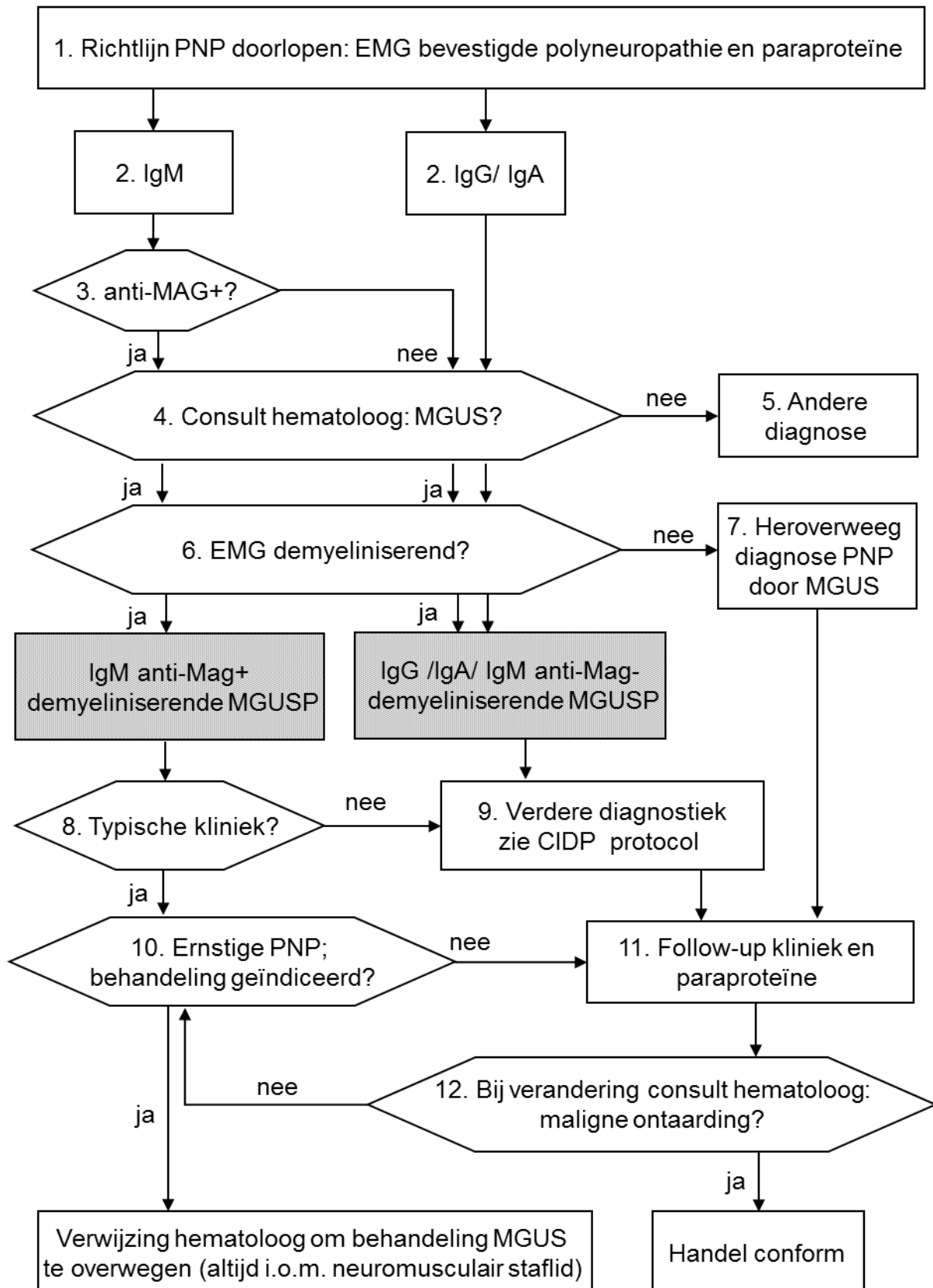


# Flowchart polyneuropathie bij monoclonale gammopathie

S.I. van Nes, E. Brusse, P.A. van Doorn, J.C. Perumpillichira, A. Broijl (hematoloog)  
Oktober 2014, revisie 2019



# Richtlijn diagnostiek en behandeling van polyneuropathie geassocieerd met monoclonale gammopathie

S.I. van Nes, E. Brusse, P.A. van Doorn, J.C. Perumpillichira, A. Broijl (hematoloog)  
Oktober 2014, revisie 2019

## Toelichting flowchart

1. Deze richtlijn is gericht op de handelwijze bij patiënten met een polyneuropathie waarbij een paraproteïnemie is vastgesteld.

In de dagelijkse praktijk dient bij elke klinische verdenking op een polyneuropathie eerst de richtlijn polyneuropathie van onze afdeling te worden doorlopen. Daarin wordt eerst nagegaan of er een bekende oorzaak is passend bij het klinisch beeld (diabetes, alcoholmisbruik, nierinsufficiëntie, HIV, medicatie). Mocht er sprake zijn van een acuut ontstaan (<6 wk), alarmsymptomen (veel pijn, asymmetrie, uitsluitend motorisch, snelle verslechtering, ernstige autonome stoornissen) of een sterke verdenking op een erfelijke polyneuropathie dan dient gerichte aanvullende diagnostiek te worden ingezet conform de richtlijn. Is van dit alles geen sprake dan bestaat de volgende stap in de analyse uit een EMG en standaard bloedonderzoek waarbij onder andere gekeken wordt naar de aanwezigheid van een paraproteïne.

Paraproteïne is een extra piek in het eiwitspectrum bestaande uit een homogeen (monoclonaal) immunoglobuline(fragment). De aanwezigheid van een paraproteïne (=M-proteïne) wijst op een kwaadaardige woekering van plasmacellen, meestal in het beenmerg, die dit monoklonale eiwit (paraproteïne) produceren. De prevalentie van paraproteïnemie in de normale populatie neemt toe met de leeftijd, 3% boven de 70 jaar en 10% boven de 80 jaar.<sup>1,2</sup> Rekening houdend met de leeftijd wordt in >10% van de patiënten met een idiopathische polyneuropathie een paraproteïne gevonden.<sup>3</sup> Andersom heeft ongeveer een derde van de patiënten met een paraproteïnemie een neuropathie.<sup>4,5</sup>

### Aandoeningen waarbij een paraproteïne kan voorkomen:

(Zie ook CBO richtlijn paraproteïnemie, 2001:

<http://www.diliguide.nl/document/3458/gammopathie-monoklonale-paraproteïnemie.html>)

- hematologische aandoeningen (o.a. MGUS, multipel myeloom, POEMS, AL amyloidose, Morbus Waldenstrom)
- chronische infecties zoals HIV, toxoplasmose, virale hepatitis, mycoplasma-pneumonie
- auto-immuunaandoeningen zoals reumatoïde artritis, SLE, vasculitis, primaire biliaire cirrhose
- solide tumoren: mamma-, ovarium-, prostaat- en longcarcinoom, melanoom, sarcoom
- neurologische ziekten: polyneuropathie, motorneuronaandoeningen
- huidziekten: discoïde lupus erythematodes, lichen myxoedematosus, scleromyxoedeem
- na orgaantransplantaties
- diversen: acute porfyrie, hyperparathyreoïdie, sarcoïdose, idiopathische longfibrose

2. Onderstaande tabel toont de verdeling van de verschillende types paraproteïne bij een neuropathie en zonder neuropathie (tabel uit artikel Ramchandren et al, 2012<sup>6</sup>).

Paraproteïn	Proportion with paraproteïn AND neuropathy	Proportion with paraproteïn WITHOUT neuropathy
IgM	50%	15%
IgG	35%	75%
IgA	15%	10%

- Ongeveer 50% van de patiënten met een MGUS type IgM heeft hoge titers anti-MAG (myelin-associated glycoprotein) antilichamen.<sup>7</sup> Met een commercieel beschikbare ELISA techniek werd nog een hoger percentage (72%) gevonden.<sup>8</sup> Uit proefdieronderzoek bleek intraneurale injectie van IgM met anti-MAG activiteit bij gezonde katten selectieve demyelinisatie van de nervus ischiadicus te induceren.<sup>9</sup> Aantoonbare anti-MAG antilichamen maken een pathofysiologische link tussen het gevonden paraproteïne en de polyneuropathie zeer waarschijnlijk. Het nut van het testen van andere beschikbare antilichamen (bv GQ1b, GM1, GD1a en GD1b, SGPG, SGLPG) is voor de dagelijkse praktijk onvoldoende bewezen.
- Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) is een bevinding die wordt gesteld op grond van de hoogte van het paraproteïne niveau, het percentage plasmacellen in het beenmerg en aan of afwezigheid van orgaanschade passend bij multipel myeloom (botlesies, nierschade, anemie en hypercalciemie). Een hematologisch poliklinisch consult is van belang om het onderscheid te maken tussen een MGUS en een multipel myeloom of een van de andere hematologische aandoeningen welke geassocieerd zijn met polyneuropathie, zoals POEMS en AL amyloidose, of een lymfoom (Morbus Waldenstrom)

Onderstaande tabel illustreert de hematologische condities geassocieerd met een paraproteïne, overgenomen uit de EFNS/PNS guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies.<sup>10</sup> Voor de indeling van maligne plasmacelaandoeningen worden standaardcriteria gebruikt die zijn opgesteld door de International Myeloma Working Group (IMWG)

**Table 1.** Classification of hematological conditions with a paraprotein.

<b>I. Malignant monoclonal gammopathies</b>
1. Multiple myeloma ( <i>overt, asymptomatic [smoldering], non-secretory, or osteosclerotic</i> )
2. Plasmacytoma ( <i>solitary, extramedullary, multiple solitary</i> )
3. Malignant lymphoproliferative disease:
a. Waldenström's macroglobulinemia
b. Malignant lymphoma
c. Chronic lymphocytic leukemia
4. Heavy chain disease
5. Primary amyloidosis (AL) ( <i>with or without myeloma</i> )
<b>II. Monoclonal gammopathy of undetermined significance</b>

Bij MGUS en smoldering multipel myeloom (SMM) is er geen aanwezigheid van symptomen of betrokkenheid van organen, oftewel 'related organ or tissue impairment' (ROTI). Hieronder wordt verstaan een hoog calciumgehalte, nierfunctiestoornissen, anemie,

osteolytische botlesies, en/of andere verschijnselen als symptomatische hyperviscositeit, amyloidosis, recidiverende bacteriële infecties. Bij het symptomatisch multipel myeloom (ziekte van Kahler) is hier wel sprake van.

Onderstaande tabel geeft een definitie van MGUS uitgesplitst naar type (IgM versus IgG/IgA), ook overgenomen uit de EFNS/PNS guideline<sup>10</sup> Deze definitie sluit aan bij die van de International Myeloma Working Group.<sup>11</sup>

**Table 3.** Definition of MGUS.

- 
1. *IgM MGUS* is defined by the presence of both of the following:
    - a. No lymphoplasmacytic infiltration on bone marrow biopsy, or equivocal infiltration with negative phenotypic studies
    - b. No signs or symptoms suggesting tumor infiltration (e.g., constitutional symptoms, hyperviscosity syndrome, organomegaly)
  2. *IgG or IgA MGUS* is defined by the presence of all of the following:
    - a. Serum monoclonal component  $\leq 30$  g/l
    - b. Bence-Jones proteinuria  $\leq 1$  g/24 h
    - c. No lytic or sclerotic lesions in bone
    - d. No anemia, hypercalcemia, or chronic renal insufficiency
    - e. Bone marrow plasma cell infiltration  $< 10\%$
- 

MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance.

5. Polyneuropathieën geassocieerd met hematologische maligniteiten:<sup>6,10</sup>

*IgM*

- Waldenström's macroglobulinemia
  - Heterogeen klinisch beeld, kan overeenkomen met IgM anti-MAG positieve MGUSP
  - EMG toont meestal demyelinisatie
  - IgM kappa paraproteïne kan gepaard gaan met beenmerginfiltratie

*IgG/IgA*

- Multipel myeloom (M. Kahler)
  - Kliniek: milde symmetrische sensore > motore verschijnselen distaal, pijn kan op voorgrond staan
  - EMG toont meestal axonale schade
  - meestal IgG kappa paraproteïne
  - ook vaak neuropathie a.g.v. neurotoxische medicatie gegeven ter behandeling multipel myeloom (bortezomib, thalidomide)
- AL amyloidose
  - Kliniek: pijnlijke, progressief, symmetrisch, sensore en motore verschijnselen, vaak gepaard gaande met autonome disfunctie. Bijkomende verschijnselen: gewichtsverlies, macroglossie, organomegalie, cardiomyopathie
  - EMG toont axonale schade, sensor > motor
  - meestal IgG of IgA lambda paraproteïnemie en immunoglobuline lichte keten deposities (amyloidfibrillen) in eindorganen
  - Een zenuwbiopt van een klinisch aangedane zenuw (meestal de n. suralis) moet overwogen worden bij verdenking AL amyloidose. Overleg hiervoor altijd eerst met een neuromusculair staf lid.

- POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonale gammopathy and skin changes)
  - Kliniek komt overeen met ernstige CIDP
  - EMG toont vaak een gemengd demyeliniserend en axonaal beeld
  - meestal IgG of IgA lambda paraproteïne
  - *Major diagnostische criteria:* PNP, paraproteïne meestal lambda, sclerotische botlaesies of ziekte van Castleman (meestal plasmacelvariant van multicentrische vorm gekenmerkt door gegeneraliseerde perifere lymfadenopathie, recidiverend koorts, nachtzweeten en hepatosplenomegalie) of verhoogd serum VEGF (vascular endothelial growth factor)
  - *Minor diagnostische criteria:* organomegalie, toegenomen extravasculair volume, endocriene stoornissen, huidafwijkingen, papiloedeem, trombocytose/polycythemia

Kort samengevat:

	Kliniek	Paraproteïne	EMG
Waldenström's macroglobulinemie	Heterogeen, lijkend op kliniek IgM anti-MAG+ MGUSP	IgM kappa	demyelinisatie
Multipel myeloom	Mild, symmetrisch, distaal, sens>mot	IgG kappa	axonaal
AL Amyloïdose	Progressief, symmetrisch, sens en motor, pijn, autonome dysfunctie	IgG of IgA lambda	axonaal
POEMS	Vaak lijkend op vrij snel progressieve CIDP	IgG of IgA lambda	gemengd

Deze lijst is niet volledig, zo bestaat er bijvoorbeeld ook een zeldzame associatie tussen neuropathie en lymfoom met in 50% van de gevallen een monoclonale gammopathie. Deze neuropathie wordt meestal veroorzaakt door lymfoproliferatieve infiltratie in de zenuw.<sup>12</sup>

De behandeling van bovengenoemde ziektebeelden is primair gericht op de bestrijding van de onderliggende ziekte en heeft soms wel, soms niet effect op de polyneuropathie. In het algemeen zal de hematoloog besluiten of er wel of niet behandeld wordt afhankelijk van de ernst van de onderliggende ziekte. Soms verloopt de onderliggende ziekte mild en is de ernst van de neuropathie bepalend. Vraag in dat geval aan de hematoloog de patiënt zo mogelijk te behandelen. Elke patiënt met een polyneuropathie en een paraproteïne wordt binnen de groep van hematologen besproken om gezamenlijk de meest geschikte behandeling te bepalen. Deze keuze is sterk afhankelijk van de ernst van de polyneuropathie. Bortezomib zal niet snel gekozen worden als polyneuropathie de reden is van doorverwijzing. Dit middel induceert polyneuropathie, vooral als er al sprake was van een polyneuropathie bij het starten van de behandeling.

#### 6. EMG demyeliniserend bij IgM MGUS

Het EMG van patiënten met een MGUS type IgM kan volledig overeenkomen met het EMG van een CIDP patiënt. Zie voor EMG criteria het protocol diagnostiek CIDP van onze afdeling. Er zijn echter EMG kenmerken die meer pleiten voor een MGUSP (type IgM), met name voor de anti-MAG gerelateerde PNP<sup>10</sup>:

- sterk verlengde distale motore latentietijden
- uniform, symmetrisch beeld van vertraagde geleidingstijden, sensor>motor

- afwezige suralis SNAP (dwz zelden patroon met afwijkende medianus SNAP en normale suralis SNAP)
- ontbreken van partiële geleidingsblokkades en temporele dispersie van de distale CMAP (beiden komen slechts zelden voor; en is veelal bruikbaar in de dd met CIDP, waar dat juist wel voorkomt)

#### *EMG demyeliniserend bij IgG/IgA MGUS*

Zowel het EMG als het klinisch beeld van patiënten met een MGUS type IgG of IgA is vaak niet goed te onderscheiden van een patiënt gediagnostiseerd met CIDP, vooral als er zowel proximale als distale spierzwakte is en er zowel motore als sensore verschijnselen zijn. Zie voor EMG criteria het protocol diagnostiek CIDP van onze afdeling. Met name een IgG paraproteïne geassocieerde polyneuropathie kan ook vrijwel alleen distale spierzwakte en sensibiliteitsstoornissen geven. Vaak zijn patiënten met een paraproteïne iets ouder bij aanvang van de eerste klachten dan patiënten met een CIDP.

7. In geval van een axonale of gemengde polyneuropathie is er meestal geen zekere associatie met de gevonden MGUS. Volg het polyneuropathie protocol van onze afdeling en overweeg de genoemde differentiaal diagnostische opties (o.a. medicatie-geïnduceerde neuropathie en HMSN-II). De diagnose chronische idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP) mag niet worden gesteld in aanwezigheid van een paraproteïne.

#### Specifiek klinisch beeld wel geassocieerd met MGUS:

- CANOMAD (Chronic ataxic neuropathy with ophthalmoplegia, M-proteïne, cold agglutinins and anti-disialosyl antibodies)
  - Kliniek: chronisch, opvallende sensore ataxie en areflexie, lijkend op chronische Miller-Fisher
  - EMG: gemengd demyeliniserend en axonaal beeld
  - meestal IgM MGUS met anti-disialosyl antilichamen (GD1b, GD3, GQ1b, GT1b)
  - Er is weinig evidence voor behandeling van CANOMAD. Er zijn slechts enkele publicaties waarin een mogelijk gunstig effect van Rituximab en van intraveneuze immunoglobulines wordt beschreven.<sup>13,14</sup>

Een lumbaal punctie kan overwogen worden bij een gemengde polyneuropathie en MGUS. Een verhoogd eiwit in de liquor suggereert een immuun-gemedieerde genese. Overleg hiervoor altijd eerst met een neuromusculair staf lid.

8. Onder het typerende beeld van een IgM MGUSP wordt meestal het typisch verlopende klinisch beeld van een anti-MAG positieve demyeliniserende IgM MGUSP verstaan: een chronische (>6 mnd), langzaam progressieve polyneuropathie gekenmerkt door symmetrische sensore verschijnselen distaal gepaard gaande met ataxie.<sup>6,10</sup> Meestal is er relatief weinig of geen spierzwakte. Vaak een tremor. Mannen zijn vaker aangedaan dan vrouwen, meestal in de leeftijd van 60-90 jaar.

*Nota bene:* Klinisch beeld bij IgM anti-MAG negatieve MGUS is heterogeen, soms klinisch lijkend op MGUS type IgM anti-MAG positief, soms juist vooral proximale spierzwakte zoals meestal gezien wordt bij MGUS type IgG/IgA en CIDP.

9. CANOMAD (zie onder punt 7) kan ook demyeliniserend zijn en valt ook onder de differentiaal diagnostische overwegingen binnen het CIDP protocol.

10. Er is geen bewezen effectieve behandeling voor MGUSP. De in 2012 herziene Cochrane review over immunotherapie bij IgM anti-MAG positieve demyeliniserende MGUSP laat zien dat er onvoldoende evidence is voor plasmaferese, intraveneuze immunoglobulines, interferon alfa-2a, Cyclofosfamide in combinatie met Prednisolon en Rituximab (gebaseerd op 7 randomized controlled trials (RCTs)).<sup>15</sup> De behandeling met Rituximab lijkt tot nu toe nog het meest belovend.<sup>16,17</sup> Een recente randomized controlled trial met Rituximab toont geen effect op de primaire uitkomstmaten, maar wel op de gekozen secundaire uitkomstmaten.<sup>18</sup> Dit werd eerder ook gezien in een niet gecontroleerde studie.<sup>19</sup> Dit geeft aan hoe belangrijk het is bij een indolent verlopend ziektebeeld als MGUSP met vooral sensore verschijnselen de juiste uitkomstmaten te kiezen.

Keuze voor wel of niet behandelen van IgM anti-MAG positieve MGUSP patiënten vindt altijd plaats in overleg met een neuromusculair staf lid en behandelend hematoloog. Of er een behandelindicatie bestaat moet per patiënt afgewogen worden. Behandeling dient overwogen te worden bij ernstige handicap en bij snelle progressie gebaseerd op objectieveerbare afwijkingen/achteruitgang bij uitgebreid neurologisch onderzoek. Bij relatief jonge patiënten kan bij milde klachten behandeling worden overwogen om verdere schade te voorkomen. Behandeling met Rituximab (momenteel 1<sup>e</sup> keus van hematologen bij IgM MGUS) verloopt in het ErasmusMC via de hematoloog.

Als gekozen wordt voor behandeling dient regelmatig neurologische follow-up plaats te vinden. Het is handig om naast het standaard neurologisch onderzoek ook enkele schalen te gebruiken om de ernst van de verschijnselen en de mate van handicap vast te leggen ten behoeve van follow-up. Zeker bij het starten van (dure) behandeling is het belangrijk om het effect aan te kunnen tonen. De PeriNomS study (Peripheral Neuropathy Outcome Measures Standardisation study) heeft gezocht naar het meest geschikte set valide, betrouwbare en responsieve uitkomstmaten per immuun-gemedieerde neuropathie, ook voor IgM anti-MAG positieve MGUSP.<sup>20</sup> De resultaten van deze studie laten zien dat de beschikbare uitkomstmaten voor deze patiëntengroep slechts matig de veranderingen van het klinisch beeld in de tijd weergeven.<sup>21</sup>

Uitgaande van het typische klinisch beeld van een langzaam progressieve, met name sensore polyneuropathie lijkt het voor nu in praktisch opzicht goed de volgende uitkomstmaten te gebruiken: de INCAT sensory sumscore en de Rasch-built overall disability scale (R-ODS) gecombineerd met de Overall Disability SumScore (tot de R-ODS zich voldoende heeft bewezen).<sup>22-24</sup> Gebruik bij motore verschijnselen ook de MRC sumscore (in de toekomst zal mogelijk gewerkt gaan worden met een sumscore specifiek voor MGUSP gebruik makend van de voorgestelde gemodificeerde MRC gradering).<sup>25,26</sup> Zie bijlage 1. voor de genoemde uitkomstmaten.

#### 11. *Follow-up kliniek IgM anti-MAG+ MGUSP*

Poliklinische follow-up bij nieuwe patiënt met tot nu toe langzaam progressief beloop: aanvankelijk om de 3 maanden neurologische evaluatie (anamnese en standaard neurologisch onderzoek), daarna af te stemmen aan de hand van het beloop. In geval van een mild beloop met weinig handicap zal meestal gekozen worden voor een expectatief beleid. Instrueer iedere patiënt tussentijds terug te komen bij klinische verslechtering.

#### *Follow-up kliniek IgG/IgA/IgM anti-MAG- MGUSP*

Advies met betrekking tot de frequentie van follow-up van het klinisch beeld is moeilijk te geven; dit hangt namelijk sterk af van de uiteindelijk gestelde neurologische diagnose.

### *Follow-up paraproteïne*

De hematoloog zal follow-up voorstellen na het vaststellen van een MGUS. Dit houdt in het vervolgen van de vastgestelde M-component concentratie. Frequentie van controle: in het eerste jaar meestal 2x, daarna in het algemeen 1x per jaar. Bij een stabiele MGUS zal de hematoloog de follow-up overdragen aan de huisarts. Als de patiënt onder neurologische controle blijft vanwege MGUS-polyneuropathie dan bij voorkeur follow-up door ons (uitgaande van stabiele situatie). Als neurologische controle niet meer geïndiceerd is, zorg dan dat de follow-up doorloopt via de hematoloog of de huisarts.

Tussentijds extra hematologische controle dient plaats te vinden:

- als er sprake is van duidelijke secundaire verslechtering van de polyneuropathie
- als de M-component niet stabiel is: bij een stijging van de M-component met 25% moet de M-component na 2 maanden nogmaals bepaald worden. Als de M-component dan nog steeds meer dan 25% verhoogd is ten opzichte van voorheen dan patiënt verwijzen naar de hematoloog.
- als er algemene verschijnselen zijn zoals gewichtsverlies, nachtzweeten, botpijn of koorts in combinatie met een van de bovenstaande bevindingen

In bovengenoemde situaties is vaak uitgebreidere aanvullende diagnostiek geïndiceerd zoals extra bloed/urine onderzoek, beeldvorming en/of een beenmergpunctie.

12. Met verandering wordt een klinische verslechtering, dan wel een instabiele M-component bij follow-up of beide bedoeld. Klinische achteruitgang dient niet alleen te berusten op een (hetero)anamnestische achteruitgang, maar dient ook geobjectiveerd te worden door een evidente toename van afwijkingen bij uitgebreid neurologisch onderzoek. Als er sprake is van een klinische achteruitgang of een bij herhaling met >25% gestegen M-component kan dit het gevolg zijn van een maligne ontarding van een MGUS, daarom is dan extra hematologische controle geïndiceerd (zie ook onder punt 11).

De kans op een maligne ontarding van een MGUS ligt rond de 1% per jaar.<sup>27,28</sup> Mogelijk ligt dit percentage hoger bij patiënten met een neuropathie.<sup>29</sup>

Factoren geassocieerd met maligne ontarding<sup>30</sup>:

- initiële M-proteïne concentratie in het serum (hoe hoger hoe meer kans)
- type M-proteïne (IgM en IgA meer kans dan IgG)
- abnormale ratio vrije lichte ketens (lambda/kappa) in serum (normaal: 0.26-1.65)



Bijlage 1. Uitkomstmaten

INCAT sensory sumscore

<b><u>Pinprick Sensation</u></b>		<b><u>Vibration Sensation</u></b>		<b><u>2-point discrimination</u></b>
Sites of examination + Corresponding grades		Sites of examination + Corresponding grades		Site of examination + corresponding grades
Arms	Legs	Arms	Legs	Index finger <sup>K</sup>
0 = normal sense at index finger <sup>A</sup>	0 = normal sense at hallux <sup>F</sup>	0 = normal sense at index finger <sup>A</sup>	0 = normal sense at hallux <sup>F</sup>	0 = normal sense (≤ 4 millimetres)
<b>Abnormal sense</b>	<b>Abnormal sense</b>	<b>Abnormal sense</b>	<b>Abnormal sense</b>	<b>Abnormal sense</b>
1 = at index finger <sup>B</sup>	1 = at hallux <sup>G</sup>	1 = at index finger <sup>B</sup>	1 = at hallux <sup>G</sup>	1 = 5-9 mm
2 = at wrist <sup>C</sup>	2 = at ankle <sup>H</sup>	2 = at wrist <sup>C</sup>	2 = at ankle <sup>H</sup>	2 = 10-14 mm
3 = at elbow <sup>D</sup>	3 = at knee <sup>I</sup>	3 = at elbow <sup>D</sup>	3 = at knee <sup>I</sup>	3 = 15-19 mm
4 = at shoulder <sup>E</sup>	4 = at groin <sup>J</sup>	4 = at shoulder <sup>E</sup>	4 = at groin <sup>J</sup>	4 = 20 mm or more

*Pinprick* and *vibration* sense examination took place from distal to proximal and only the highest extension of dysfunction of the most affected arm and leg was recorded separately for both qualities.

*Pinprick* was tested using the sharp end of an esthesiometer. Patients were asked to indicate whether they experienced the pinprick as normal or abnormal. Paresthesia, dysesthesia or hyperesthesia were scored as abnormal. We seek for a normal reference point (e.g. sensation at the face), if a patient was experiencing problems indicating whether the pinprick was normal or not.

*Vibration* was assessed using the Rydel-Seiffer graduated tuning fork and the obtained values were compared with the published normative vibration threshold values.

ISS composition: pinprick arm grade [range: 0-4] + vibration arm grade [range: 0-4] + pinprick leg grade [range: 0-4] + vibration leg grade [range: 0-4] + 2-point discrimination grade [range: 0-4]. *Sites of examination*: <sup>A</sup> & <sup>B</sup>=index finger (dorsum distal interphalangeal joint); <sup>C</sup>=ulnar styloid process; <sup>D</sup>=medial humerus epicondyle; <sup>E</sup>=acromio-clavicular joint; <sup>F</sup> & <sup>G</sup>=hallux (dorsum interphalangeal joint); <sup>H</sup>=medial malleolus; <sup>I</sup>=patella; <sup>J</sup>=anterior superior iliac spine. <sup>K</sup>=index finger (ventral side; distal phalanx).

ISS Range: 0 ("no sensory deficit") to 20 ("most severe sensory deficit").

MRC sumscore

MRC-gradering:

- 
- 0 = geen beweging, geen contractie
  - 1 = zichtbare contractie, maar geen beweging
  - 2 = alleen beweging bij uitschakeling van de zwaartekracht
  - 3 = beweging die de zwaartekracht overwint
  - 4 = beweging tegen weerstand in, maar zwakker dan normaal
  - 5 = normale kracht
- 

	Links	Rechts	
Schouder abductie			
Elleboog flexie			
Pols extensie			
Heup flexie			
Knie extensie			
Enkel dorsiflexie			
Totaal			<input type="text"/> Totaal li + re

## Rasch-built Overall Disability Scale

**INSTRUCTIES:** Deze vragenlijst gaat over dagelijkse activiteiten in relatie tot uw gezondheid. Met behulp van deze gegevens kan worden bekeken hoe uw polyneuropathie (= aandoening van de zenuwen) uw dagelijkse activiteiten beïnvloedt en hoe goed u in staat bent uw gebruikelijke bezigheden uit te voeren.

Beantwoord elke vraag door het antwoord op de aangegeven wijze (met een kruisje: X) te markeren. Bij elke vraag dient u slechts één kruisje aan te geven. Als u niet zeker weet hoe u een vraag moet beantwoorden, geef dan het best mogelijke antwoord.

- Als u ergens hulp bij nodig heeft of er een hulpmiddel voor gebruikt, vul dan in “met moeite uitvoerbaar”
- Vul alleen “niet van toepassing” in als u de genoemde activiteit nooit uitvoert, als een activiteit voor u niet van toepassing is als gevolg van uw gezondheidstoestand vul dan in “niet uitvoerbaar”

	<b><u>ACTIVITEITEN</u></b>	<b>Moeilijkheid bij het uitvoeren van deze activiteiten</b>			
		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	
	<b>Kunt u:</b>	<b>Niet uitvoerbaar</b>	<b>Met moeite uitvoerbaar</b>	<b>Makkelijk uitvoerbaar</b>	<b>Niet van toepassing</b>
1	bukken en iets oppakken				
2	langdurig staan, bijv. enkele uren				
3	één trap oplopen				
4	rennen				
5	buiten lopen: tot maximaal één km				
6	lopen met omzeilen van obstakels				
7	dansen				
8	met het openbaar vervoer reizen				
9	een slot dichtdraaien				
10	een zwaar voorwerp dragen en neerzetten				
11	een stoel verschuiven				
12	een voorwerp (bijvoorbeeld een bal) vangen				
13	uw bovenlijf wassen				
14	uw onderlijf wassen				
15	een douche nemen				
16	uw tanden poetsen				
17	op toilet zitten/naar toilet gaan				
18	uw bovenlijf aankleden				
19	eten				
20	afwassen				
21	een boterham klaarmaken				
22	boodschappen doen				
23	naar de huisarts gaan				
24	een boek/krant lezen				

## Overall disability SumScore

**Table 1** The overall disability sum score (ODSS)

Arm disability scale – function checklist	Not affected	Affected but not prevented	Prevented
Dressing upper part of body (excluding buttons/zips)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Washing and brushing hair	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Turning a key in a lock	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Using knife and fork (/spoon—applicable if the patient never uses knife and fork)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Doing/undoing buttons and zips	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Arm grade</b>			
0 =	Normal		
1 =	Minor symptoms or signs in one or both arms but not affecting any of the functions listed		
2 =	Moderate symptoms or signs in one or both arms affecting but not preventing any of the functions listed		
3 =	Severe symptoms or signs in one or both arms preventing at least one but not all functions listed		
4 =	Severe symptoms or signs in both arms preventing all functions listed but some purposeful movements still possible		
5 =	Severe symptoms and signs in both arms preventing all purposeful movements		
Leg disability scale – function checklist	No	Yes	Not applicable
Do you have any problem with your walking?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Do you use a walking aid?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
How do you usually get around for about 10 metres?			
Without aid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
With one stick or crutch or holding to someone's arm	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
With two sticks or crutches or one stick or crutch and holding to someone's arm	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
With a wheelchair	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
If you use a wheelchair, can you stand and walk a few steps with help?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
If you are restricted to bed most of the time, are you able to make some purposeful movements?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Leg grade</b>			
0 =	Walking is not affected		
1 =	Walking is affected but does not look abnormal		
2 =	Walks independently but gait looks abnormal		
3 =	Usually uses unilateral support to walk 10 metres (25 feet) (stick, single crutch, one arm)		
4 =	Usually uses bilateral support to walk 10 metres (25 feet) (sticks, crutches, two arms)		
5 =	Usually uses wheelchair to travel 10 metres (25 feet)		
6 =	Restricted to wheelchair, unable to stand and walk few steps with help but able to make some purposeful leg movements		
7 =	Restricted to wheelchair or bed most of the day, preventing all purposeful movements of the legs (eg, unable to reposition legs in bed)		
Overall disability sum score = arm disability scale (range 0–5) + leg disability scale (range 0–7); overall range: 0 (no signs of disability) to 12 (maximum disability).			
For the arm disability scale: allocate one arm grade only by completing the function checklist. Indicate whether each function is "affected," "affected but not prevented," or "prevented."			
For the leg disability scale: Allocate one leg grade only by completing the functional questions.			

## Referentielijst

1. Saleun JP, Vicariot M, Deroff P, Morin JF. Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistere, France. *J Clin Pathol*. Jan 1982;35(1):63-68.
2. Crawford J, Eye MK, Cohen HJ. Evaluation of monoclonal gammopathies in the "well" elderly. *Am J Med*. Jan 1987;82(1):39-45.
3. Kelly JJ, Jr., Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ. Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology*. Nov 1981;31(11):1480-1483.
4. Nobile-Orazio E, Barbieri S, Baldini L, et al. Peripheral neuropathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance: prevalence and immunopathogenetic studies. *Acta Neurol Scand*. Jun 1992;85(6):383-390.
5. Vrethem M, Cruz M, Wen-Xin H, Malm C, Holmgren H, Ernerudh J. Clinical, neurophysiological and immunological evidence of polyneuropathy in patients with monoclonal gammopathies. *J Neurol Sci*. Feb 1993;114(2):193-199.
6. Ramchandren S, Lewis RA. An update on monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. Feb 2012;12(1):102-110.
7. Nobile-Orazio E, Gallia F, Terenghi F, Allaria S, Giannotta C, Carpo M. How useful are anti-neural IgM antibodies in the diagnosis of chronic immune-mediated neuropathies? *J Neurol Sci*. Mar 15 2008;266(1-2):156-163.
8. Kuijf ML, Eurelings M, Tio-Gillen AP, et al. Detection of anti-MAG antibodies in polyneuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Neurology*. Sep 1 2009;73(9):688-695.
9. Hays AP, Latov N, Takatsu M, Sherman WH. Experimental demyelination of nerve induced by serum of patients with neuropathy and an anti-MAG IgM M-protein. *Neurology*. Feb 1987;37(2):242-256.
10. 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 Peripher Nerv Syst*. Sep 2010;15(3):185-195.
11. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. Jun 2003;121(5):749-757.
12. Viala K, Behin A, Maisonobe T, et al. Neuropathy in lymphoma: a relationship between the pattern of neuropathy, type of lymphoma and prognosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jul 2008;79(7):778-782.
13. Delmont E, Jeandel PY, Hubert AM, Marcq L, Boucraut J, Desnuelle C. Successful treatment with rituximab of one patient with CANOMAD neuropathy. *J Neurol*. Apr 2010;257(4):655-657.
14. Attarian S, Boucraut J, Hubert AM, et al. Chronic ataxic neuropathies associated with anti-GD1b IgM antibodies: response to IVIg therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jan 2010;81(1):61-64.
15. Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD002827.
16. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol*. Mar 2009;65(3):286-293.
17. Benedetti L, Briani C, Franciotta D, et al. Long-term effect of rituximab in anti-mag polyneuropathy. *Neurology*. Nov 18 2008;71(21):1742-1744.

18. Leger JM. A randomized placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy (RIMAG study). *J Peripher Nerv Syst.* 2011;16 (supplement 3):S73-S74.
19. Niermeijer JM, Eurelings M, Lokhorst HL, et al. Rituximab for polyneuropathy with IgM monoclonal gammopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Sep 2009;80(9):1036-1039.
20. van Nes SI, Faber CG, Merkies IS. Outcome measures in immune-mediated neuropathies: the need to standardize their use and to understand the clinimetric essentials. *J Peripher Nerv Syst.* Jun 2008;13(2):136-147.
21. Vanhoutte EK, Faber CG, Merkies ISJ. 196th ENMC international workshop: Outcome measures in inflammatory peripheral neuropathies 8-10 February 2013, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2013;23(11):924-933.
22. Merkies IS, Schmitz PI, van der Meche FG, van Doorn PA. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. *Neurology.* Feb 22 2000;54(4):943-949.
23. van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology.* Jan 25 2011;76(4):337-345.
24. Merkies IS, Schmitz PI, van der Meche FG, Samijn JP, van Doorn PA. Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* May 2002;72(5):596-601.
25. Kleyweg RP, van der Meche FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barre syndrome. *Muscle Nerve.* Nov 1991;14(11):1103-1109.
26. Vanhoutte EK, Faber CG, van Nes SI, et al. Modifying the Medical Research Council grading system through Rasch analyses. *Brain.* May 2012;135(Pt 5):1639-1649.
27. Kyle RA. 'Benign' monoclonal gammopathy. A misnomer? *JAMA.* Apr 13 1984;251(14):1849-1854.
28. van de Poel MH, Coebergh JW, Hillen HF. Malignant transformation of monoclonal gammopathy of undetermined significance among out-patients of a community hospital in southeastern Netherlands. *Br J Haematol.* Sep 1995;91(1):121-125.
29. Eurelings M, Lokhorst HM, Kalmijn S, Wokke JH, Notermans NC. Malignant transformation in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Neurology.* Jun 28 2005;64(12):2079-2084.
30. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* Aug 1 2005;106(3):812-817.