

# Forekomst, kausalitet og behandling af polyneuropati associeret til monoklonal gammopati af ukendt signifikans

Marie Moth Henriksen<sup>1</sup>, Eva Brøsted Kolmos<sup>1</sup>, Niels Abildgaard<sup>2</sup>, Henrik Daa Schrøder<sup>3</sup> & Søren Sindrup<sup>1</sup>

## OVERSIGTSARTIKEL

1) Neurologisk Afdeling, Odense Universitets-hospital  
2) Hæmatologisk Afdeling X, Odense Universitetshospital  
3) Patologisk Afdeling, Odense Universitets-hospital

## RESUME

Prævalensen af polyneuropati ved monoklonal gammopati af ukendt signifikans (MGUS) er fundet at være 10-50%. MGUS-polyneuropati er hyppigst kronisk, langsomt progredierende, distal, symmetrisk og overvejende sensorisk. Den kausale sammenhæng mellem MGUS og polyneuropati er bedst underbygget for immunglobulin (Ig)M-MGUS på grund af fundet af IgM-binding til myelinskeder og øget afstand mellem myelinlameller, hvilket ikke er velbeskrevet ved IgG- og IgA-MGUS-polyneuropati. Der er påvist en klinisk betydende effekt af behandling af MGUS-polyneuropati med plasmaferese, intravenøs indgift af Ig, immunsuppressiva og rituximab.

Monoklonal gammopati af ukendt signifikans (MGUS) karakteriseres ved forekomst af en M-komponent i serum uden holdepunkt for malign blodsygdom. M-komponenten produceres af en plasmacelleklon i knoglemarven, og ved MGUS skal M-komponent-koncentrationen være < 30 g/l og plasmacelleinfiltrationsgraden i knoglemarven < 10%. Prævalensen af MGUS stiger med alderen og er i populationsstudier fundet at være ca. 3% hos personer over 50 år. M-komponent af typen immunglobulin (Ig)G er hyppigere end af typerne IgA og IgM [1].

Efter påvisning af M-komponent i blodet sikres MGUS-diagnosen ved udelukkelse af malign sygdom. Det første år anbefales kontrol hver 3.-6. måned, herefter årlig kontrol med måling af M-komponent-koncentrationen, hvor stigende koncentration vil rejse mistanke om transformation til malign sygdom.

Ved MGUS kan der forekomme polyneuropati, og det er accepteret, at der kan være en kausal sammenhæng [2]. Ved MGUS-associerede polyneuropatier anvendes behandlinger, der angriber tilstanden ved immunmodulation.

Litteraturen om forekomst, ætiologi og behandling af MGUS-associeret polyneuropati gennemgås.

## SØGESTRATEGI OG UDVÆLGELSESKRITERIER

Litteraturen er fundet ved søgning i PubMed-databasen i februar 2011 med seks søgestrengene med ordene MGUS, *polyneuropathy*, *prevalence*, *association*, *treatment* og *therapy*. Engelsksprogede publikationer efter 1990 blev inkluderet. Reviews og publikationer, der

omfattede færre end ti patienter, blev ekskluderet. Der blev medtaget i alt 38 referencer.

## FOREKOMST OG KLINISK BILLEDE AF POLYNEUROPATI ASSOCIERET TIL MONOKLONAL GAMMOPATI AF UKENDT SIGNIFIKANS

I tværsnitsundersøgelser af patienter, der havde MGUS og var tilknyttet et hæmatologisk eller et medicinsk ambulatorium fandtes prævalensen af polyneuropati at være hhv. 16% (n = 74) og 53% (n = 19) [3, 4], mens man i en tværsnitsundersøgelse af MGUS i befolkningen fandt en prævalens på 11% af perifer neuropati og på 0,3% af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) (n = 605) [5]. Førstnævnte undersøgelser kan have overestimeret prævalensen ved øget forekomst af komplicerede tilfælde, der var tilknyttet specialambulatorier, og desuden er der usikkerhed pga. materialestørrelsen. Den populationsbaserede undersøgelse kan have underestimeret prævalensen på grund af udiagnosticeret polyneuropati i populationen. En prævalens på 11-16% forekommer mest sandsynlig.

I studier om det kliniske billede ved MGUS-polyneuropati [3, 6-17] var der en overvægt af mænd (samlet 72%), og alderen ved debut af polyneuropati var 49-69 år.

I de fleste studier [3, 8, 9, 11, 14, 16, 17] fandt man, at patienter med MGUS-associeret polyneuropati kunne opdeles i en stor gruppe med en kronisk, langsomt progredierende, distal, symmetrisk og overvejende sensorisk polyneuropati og en mindre, relativt heterogen gruppe med hyppigere motorisk involvering, der ofte ikke var til at skelne fra CIDP.

Det kliniske billede ved MGUS-associeret polyneuropati med de tre forskellige typer M-komponent kunne ikke entydigt skelnes fra hinanden [8, 13, 17]. I en række studier konkluderede man imidlertid, at IgM-MGUS-polyneuropati og IgA/IgG-MGUS-polyneuropati var forskellige sygdomsleheder pga. enkelte statistisk signifikante kliniske forskelle, der dog var forskellige fra studie til studie [3, 8, 10, 16]. I tre studier [3, 8, 16] var man enige om, at patienter med IgM-MGUS-polyneuropati havde alvorligere sensorisk påvirkning end patienter med IgG/IgA-MGUS-polyneuropati.

I tre undersøgelser [8, 10, 13] fandt man ingen klinisk forskel mellem IgM-MGUS-polyneuropati med og uden antistoffer rettet mod den perifere nervekomponent myelinassocieret glykoprotein (anti-MAG), mens man i en undersøgelse [9] fandt signifikant øget forekomst af balanceproblemer, ataksi og tab af dyb sensibilitet hos patienter, der var anti-MAG-positive.

Neurofysiologisk undersøgelse viser oftest tegn på en kombineret demyeliniserende og aksonal læsion.

### EVIDENS FOR ASSOCIATION MELLEM MONOKLONAL GAMMOPATI AF UKENDT SIGNIFIKANS OG POLYNEUROPATI

I de studier, hvor man undersøgte forekomsten af polyneuropati hos patienter med MGUS (se ovenfor), fandt man en markant højere prævalens end den i baggrundsbefolkningen rapporterede prævalens af polyneuropati på lidt over 5% hos personer over 50 år [18]. Efter M-komponent-type fandtes prævalensen af polyneuropati at være 31% for patienter med IgM-MGUS, 6% for patienter med IgG-MGUS og 14% for patienter med IgA-MGUS [3]. I en undersøgelse fandtes prævalensen af polyneuropati at være 53% ved monoklonal gammopati og 6% i en aldersmatchet rask kontrolgruppe [4], idet det dog bemærkedes, at en stor del af patienterne med monoklonal gammopati i denne undersøgelse havde myelomatose eller Waldenstrøms makroglobulinæmi. Disse data understøtter således en association mellem MGUS og polyneuropati.

I en række undersøgelser har man sammenlignet den CIDP-lignende tilstand ved MGUS med idiopatisk CIDP [6, 7, 12, 17]. I tre af studierne [6, 12, 17] fandt man ikke signifikante forskelle, hvilket ikke er overraskende, da de deltagende patienter var udvalgt med baggrund i, at de havde polyneuropati kategoriseret som CIDP. Resultaterne udelukker således ikke, at MGUS kan være ætiologi til polyneuropati med CIDP-karakteristika.

I tre undersøgelser blev der inkluderet patienter med polyneuropati kategoriseret som CIDP, og disse blev undersøgt for samtidigt forekommende MGUS. I undersøgelserne fandt man en prævalens af MGUS på henholdsvis 30% [6], 22% [12] og 25% [7]. Dette er betydeligt højere end prævalensen af MGUS på 3-5% hos personer over 50 år i baggrundsbefolkningen [1] og taler for en association mellem MGUS og polyneuropati, der kan kategoriseres som CIDP.

Binding af IgM til myelinsker blev fundet ved analyse af nervebiopsier hos de fleste patienter med IgM-MGUS-polyneuropati [3, 9, 17, 19, 20]. Desuden fandtes i flere undersøgelser øget afstand mellem my-

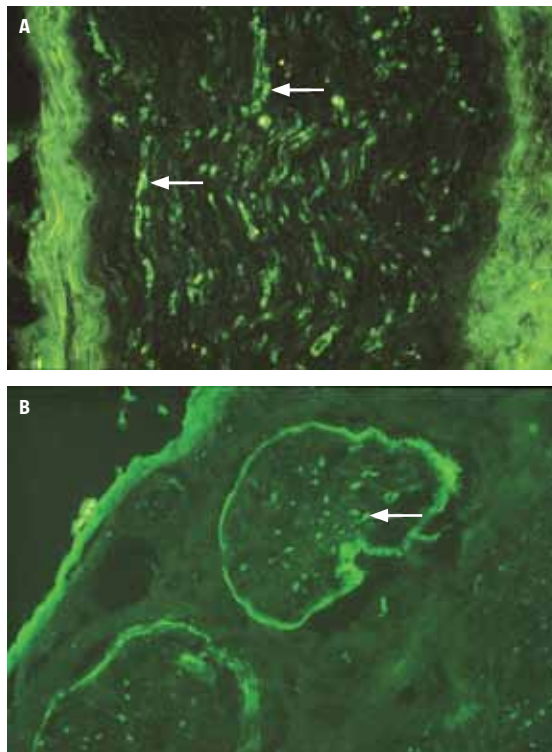
elinlameller hos patienter med IgM-MGUS-polyneuropati [17, 19]. Denne øgede afstand mellem myelinlameller antages at være forårsaget af IgM, som er bundet og aflejret mellem lamellerne i myelinskeren (Figur 1). I de fleste studier fandt man ingen binding af M-komponent eller øget afstand mellem myelinlameller hos patienter med polyneuropati ved IgG- eller IgA-MGUS [3, 14, 17]. Man har dog i en enkelt nyere kasuistik påvist øget afstand mellem myelinlameller og binding af IgG, imidlertid kun i endoneuriet [21].

Der er beskrevet sammenhæng mellem tilstedeværelse af anti-MAG-antistoffer og fundet af øget afstand mellem myelinlameller [17]. Dette er foreslået forårsaget af binding af IgM til MAG, idet IgM hyppigst fandtes at være lokaliseret de steder i myelinskeren, hvor koncentrationen af MAG var størst [22]. Der var signifikant flere patienter, der havde IgM-MGUS-polyneuropati, som havde en høj IgM-anti-MAG-titer (56%) end patienter med IgM-MGUS uden polyneuropati (7%) [9].

Det bemærkes, at der ikke kunne påvises IgM-binding og øget afstand mellem myelinlameller hos

FIGUR 1

Direkte immunfluorescensfarvning for forekomst af immunglobulin (IgM). **A.** Længdesnit af suralisnervebiopsi med IgM-nedslag i myelinskerer (pile) og i perineuriet. Antallet af myeliniserede fibre ses reduceret. **B.** Tværsnit af suralisnervebiopsi med IgM-nedslag i myelinskerer (pil). Fotograf: Henrik Daa Schrøder.



alle patienter, der var IgM-anti-MAG-positive, ligesom ikke alle patienter med IgM-nervebinding og øget afstand mellem myelinlameller havde påviselige anti-MAG-antistoffer [9, 17, 19, 20]. Dette forklares muligvis af pletvis forekomst af binding i nerverne, lav titer af anti-MAG, lav affinitet af antistof-test eller forekomst af andre antistoffer mod nervekomponenter end anti-MAG.

Ovennævnte forhold ved IgM-MGUS-polyneuropati er mindre velbeskrevet ved IgG/IgA-MGUS-polyneuropati, hvorfor associationen mellem IgM-MGUS og polyneuropati er stærkest. Dette støttes af, at der i mange studier [3, 4, 8, 13, 17, 23] var flest patienter med IgM-MGUS-polyneuropati, selvom IgG er den hyppigste M-komponent ved MGUS [1].

At der sandsynligvis er en sammenhæng mellem de patologiske forandringer og demyeliniserende polyneuropati, understøttes af eksperimentelle undersøgelser [22, 24]. I disse blev det observeret, at infusion i kyllinger og katte af IgM-anti-MAG-antistoffer fra en patient med MGUS-polyneuropati kunne fremkalde binding af IgM, øget afstand mellem myelinlameller og demyelinisering af perifere nerver. Disse forandringer fremkom ikke hos forsøgsdyrene ved infusion med serum fra kontrolpersoner [24].

#### BEHANDLING AF POLYNEUROPATI ASSOCIERET TIL MONOKLONAL GAMMOPATI AF UKENDT SIGNIFIKANS

I 14 studier med et relativt beskedent antal patienter undersøgte man forskellige behandlinger af MGUS-associeret polyneuropati. Otte af disse studier er randomiserede, kontrollerede kliniske undersøgelser (RCT).

##### Plasmaferese

I to RCT evaluerede man effekten af plasmaferese enten som monoterapi eller i kombination med chlorambucil [25, 26].

I et dobbeltblindet design medførte plasmaferese givet 2 × ugentligt i tre uger bedre effekt end fingeret plasmaferese bedømt ved Neuropathy Disability Score, og effekten var statistisk signifikant mht. scoren for parese [25]. I undersøgelsen fandt man bedre effekt på muskelstyrke hos patienter med IgG/IgA-MGUS end med IgM-MGUS. Effekten blev vurderet som værende klinisk meningsfuld på grund af stor forskel i ændring af scoren mellem plasmaferese og fingeret plasmaferese, og fordi nogle patienter genvandt gangfunktion med plasmaferese.

Det andet studie var åbent og inkluderede kun patienter med IgM-MGUS [26]. Der blev ikke fundet bedre effekt af plasmaferese og chlorambucil end af chlorambucil alene bedømt ved Clinical Neuropathy Disability Score (CNDS). Der blev i begge behand-

lingsgrupper fundet en signifikant bedring i sensorisk komponent af scoren.

Det er muligt, at man i den første undersøgelse overså en effekt af plasmaferese ved IgM-MGUS, idet der blev fokuseret på motorisk funktion, og IgM-MGUS ofte har overvejende påvirkning af sensorisk funktion.

##### Intravenøs immunglobulin

I tre RCT og to kohortestudier har man undersøgt effekten af intravenøst indgift af højdosis immunglobulin (i.v.-Ig) til behandling af MGUS-polyneuropati [27-31].

I de tre RCT inkluderede man patienter med IgM-MGUS og demyeliniserende polyneuropati og rapporterede modstridende resultater. I et dobbeltblindet, overkrydsningsdesign fandt man i et studie bedre effekt af i.v.-Ig 2 g/kg legemsvægt givet en enkelt gang end af placebo bedømt ved Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT)-Disability Score [27], mens man i et lignende mindre forsøg med månedlig i.v.-Ig 2 g/kg legemsvægt ikke fandt effekt primært bedømt på muskelstyrke [28]. Der blev ikke fundet nogen forskel på behandlingsrespons af i.v.-Ig hos anti-MAG-positive og anti-MAG-negative personer [27]. I en åben RCT sammenlignede man i.v.-Ig givet hver tredje uge med interferon-alfa og fandt responsrate bedømt med CNDS 1/10 med i.v.-Ig og 8/10 med interferon-alfa [29]. I det åbne RCT fandt man hovedsageligt effekt på den sensoriske funktion. De modstridende resultater i de kontrollerede kliniske forsøg kan derfor muligvis forklares af de forskellige metoder for vurdering af effekt, idet man i det førstnævnte studie udelukkende målte på motorisk funktion. I et nyligt publiceret review konkluderede man, at der er insufficient evidens til at foretage en vurdering af effekten af i.v.-Ig på IgM-MGUS-polyneuropati [30].

I kohortestudiet med patienter med IgG-MGUS rapporterede man om 40% responsrate ved månedlig i.v.-Ig, og godt respons var associeret med kort anamnese, proksimal benparese og demyeliniserende neuropati [31]. Lignende responsrate fandtes i et kohortestudie, hvor man inkluderede patienter med både IgM- og IgG-MGUS [32].

##### Interferon-alfa

Behandlingseffekten af interferon (INF)-alfa givet i seks måneder ved IgM-anti-MAG-positiv MGUS-polyneuropati er dels undersøgt i RCT, hvor der sammenlignes med i.v.-Ig, dels i placebokontrollerede RCT [29, 33]. I sammenligningsstudiet blev der fundet respons hos otte af ti patienter [29], mens man i det placebokontrollerede studie med 24 patienter ikke

fandt signifikant effekt bedømt ved CNDS [33], der både inkluderede motoriske og sensoriske komponenter.

### Immunosuppressiva

Effekten af forskellige immunsupprimerende behandlinger er undersøgt i en række studier [23, 34, 35].

Kun et studie var et dobbeltblindet RCT, og i dette blev effekten af intermitterende peroralt givet (p.o.)-cyclophosphamid 500 mg daglig i fire dage kombineret med p.o.-prednisolon 60 mg dagligt i fem dage gentaget hver fjerde uge i seks måneder undersøgt over for placebo hos 35 patienter med IgM-MGUS-polyneuropati [35]. Der var ingen effekt på den primære effektvariabel i form af en rating af fysisk funktion, men behandlingen gav signifikant bedring i scoren for muskelstyrke og sensorisk funktion i perioden 6-24 måneder efter behandling. Der blev observeret et fald i M-komponent-koncentrationen under behandlingen.

Effekten af cyclophosphamid plus prednisolon i ovennævnte dosering understøttes af resultaterne i en åben prospektiv undersøgelse, hvor der var bedring hos otte af 16 patienter med IgM- eller IgG-MGUS [23].

Fludarabinphosphat havde i et åbent prospektivt studie effekt hos fem af 16 patienter med IgM-MGUS bedømt ved funktionsscore (modificeret Rankin-skala), og effekten var forbundet med respons på M-komponent-koncentrationen i serum hos tre af de fem patienter [34].

### Rituximab

I en RCT og to andre undersøgelser har man vurderet effekten af det rekombinante monoklonale anti-CD20-antistof rituximab hos patienter med IgM-MGUS-polyneuropati, hvor størstedelen var anti-MAG-antistof-positive [36-38].

I det randomiserede studie inkluderede man 26 patienter med positiv anti-MAG og demyeliniserende polyneuropati, og man gav rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. eller placebo 1 × ugentlig i fire uger [36]. Rituximab havde signifikant effekt på INCAT-score, timetersgangtid og klinisk gangfunktion vurderet otte måneder efter behandlingen.

I et åbent prospektivt studie med 17 patienter med IgM-MGUS-polyneuropati fandtes respons af rituximab hos fire patienter bedømt ved motorisk score og hos ni patienter bedømt ved sensorisk score. Respons var korreleret med fald i IgM-koncentration og anti-MAG-titre [37]. Den bedste prædiktør for respons var høj præterapeutisk anti-MAG-titer.

I et andet åbent studie fandt man bedring i muskelstyrke målt ved dynamometri hos 18 ud af 21 ri-



### FAKTABOKS

Polyneuropati menes at kunne udløses af monoklonal gammopati af ukendt signifikans (MGUS).

MGUS-polyneuropati ses hyppigst hos mænd over 50 år og er oftest en kronisk langsomt progressiv, distal, symmetrisk og overvejende sensorisk polyneuropati.

Fund af IgM-binding til myelinsker og øget afstand mellem myelinlameller gør den kausale sammenhæng mellem IgM-MGUS og polyneuropati stærkere end ved IgG- og IgA-MGUS-polyneuropati, hvor disse forandringer ikke er velbeskrevet.

I randomiserede kontrollerede studier er der påvist en klinisk betydningsfuld effekt af behandling af MGUS-polyneuropati med plasmaferese, intravenøst givet Ig, immunosuppressiva og rituximab.

tuximabbehandlede patienter med IgM-MGUS-polyneuropati et år efter behandling og uændret muskelstyrke hos 13 ubehandlede kontrolpersoner [38].

Rituximab er udelukkende testet ved IgM-MGUS-polyneuropati, idet de klonale M-komponentproducerende celler er CD20-positive ved IgM-MGUS, hvilket ikke er tilfældet ved IgG/IgA-MGUS.

### KONKLUSION

Data vedrørende forekomsten af polyneuropati ved MGUS er usikre, og der rapporteres en prævalens på ca. 10-50%. Dette er en højere prævalens end hos baggrundsbefolkningen. MGUS-polyneuropati debuterer oftest ved alder over 50 år, og der er en overvægt af mænd blandt patienterne.

Der findes ingen entydig forskel i det kliniske billede for polyneuropati ved IgA- versus IgG- versus IgM-MGUS-polyneuropati, men det indikeres, at IgM-MGUS-polyneuropati har mere sensorisk affektion end IgG/IgA-polyneuropati. Patienter, der er anti-MAG-positive og anti-MAG-negative, har ikke forskellig klinisk karakteristik. Der er holdepunkt for, at patienter med MGUS-polyneuropati kan deles i en gruppe med kronisk, langsom progredierende, distal, symmetrisk og overvejende sensorisk polyneuropati samt en mere heterogen gruppe med hyppigere motorisk involvering, der ofte ikke er til at skelne fra CIDP.

Evidensen for en kausal sammenhæng mellem MGUS og polyneuropati er stærk for IgM-MGUS, hvor der er fundet specifikke patologiske forandringer i form af IgM-binding til myelinsker og øget afstand mellem myelinlameller. Desuden er der en overhyppighed af M-komponent af typen IgM ved MGUS med polyneuropati sammenlignet med ved MGUS uden polyneuropati.

Den kausale sammenhæng mellem IgG- og IgA-MGUS og polyneuropati er mere usikker, da ovenstående fund her kun er kasuistisk beskrevet. Højere prævalens af polyneuropati hos patienter med IgG- og IgA-MGUS end hos baggrundsbefolkningen støtter



dog yderligere associationen mellem IgG- og IgA-MGUS og polyneuropati.

I randomiserede, kontrollerede studier er der påvist en statistisk signifikant og ofte klinisk meningsfuld effekt af behandling af MGUS-polyneuropati med plasmaferese, i.v.-Ig, immunsuppressiva og rituximab. Plasmaferese er kun dokumenteret virkningsfuld ved IgA- og IgG-MGUS-polyneuropati, men den manglende eller mindre effekt ved IgM-MGUS-polyneuropati kan være relateret til uhensigtsmæssig effektvariabel i gennemførte undersøgelser. I.v.-Ig er i de randomiserede studier kun undersøgt ved IgM-MGUS-polyneuropati, og data indikerer klinisk betydelig effekt. Effekt af i.v.-Ig på IgG-demyeliniserende polyneuropati indikeres i et åbent, ikke-kontrolleret studie. Behandling med cyclophosphamid plus prednisolon og rituximab er kun undersøgt og fundet med signifikant effekt ved IgM-MGUS-polyneuropati.

Der mangler større veldesignede undersøgelser af såvel sammenhængen mellem MGUS og polyneuropati som terapeutiske muligheder.

**KORRESPONDANCE:** Marie Moth Henriksen, Lavendelstræde 17A 2. tv., 1462 København K. E-mail: mhen0085@region.hk

**ANTAGET:** 11. juni 2012

**FØRST PÅ NETTET:** 6. august 2012

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

- Kyle RA, Thorneau TM, Rajkumar SV et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006;354:1362-9.
- Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *J Peripheral Nervous System* 2010;15:185-95.
- 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;85:383-90.
- 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;114:193-9.
- Bida JP, Kyle RA, Thorneau TM et al. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17,398 patients. *Mayo Clin Proc* 2009;84:685-93.
- Bromberg MB, Feldman EL, Albers JW. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: comparison of patients with and without an associated monoclonal gammopathy. *Neurology* 1992;42:1157-63.
- Simmons Z, Albers JW, Bromberg MB et al. Presentation and initial clinical course in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: comparison of patients without and with monoclonal gammopathy. *Neurology* 1993;43:2202-9.
- Suarez GA, Kelly JJ Jr. Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance: further evidence that IgM-MGUS neuropathies are different than IgG-MGUS. *Neurology* 1993;43:1304-8.
- Nobile-Orazio E, Manfredini E, Carpo M et al. Frequency and clinical correlates of anti-neural IgM antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Ann Neurol* 1994;36:416-24.
- Notermans NC, Wokke JH, Lokhorst HM et al. Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Brain* 1994;117:1385-93.
- Maisonobe T, Chassande B, Vénin M et al. Chronic dysimmune demyelinating polyneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 93 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:36-42.
- Gorson KC, Allam G, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurology* 1997;48:321-8.
- Simovic D, Gorson KC, Ropper AH. Comparison of IgM-MGUS and IgG-MGUS polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* 1998;97:194-200.
- 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.
- Sghirlanzoni A, Solari A, Ciano C et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: long-term course and treatment of 60 patients. *Neurol Sci* 2000;21:31-7.
- Magy L, Chassande B, Maisonobe T et al. Polyneuropathy associated with IgG/IgA monoclonal gammopathy: a clinical and electrophysiological study of 15 cases. *Eur J Neurol* 2003;10:677-85.
- Yeung KB, Thomas PK, King RH et al. The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinemia. *J Neurol* 1991;238:383-91.
- Baldereschi M, Inzitari M, Di Carlo A, ILSA Working Group et al. Epidemiology of distal symmetrical neuropathies in the Italian elderly. *Neurology* 2007;68:1460-7.
- Vallat JM, Jauberteau MO, Bordessoule D et al. Link between peripheral neuropathy and monoclonal dysglobulinemia: a study of 66 cases. *J Neurol Sci* 1996;137:124-30.
- Notermans NC, Franssen H, Eurelings M et al. Diagnostic criteria for demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve* 2000;23:73-9.
- Vallat JM, Magy L, Sindou P et al. IgG neuropathy: an immunoelectron microscopic study. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64:386-90.
- Tatum AH. Experimental paraprotein neuropathy, demyelination by passive transfer of human IgM anti-myelin-associated glycoprotein. *Ann Neurol* 1993;33:502-6.
- Notermans NC, Lokhorst HM, Franssen H et al. Intermittent cyclophosphamide and prednisone treatment of polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Neurology* 1996;47:1227-33.
- Hays AP, Latov N, Takatsu M et al. Experimental demyelination of nerve induced by serum of patients with neuropathy and an anti-MAG IgM M-protein. *Neurology* 1987;37:242-56.
- Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 1991;325:1482-6.
- Oksenhendler E, Chevret S, Léger JM et al. Plasma exchange and chlorambucil in polyneuropathy associated with monoclonal IgM gammopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:243-7.
- Comi G, Roveri L, Swan A et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol* 2002;249:1370-7.
- Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol* 1996;40:792-5.
- Mariette X, Chastang C, Clavelou P et al. A randomised clinical trial comparing interferon- $\alpha$  and intravenous immunoglobulin in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:28-34.
- Parwa HS, Chaudhry V, Katzberg H et al. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012;78:1009-15.
- Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in patients with IgG monoclonal gammopathy and polyneuropathy. *Arch Neurol* 2002;59:766-72.
- Leger JM, Younes-Chennoufi AB, Chassande B et al. Human immunoglobulin treatment of multifocal motor neuropathy and polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(suppl):46-9.
- Mariette X, Brouet JC, Chevret S et al. A randomised double blind trial versus placebo does not confirm the benefit of alpha-interferon in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:279-80.
- Niermeijer JM, Eurelings M, Lokhorst H et al. Neurologic and hematologic response to fludarabine treatment in IgM MGUS polyneuropathy. *Neurology* 2006;67:2076-9.
- Niermeijer JM, Eurelings M, van der Linden MW et al. Intermittent cyclophosphamide with prednisone versus placebo for polyneuropathy with IgM monoclonal gammopathy. *Neurology* 2007;69:50-9.
- Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2009;65:286-93.
- Niermeijer JM, Eurelings M, Lokhorst HL et al. Rituximab for polyneuropathy with IgM monoclonal gammopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1036-9.
- Pestronk A, Florence J, Miller T et al. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:485-9.