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης.

Σε μια άλλη πρόσφατη μελέτη,¹¹ οι συγγραφείς προσπάθησαν να συσχετίσουν την όψιμη έναρξη της νόσου 4 ΠΣ ασθενών με παραπρωτεΐναιμία, με μια γενικευμένη ανοσολογική διαταραχή προκαλούσα την παραγωγή μη ειδικών μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών.

Η υπόθεση του δυνητικά αιτιολογικού ρόλου των μονοκλωνικών πρωτεϊνών στην ΠΣ και γενικότερα στην απομυελίνωση του ΚΝΣ δεν μπορεί ακόμη να τεκμηριωθεί. Είναι απαραίτητο να καταδειχθεί αν αυτές οι πρωτεΐνες συνδέονται σε γνωστά ή άγνωστα νευρωνικά αντιγόνα και, εφόσον ισχύει κάτι τέτοιο, να βρεθεί αν αυτή η σύνδεση αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα της νόσου ή οφείλεται σε γενικότερη ανοσολογική εκτροπή. Τέλος, δεν μπορεί να αποκλειστεί η περίπτωση αυτή η συσχέτιση να αποτελεί απλή σύμπτωση.

ABSTRACT

Association of multiple sclerosis with monoclonal gammopathy of undetermined significance

M. RENTZOS, C. GOTOSIDIS, A. KAPONI, A. BONAKIS, C. KILINTIREAS

Neurologic Clinic, University of Athens, "Eginiteio" Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2004, 21(1):41–45

The cases are presented of two patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) associated with multiple sclerosis (MS). MGUS is the result of a plasma cell clone escaping normal control. MS is a demyelinating disease in which there is evidence of CD4 dependent B-cell activation. Their association could be the result of a causal link between these disorders or it may be a fortuitous phenomenon.

Key words: Causal link, MGUS, MS

8. JAUBERTEAU MO, CHENNOUFI A, RIGAUD M, BAUMANN N. IgM gammopathy and polyneuropathy react with an antigenic glycolipid present in human central nervous system. *Neurosci Lett* 1989, 97:181–184
9. DENTON CP, GREGSON NA, LEIBOWITZ S, KENNEDY M. The binding of human IgM paraprotein from cases of polyneuropathy associated with benign monoclonal gammopathy to specific neurons of the rodent brain. *Brain Res* 1984, 295:348–351
10. TSUNG SH. Monoclonal gammopathy associated with Multiple Sclerosis. *Ann Clin Lab Sci* 1978, 8:472–475
11. TREFOURET S, AZULAY JP, POUGET J, BOUCAUT J, SERRATRICE G. Late onset multiple sclerosis and monoclonal gammopathy: a fortuitous association? *Rev Neurol* 1996, 152:554–556

Corresponding author:

M. Rentzos, 72–74 Vas. Sofias Ave., GR-115 28 Athens, Greece
e-mail: mrentzos@med.uoa.gr

Βιβλιογραφία

1. BRAUN PE, FRAIL DE, LATOV N. Myelin associated glycoprotein is the antigen for a monoclonal IgM in polyneuropathy. *J Neurochem* 1982, 39:1261–1265
2. MENDELL JR, SAHENK Z, WHITAKER JN, TRAPP BD, YATES AJ, GRIGGS RC ET AL. Polyneuropathy and IgM monoclonal gammopathy: studies on the pathogenic role of anti-myelin associated glycoprotein antibody. *Ann Neurol* 1985, 17:243–254
3. THOMAS PK, WALKER RWH, RUDGE P, MORGAN-HUGHES JA, KING RH, JACOBS JM ET AL. Chronic demyelinating peripheral neuropathy associated with multifocal central nervous demyelination. *Brain* 1987, 110:53–76
4. ORMEROD EC, WADDY HM, KERNODE AG, MURRAY NMF, THOMAS PK. Involvement of the central nervous system in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a clinical, electrophysiological and magnetic resonance imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990, 53:789–793
5. MENDELL JR, KOLKIN S, KISSEL JT, WEISS KL, CHAKERES DW, RAMMOHAN KW ET AL. Evidence for central nervous system demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1987, 37:1291–1294
6. LEGER JM, CHENNOUFI A, ZUBER M, BOUCHE P, JAUBERTEAU MQ, DORMONT D ET AL. Central nervous system demyelination in polyneuropathy associated with benign IgM monoclonal gammopathy. *Neurology* 1989, 39(Suppl):393–394
7. McDONALD WI, COMPSTON A, EDAN G, GOODKIN D, HARTUNG HP, LUBLIN FD ET AL. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001, 50:121–127