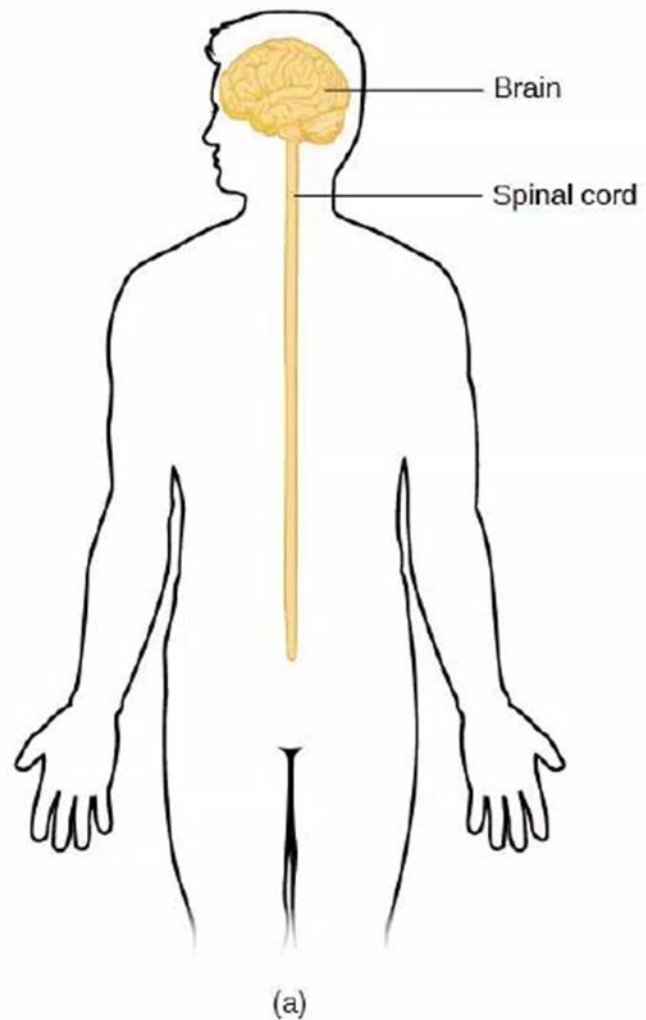


AI tintelend door het leven

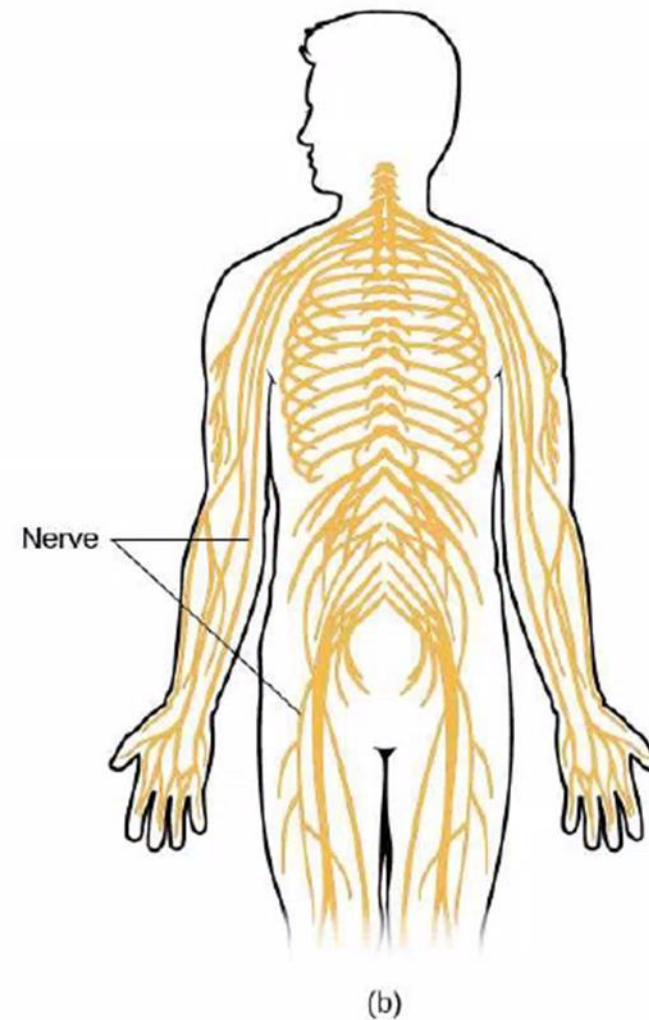
Neuropathie bij Myeloom en Waldenström

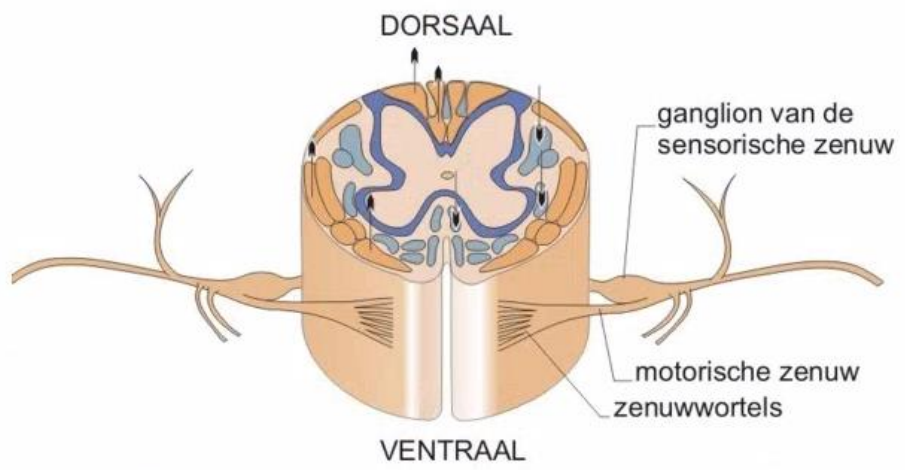
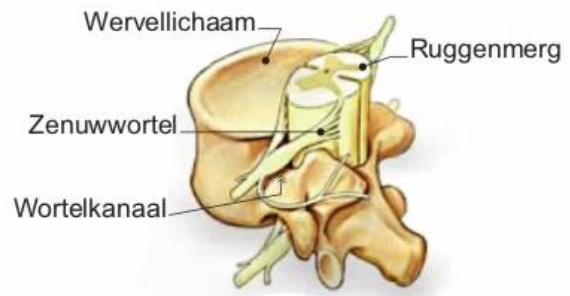
Perifeer zenuwstelsel

Central Nervous System

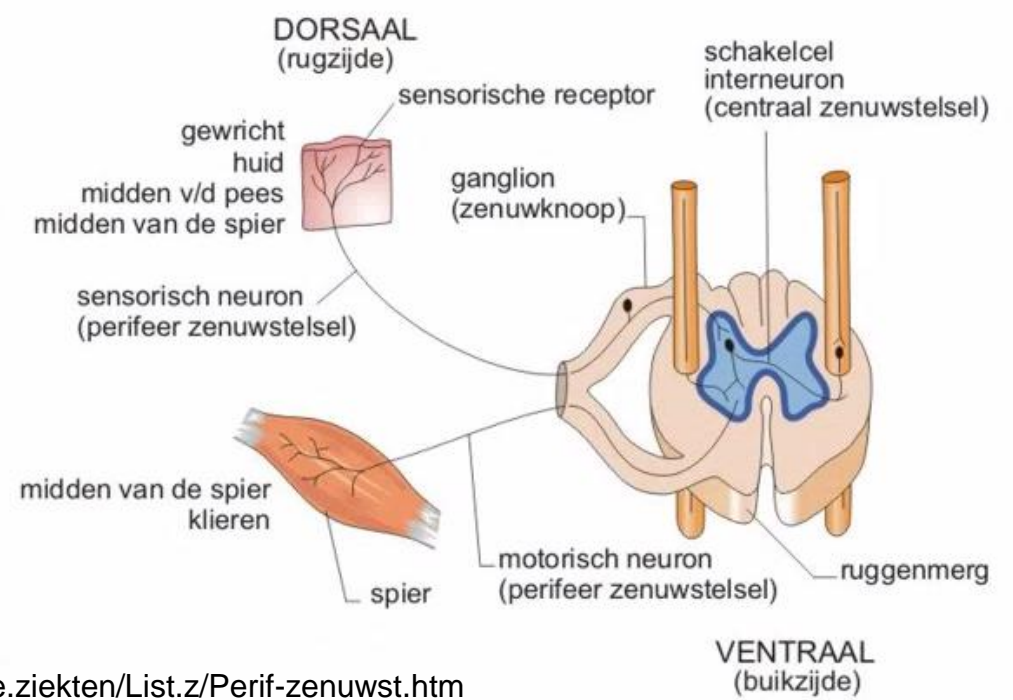
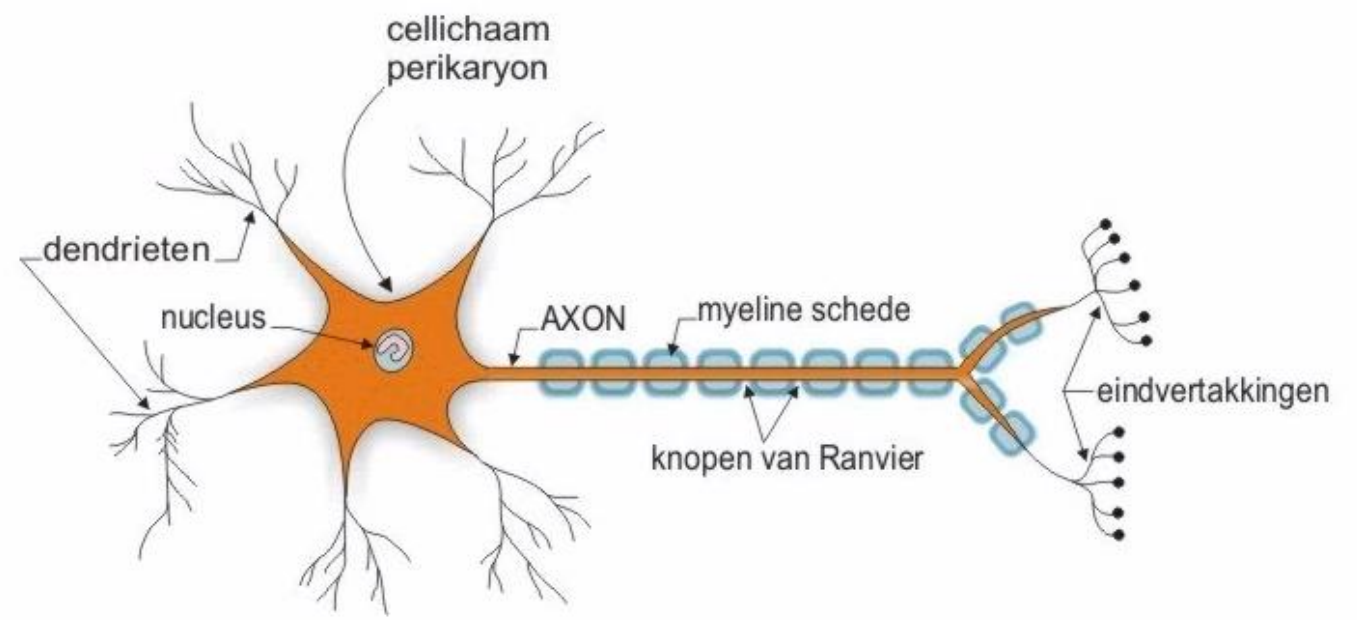


Peripheral Nervous System





- Stijgende zenuwbanen
- Dalende zenuwbanen
- Korte stijgende en dalende zenuwbanen





Pijn

Nociceptief versus Neuropathisch

Pijn

Nociceptief

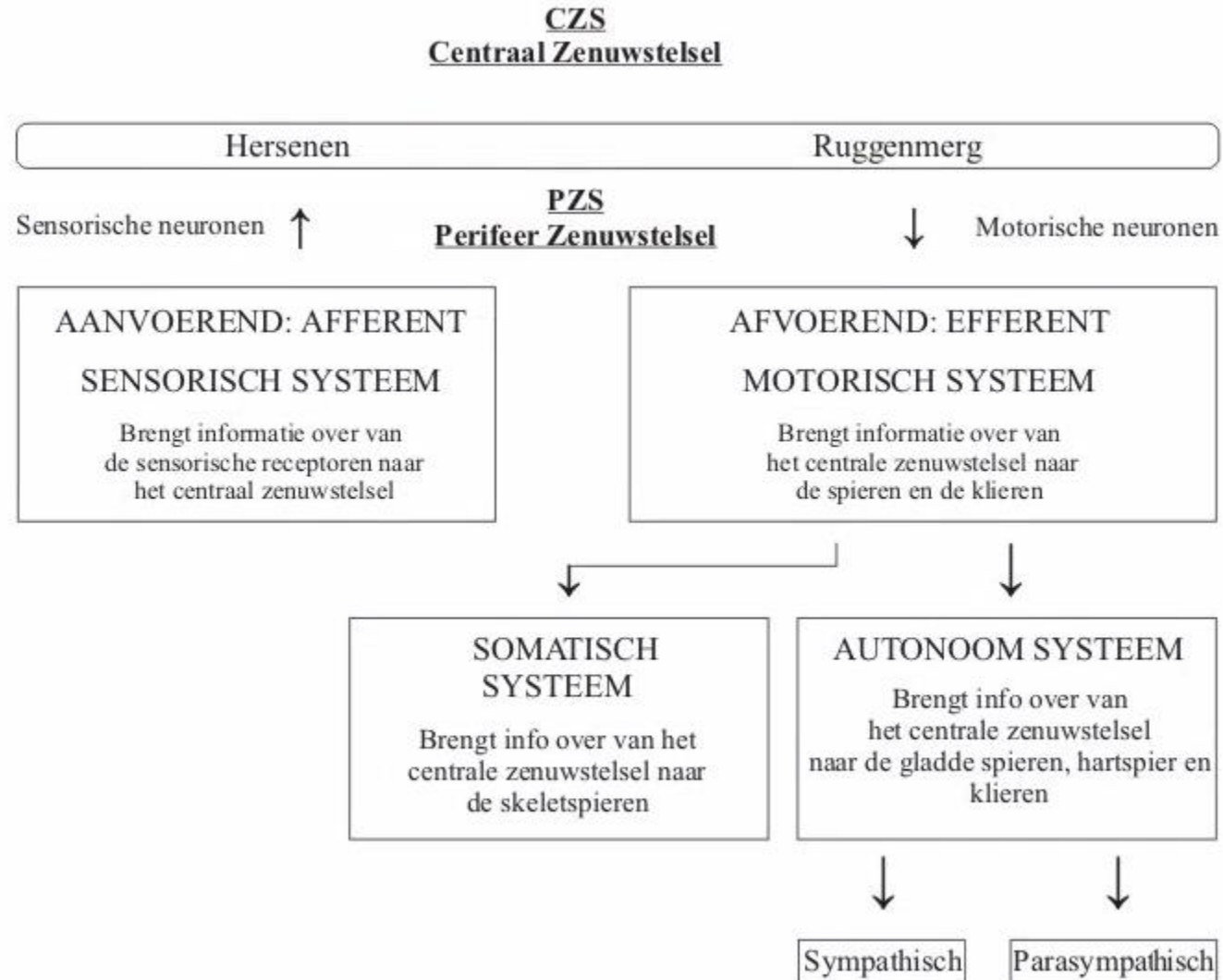
- ▶ Stimulatie NOCICEPTOREN (pijnreceptoren)
- ▶ Schadelijke prikkels
 - ▶ Mechanische
 - ▶ Chemische
 - ▶ Thermische
- ▶ Pijnreceptoren thv huid, spieren, beenderen, tussenliggend weefsel
 - Somatische pijn
- ▶ Pijnreceptoren thv inwendige organen zoals maag, darmstelsel, hart, urineleiders
 - Viscerale pijn
- ▶ Prikkeling van het normale waarschuwingssysteem

Pijn

Neuropathisch

- ▶ 'zenuwpijn'
- ▶ Beschadiging van zenuwen, ruggenmerg of hersenen
- ▶ Voorbeelden:
 - ▶ Brandende pijn na zona
 - ▶ Diabetische voet
 - ▶ Ischiaspijn na een discushernia
 - ▶ Aanrakingspijn na chirurgie
- ▶ Evolueert meestal naar chronisch pijnprobleem

Basisorganisatie zenuwstelsel



Type vezels

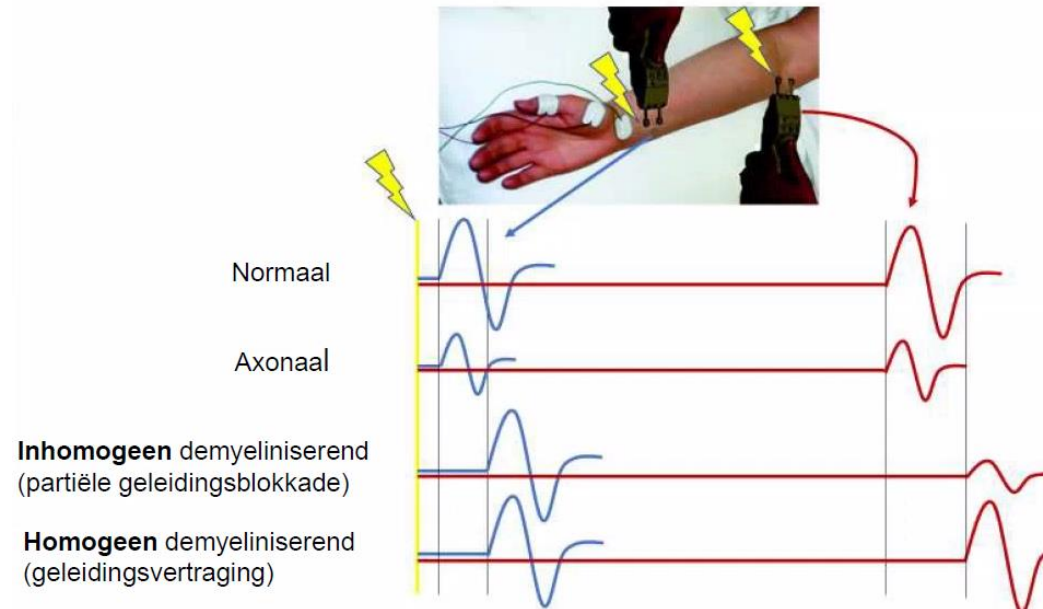
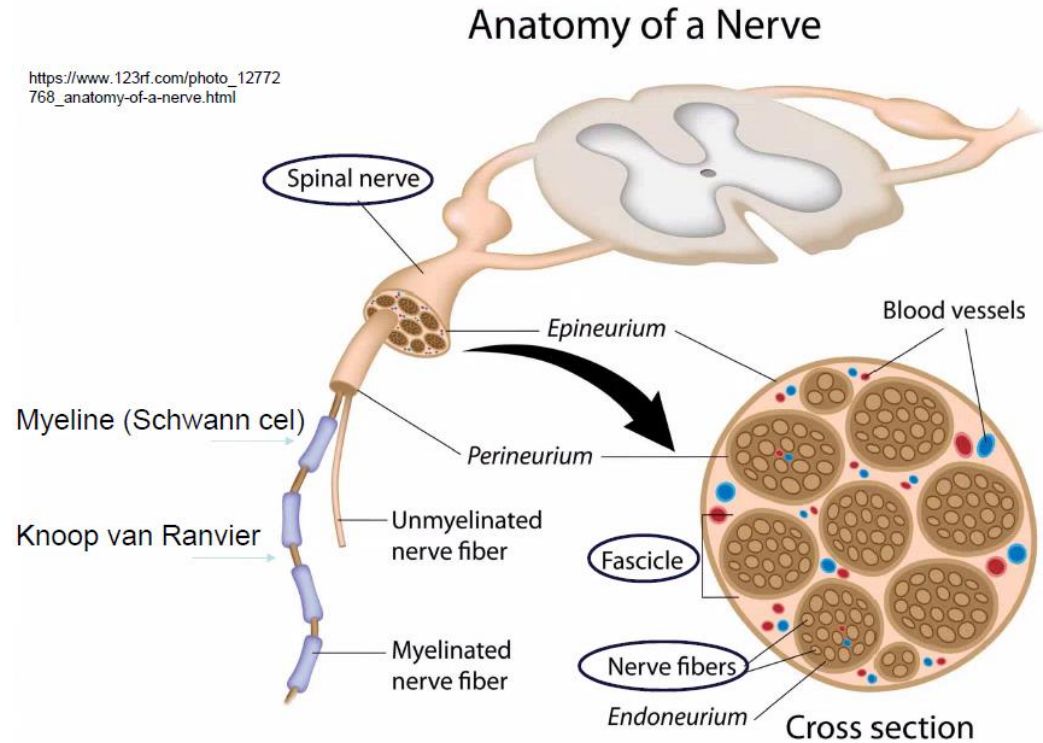
- ▶ **Motorisch (dik, gemyeliniseerd):**
- ▶ **Sensorisch:**
 - ▶ **Dikke vezels (gemyeliniseerd):**
 - proprioceptie
 - ▶ **Dunne vezels (licht of niet gemyeliniseerd)**
 - pijn en temperatuur (koud); postganglionair OS en PS.
 - pijn en temperatuur (warm); jeuk; preganglionair OS en PS.

Wordt getest a.d.h.v. een EMG

Gevoel:

dunne vezel: pinprik

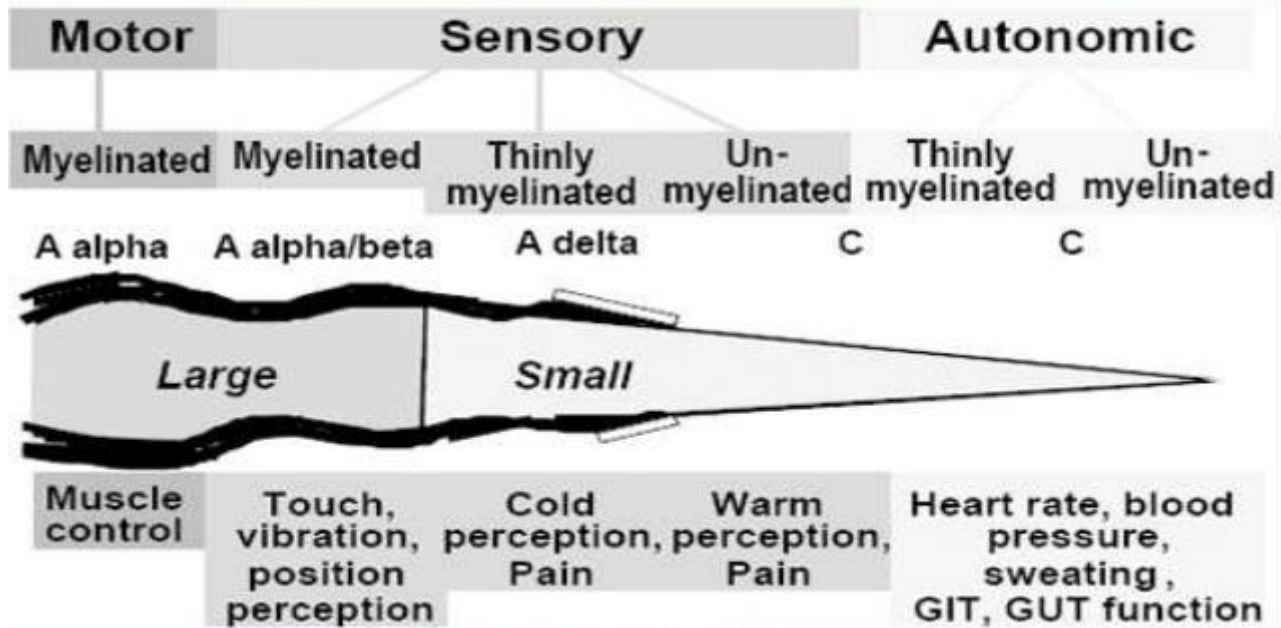
dikke vezel: vibratie



Role of nerve fibres in peripheral neuropathy

Medscape®

www.medscape.com

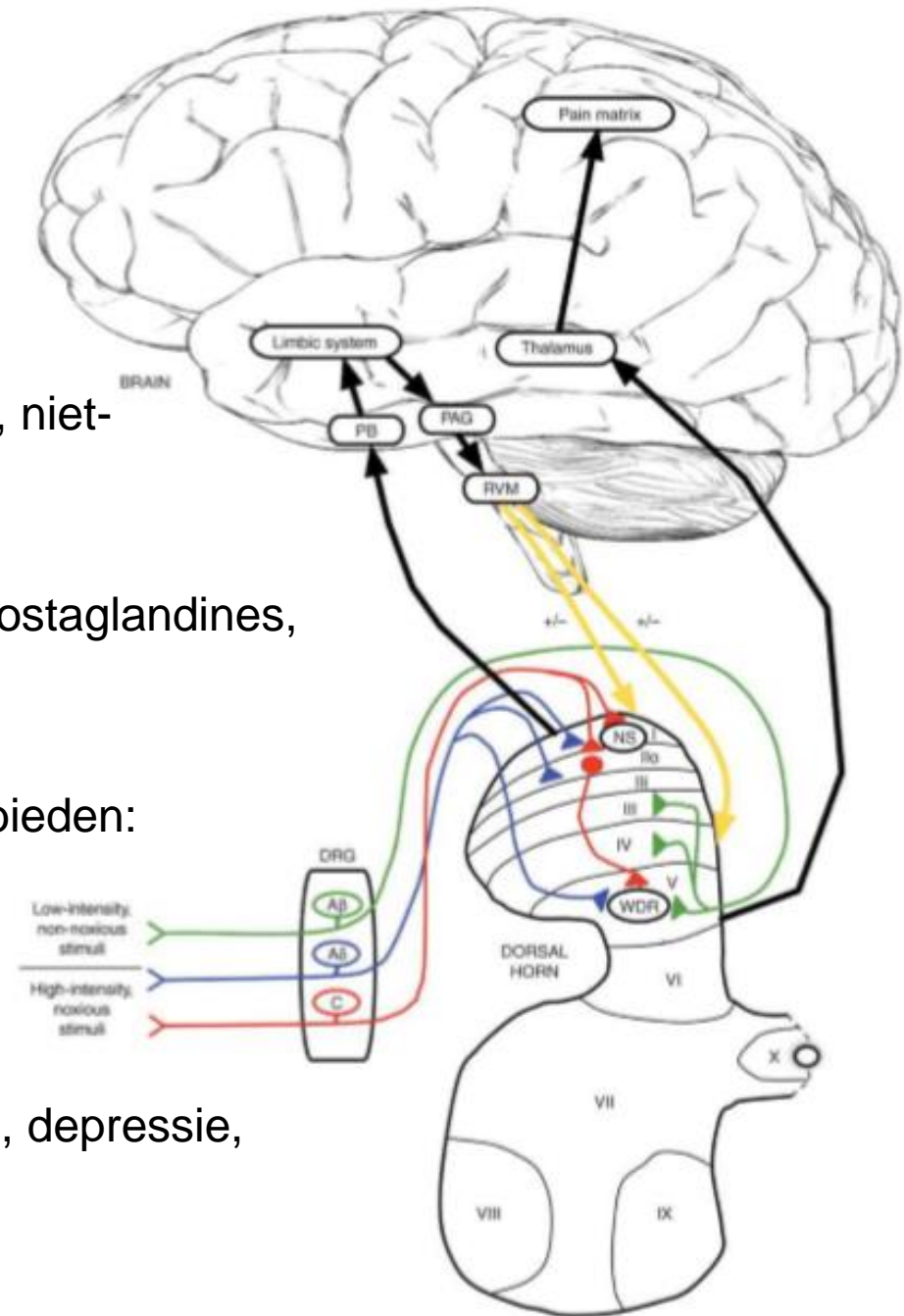


Source: Endocr Pract © 2007 American Association of Clinical Endocrinologists

Pijn

Normale pijnprikkels

- ▶ Activering sensorische receptoren (nociceptoren) op dunne, niet-gemyeliniseerde C-vezels
- ▶ Thermische, mechanische of chemische prikkels
 - ▶ Bv substanties die vrijkomen bij weefselschade zoals prostaglandines, bradykinine, serotonine,...
- ▶ Spinale neuronen projecteren naar verschillende hersengebieden:
 - Spino-thalamocorticale projecties: pijnlokalisatie en pijnintensiteit
 - Parallele banen naar hersenstam en het mesencefalon: emotionele aspecten van pijn: angst, autonome reacties, depressie, slaapstoornis en eetlust.



Het pijncontinuüm



Pijn

Nociceptief

- ▶ Pijnlijke gebied op de plaats van het letsel
- ▶ Waargenomen als kloppend, pijnlijk of stijfheid
- ▶ In tijdsduur beperkt
- ▶ verdwijnt wanneer het beschadigde weefsel heelt
 - ▶ Fracturen
 - ▶ Brandwonden
 - ▶ Bloeduitstortingen
- ▶ Kan ook chronisch zijn (denk aan artrose)
- ▶ Reageert op conventionele analgetica

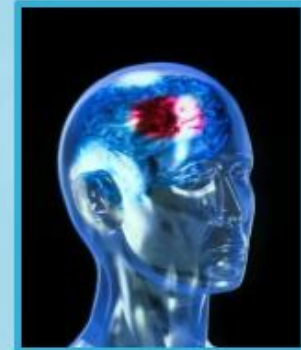


Pijn

Neuropathisch

- ▶ Pijn door een laesie of disfunctie thv perifere of centrale zenuwstelsel
- ▶ Omschreven als brandend, elektriciteit, gloeiend, tintelend, dofheid, koude-intolerantie ...
- ▶ Pijnlijke gebied niet steeds hetzelfde de plaats van het letsel
- ▶ Wel, in het neurologische gebied van de aangedane structuur (zenuw, wortel, ruggenmerg, hersenen)
- ▶ Bijna steeds aanleiding tot chronische aandoening

- ▶ Reageert slecht op conventionele analgetica



Pijn na beroerte



Pijn

Neuropathisch

Positieve symptomen
(door overmatige activiteit)

Spontane pijn
Allodynie
Hyperalgesie
Dysesthesie
Paresthesie

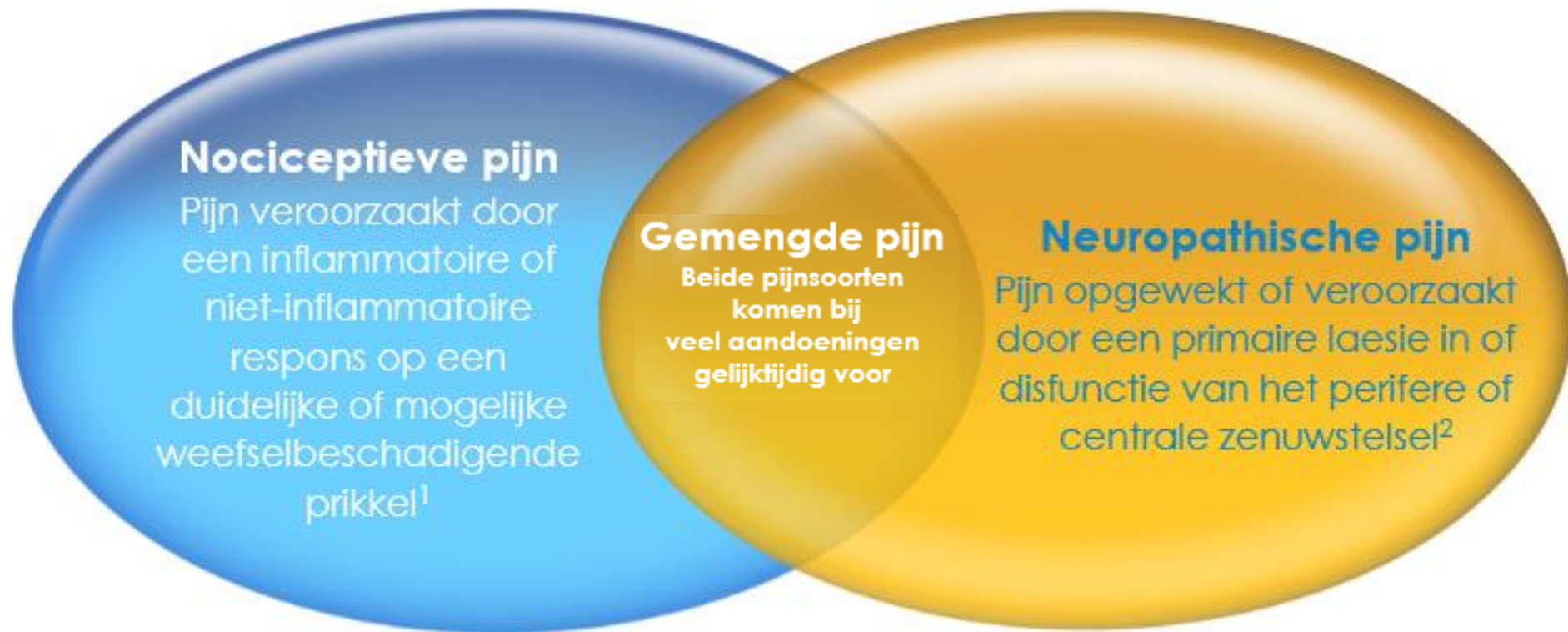
Negatieve symptomen
(door deficiënte functie)

Hypo-esthesie
Anesthesie
Hypoalgesie
Analgesie



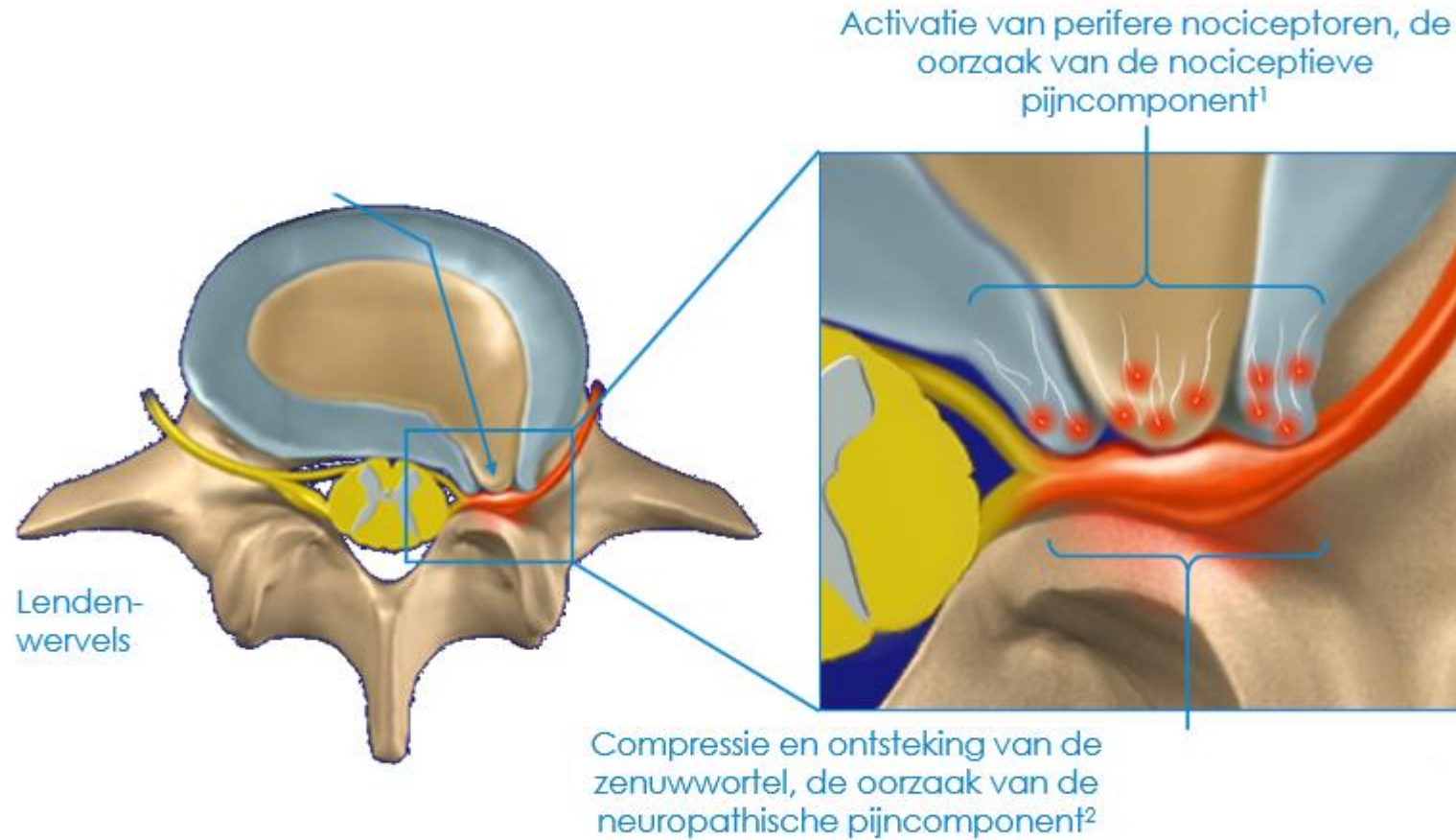
Pijn

Nociceptief en Neuropathisch



Voorbeeld gemende pijn

Klassieke rugpijn



Voorbeelden

**Lumbosacraal
radiculair syndroom**



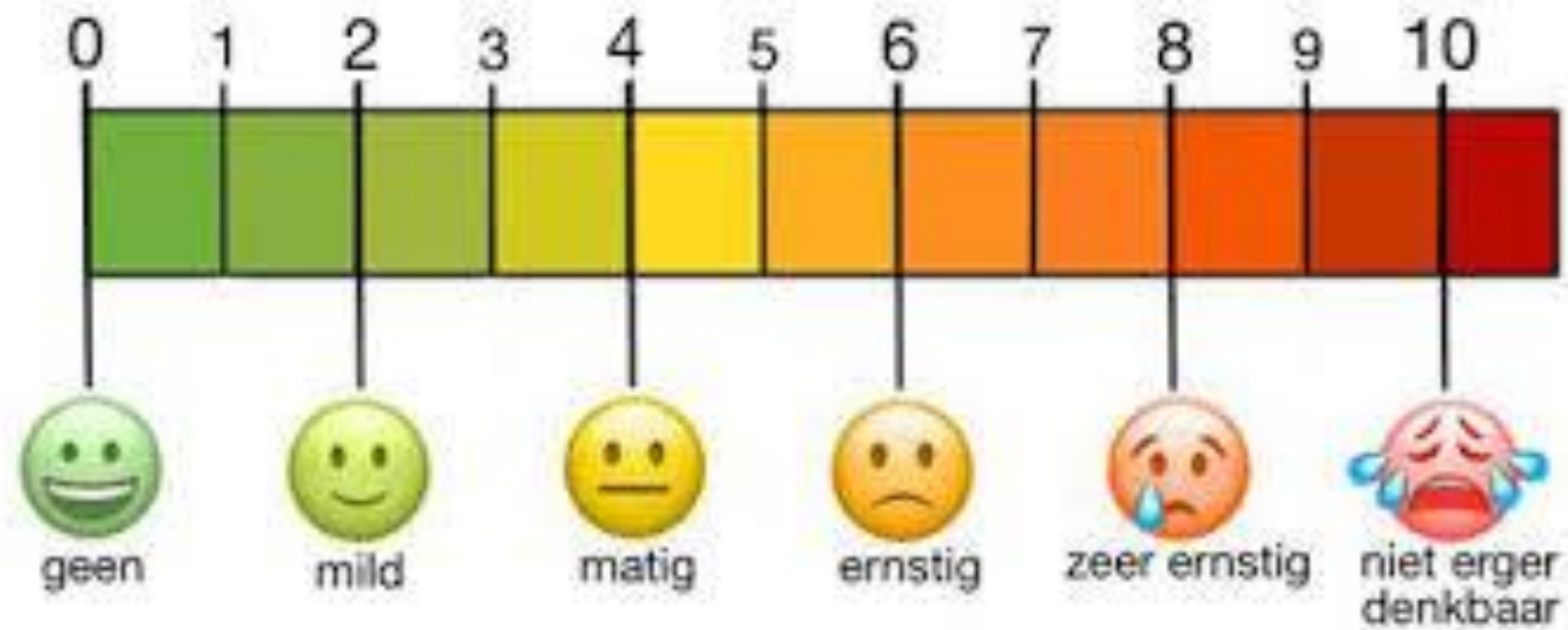
Carpaletunnelsyndroom



**Diabetische perifere
neuropathie**



Pijnschalen





Classificatie polyneuropathieën

Motorisch vs Sensorisch

▶ Motorisch

- ▶ Krachtsverlies
- ▶ Spieratrofie
- ▶ Krampen
- ▶ Hypo- tot areflexie

▶ Sensorisch

▶ Dikke vezel

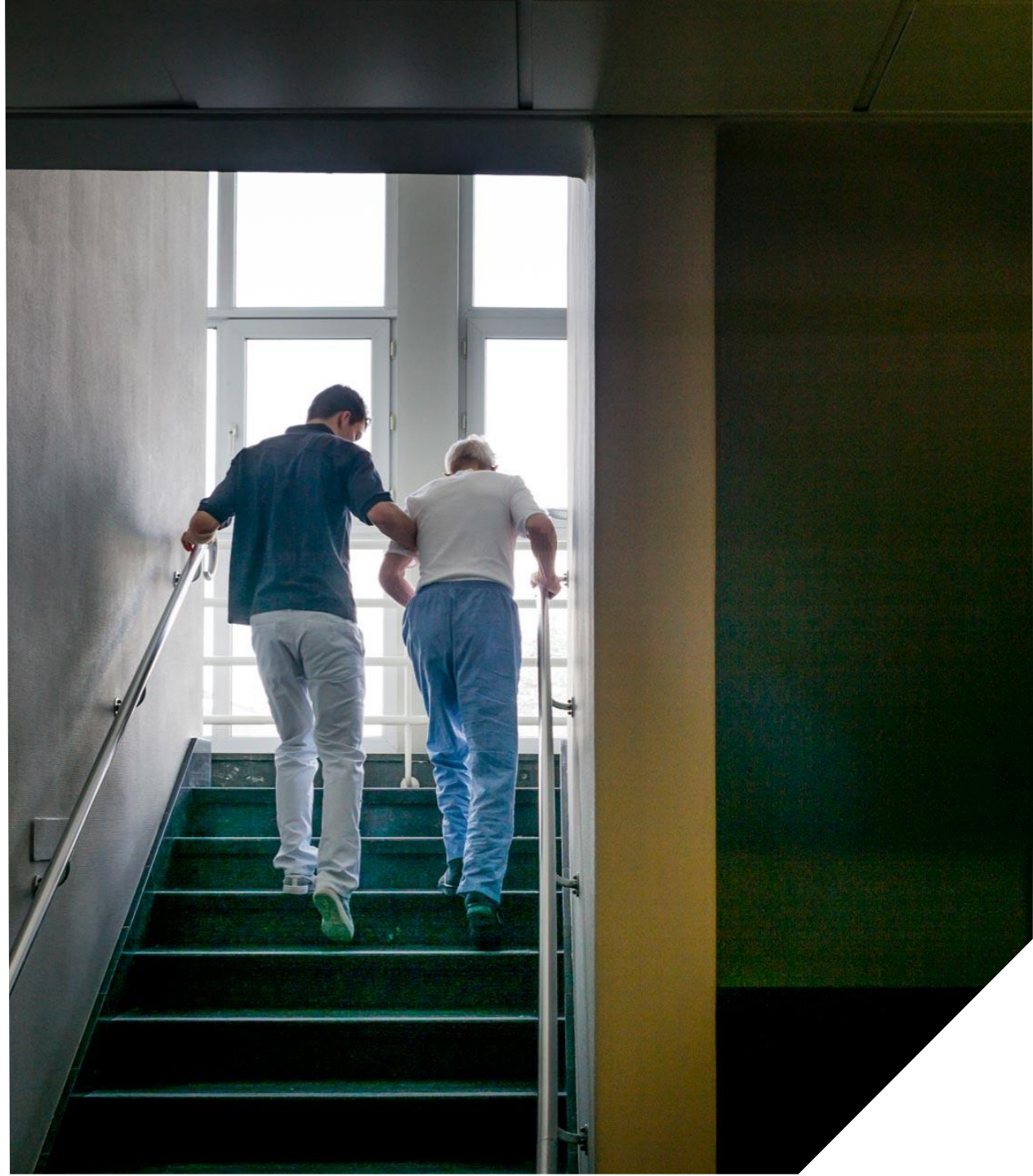
- Verlies vibratiezin
- Verlies proprioceptie, sensorische ataxie
- Hypo – of areflexie

▶ Dunne vezel

- Positief: tintelen (paresthesieën), branden, schieten, steken, hyperesthesie (neuropathische pijn)
- Negatief: verdoofd, koud vs warm
- Dysautonomie:
 - Droge mond
 - Verminderd of toegenomen zweten
 - Orthostatische duizeligheid, labiele bloeddruk
 - Urinaire retentie, erectiele dysfunctie
 - Gastroparese, constipatie
 - Vasomotore controle: trofische huidveranderingen

Axonaal vs Demyeliniserend

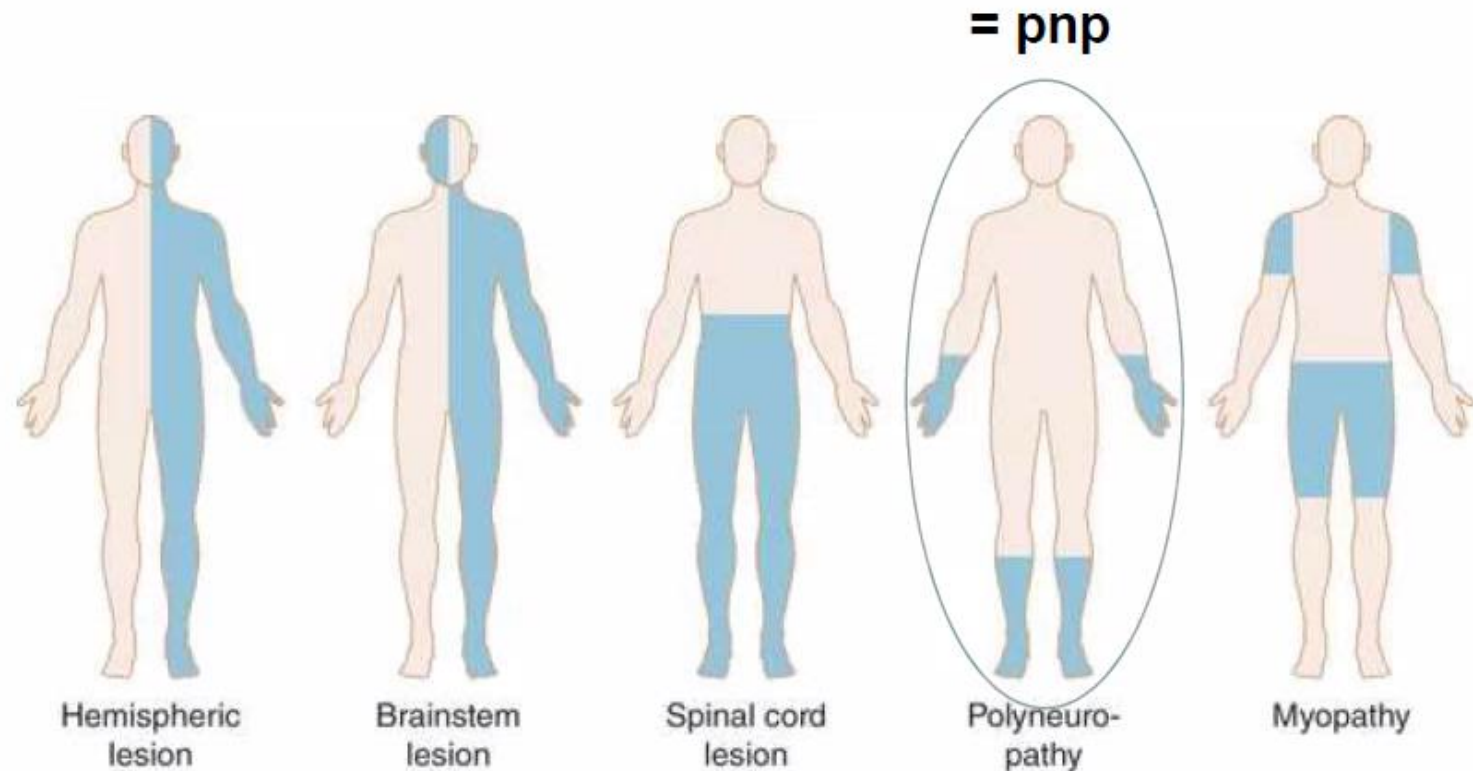
- ▶ Axonaal:
 - ▶ Sensorisch predominant, eerst op voorgrond
 - ▶ Vooral distaal (lengte-dependent)
 - Bv. Kracht en gevoel in voeten
- ▶ Demyeliniserend
 - ▶ Motorisch predominant
 - ▶ Proximaal en distaal
 - Krachtsverlies
 - Hyporeflexie



Klassieke polyneuropathie

- ▶ Chronisch (traag opstijgend, over maanden of jaren)
- ▶ Verworven (metabool, toxisch)
- ▶ Symmetrisch
- ▶ Lengte- dependent
- ▶ Sensorische > motorische
- ▶ Dikke én dunne vezel
- ▶ Axonaal

Volwassene met eerst thv voeten tintelingen en evenwichtsproblemen, later pas onderbeen (dropvoet).



Source: M. J. Aminoff, D. A. Greenberg, R. P. Simon: Clinical Neurology, 9th Edition
www.accessmedicine.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Klinische testen:

- Inspectie: huid (trofisch), hamertenen (genetisch), spieratrofie
- Kracht: op hielen en tenen staan
- Gevoel: prik, vibratie, proprioceptie, huidtemperatuur
- Peesreflexen



Gradatie neuropathie

CTCAE grading voor perifere neuropathie

Adverse Event	1	2	3	4	5
Definition: A disorder characterized by functional disturbances of sensory neurons resulting in abnormal cutaneous sensations of tingling, numbness, pressure, cold, and warmth that are experienced in the absence of a stimulus.					
Peripheral motor neuropathy	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; assistive device indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation or degeneration of the peripheral motor nerves.					
Peripheral sensory neuropathy	Asymptomatic; loss of deep tendon reflexes or paresthesia	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation or degeneration of the peripheral sensory nerves.					

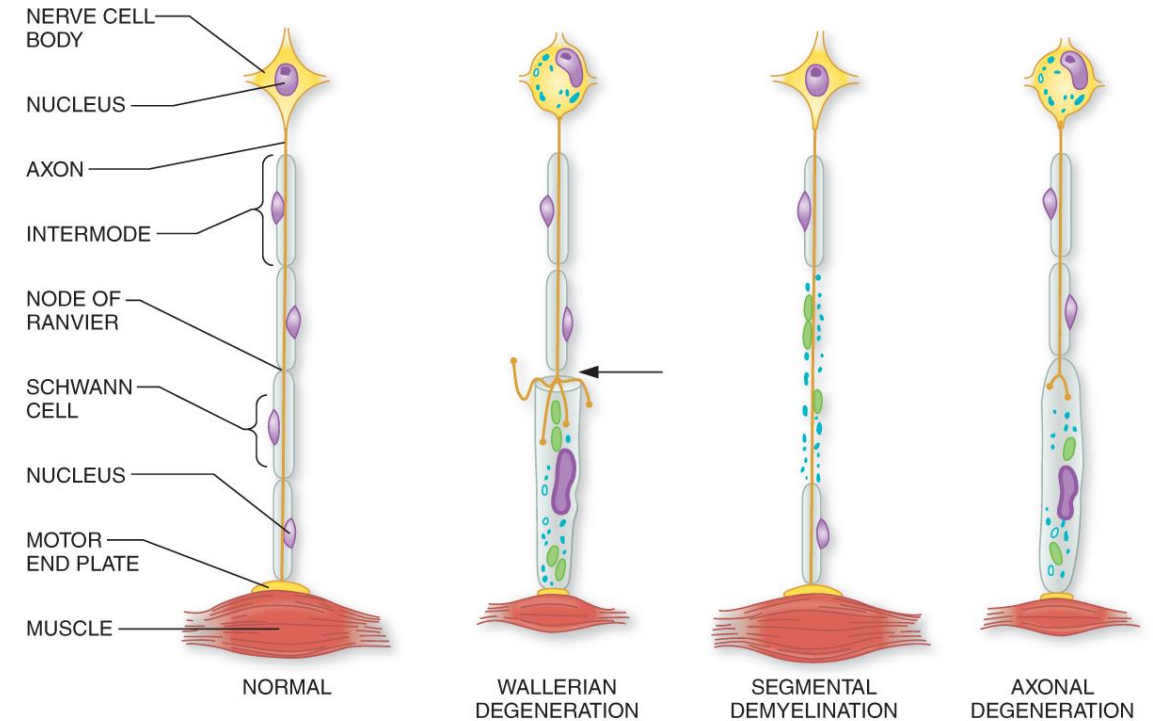


Oorzaken polyneuropathieën

Oorzaken perifere neuropathie

Pathogenese

- ▶ **Demyelinisatie** → Myeline sheath beschadigen
Bv. GBS, postdiphtherie, Charcot-Marie-Tooth
- ▶ **Axonale degeneratie** → Axonale schade
Bv. Toxische neuropathieën
- ▶ **Walleriaanse degeneratie** → zenuw sectie
Bv. postoperatief
- ▶ **Compressie** → Focale demyelinisatie
Bv. Carpal tunnel / Entrapment
- ▶ **Infarct** → Arteritis
Bv. Polyarteritis nodosa (Wegener), Chrug- Strauss, DM
- ▶ **Infiltratie** → Infiltratie
Bv. Lymfoom, sarcoidose



Source: Ropper AH, Samuels MA, Klein JP: *Adams and Victor's Principles of Neurology*, Tenth Edition: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Oorzaken perifere neuropathie

Meest voorkomend bij klassieke PNP

- ▶ Diabetes mellitus (frequents)
- ▶ Ideopathisch
- ▶ Metabool (nutritionele deficiënties: B12, B1 (Thiamine), B6 (Pyridoxine), Cu, Vit E, ... bv. door ethylisme, inflammatoir darmlijden, bypass, veganisme), Uremisch (chronische nierinsufficiëntie)
- ▶ Toxisch (alcohol, chemo, amiodarone, arseen, lood, ...)
- ▶ Infectieus (HIV, herpes varicella zoster virus, CMV, EBV, hepatitis B en C, diphterie...)
- ▶ Maligniteit (POEMS, paraproteïne, paraneoplastisch, infiltratief (neurolymfomatosis), ...)

CMT deformities



▶ Niet Klassieke PNP:

ALS

Genetisch (vb. Charcot-Marie-Tooth)

CIDP

Guillain- Barré (polyradiculopathie)

Immuun gemedieerde vasculitis of auto-immuune bindweefselziekten (Wegener, Sjogren, Sarcoïdose, SLE...)

Oorzaken perifere neuropathie

Chemotherapeutica - Therapie gerelateerde PNP

- ▶ Platinum
- ▶ Vincristine (klassieke R- CHOP, R- CVP, ...)
- ▶ IMID's (Thalidomide > Lenalidomide > Pomalidomide)
- ▶ Proteasoominhibitoren (Bortezomib > Carfilzomib)

Oorzaken perifere neuropathie

Therapie gerelateerde PNP: **Platinum**

- ▶ Cisplatinum (DHAP) of Oxaliplatin (GemOx)
- ▶ Carboplatinum (ICE) neurotoxiciteit te verwaarlozen tov bovenstaande (10x hogere dosis nodig)
- ▶ Dikke sensorische vezels → symmetrisch, kous of handschoen – achtig gevoelsverlies, tintelingen, brandende pijn
- ▶ Soms persisterend voor maanden tot jaren. Coasting!
- ▶ Cumulatieve dosis
- ▶ Accumulatie platinum en metabolieten in ganglia van de dorsale hoorn + secundaire mitochondriale dysfunctie
- ▶ In praktijk: Magnesium/Ca infusen: weinig evidentie

Oorzaken perifere neuropathie

Therapie gerelateerde PNP: **Thalidomide**

- ▶ Immunomodulatie en anti-angiogenese
- ▶ Lengte- afhankelijke axonale sensorische of sensori-motorische PNP
- ▶ Op 6 mnd: 40%
- ▶ Op 12 mnd: 75%
- ▶ Voorspellende factor: therapieduur. Niet: cumulatieve dosis of leeftijd
- ▶ Aanbeveling: niet langer dan 6 mnd behandelen met thalidomide

Oorzaken perifere neuropathie

Therapie gerelateerde PNP: Vincristine

- ▶ Vinca alkaloid met inhibitie van microtubuli
 - ▶ Axonale sensorische en motore neuropathie
 - ▶ Predominante beschadiging dunne vezels
 - ▶ Meestal > 40 j en > 3 dosissen, kan echter ook na 1 dosis
 - ▶ Verlies diepe reflexen in OL, dropvoet, paresthesieën / dysesthesieën
 - ▶ Craniale zenuw aantasting, autonome disfunctie (constipatie, blaasatonie, erectiele disfunctie, hypo/hypertensie).
-
- ▶ Milde PN: continueren therapie
 - ▶ Matig tot ernstige PN: stop.
 - ▶ Neuropathische symptomen verdwijnen veelal, maar kan maanden duren. Verlies diepe reflexen persisteert meestal.

Oorzaken perifere neuropathie

Therapie gerelateerde PNP: **Bortezomib**

- ▶ Proteasoominhibitor → cel cyclus arrest en apoptose
- ▶ Sensorisch, zeldzaam mixed sensorimotor
- ▶ Reversibel (in klinische studies 71% beterschap na dosisreductie of na beëindigen therapie)
- ▶ Gr 3-4 vaak enkel bij vooraf bestaande PNP, 7% in APEX trial

Guidelines for bortezomib dose adjustment for PN

Severity of PN	Intervention
Grade 1 without pain or loss of function	No dose adjustment necessary
Grade 1 with pain or grade 2 (interferes with function, but not ADLs)	Decrease dose bortezomib to 1.0 mg/m ²
Grade 2 with pain or grade 3 (interferes with ADLs)	Withhold until toxicity resolves then restart at 0.7 mg/m ² once weekly
Grade 4	Permanently discontinue bortezomib

Oorzaken perifere neuropathie

Therapie gerelateerde PNP: **Lenalidomide**

- ▶ IMiD: immunomodulatory drug
- ▶ Minder toxiciteit dan Thalidomide
- ▶ Fase 2 studie: 10 à 23% PNP
- ▶ Graad 3-4 PNP: < 5%

SILBERMAN J ET AL. REVIEW OF PERIPHERAL NEUROPATHY IN PLASMA CELL DISORDERS. HEMATOL. ONCOL. 2008; 26: 55-56.

RICHARDSON P, BLOOD E, MITSIADES CS. ET AL. A RANDOMIZED PHASE 2 STUDY OF LENALIDOMIDE THERAPY FOR PATIENTS WITH RELAPSED OR RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. BLOOD 2006; 108(10): 3458–3864.

35 / WEBER D, WANG M, CHEN C, ET AL. LENALIDOMIDE PLUS HIGH DOSE DEXAMETHASONE ALONE FOR RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: RESULTS OF 2 PHASE 3 STUDIES (MM-009, MM-010) AND SUBGROUP ANALYSIS OF PATIENTS WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION. ASH ANN MEET ABSTR 2006; 108(11): 3547.

Oorzaken perifere neuropathie

Therapie gerelateerde PNP: **Ixazomib**

- ▶ IRd vs Rd: 27 vs 22% PNP
- ▶ Meestal graad 1 -2
- ▶ Graad 3: 2% in iedere groep
- ▶ Meerderheid presenteerde zich in eerste 3 mnd, geen cumulatieve toxiciteit
- ▶ Resolutie in 36% in beide groepen

PN (grade 1 with pain or grade 2)	<ul style="list-style-type: none">• Hold ixazomib until PN recovers to grade 1 without pain or patient's baseline• Resume at same dose
PN (grade 2 with pain or grade 3)	<ul style="list-style-type: none">• Hold ixazomib until PN recovers to grade 1 without pain or patient's baseline• Resume ixazomib at reduced dose
PN (grade 4)	<ul style="list-style-type: none">• Discontinue regimen

TOURMALINE-MM1

Oorzaken perifere neuropathie

Therapie gerelateerde PNP: **Carfilzomib**

- ▶ Proteasoominhibitor (IV)
- ▶ ASPIRE (KRd vs Rd), ENDEAVOR (Kd vs Vd) fase III

	ASPIRE		ENDEAVOR	
	KRd	Rd	Kd	Vd
Grade ≥ 2 PN during study, safety population, %	8.9	8.0	6.0	32.0

- ▶ Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) in frontline WM: ORR and CR/VGPR in 87% and 36%. Not impacted by MYD88 and CXCR4 mutations. Neuropathy-sparing option.

NIESVIZKY R. ET AL. RATES OF PERIPHERAL NEUROPATHY (PN) IN PATIENTS (PTS) WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM) TREATED WITH CARFILZOMIB VS COMPARATORS IN PIVOTAL PHASE III TRIALS. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 2017 35:15_SUPPL, 8041-8041

Therapie gerelateerde PNP: overzicht

Treatment-induced PN

Drug	Incidence of PN	Reference	Path	Clinical	Treatment	Other
thalidomide	40% at 6 months to 75% at 12 months	[61]	Length dependant axonal; NES not predictive	Sensory or sensorimotor	Limit duration of therapy to 6 months; symptom control with pharmacologic interventions	Duration of treatment critical factor in development of PN (>6 months)
vincristine	Frequent dose limiting toxicity		Impaired microtubule function involved in axonal transport	Sensorimotor and autonomic dysfunction pain and small fibre sensory loss at 4–5 weeks	Dose reduction or discontinuation for mod-severe; pharmacologic interventions muscle weakness usually resolves rapidly after discontinuation sensory symptoms and absent DTRs persist in up to two-thirds	NES changes and loss of DTR's may persist dose related cap dose at 2 mg regardless of BSA to minimize neurotoxicity
bortezomib	41%	[69]		Sensory, rarely sensorimotor	Grade 1 w/pain or grade 2: reduce dose to 1.0 mg/m ² grade 2 w/pain or grade 3: hold until toxicity resolves, then restart at 0.7 mg/m ² once/week grade 4: discontinue drug	Cumulative, dose related improves with dose reduction or discontinuation
lenalidomide	3% grade 3–4	[73]	Unknown	Sensory or sensorimotor	Discontinue for moderate to severe symptom control with pharmacologic interventions	

Abbreviations: NES: neuroelectrophysiologic studies; DTRs: deep tendon reflexes; BSA: body surface area.

Oorzaken perifere neuropathie

Plasmaceldyscrasie

Disease	Incidence of PN	Reference	Paraprotein	Path	Clinical	Treatment
MGUS	8–37%	[5,89]	IgM ≫ IgG > IgA > kappa LC	Demyelinating IgM abs against: MAG, gangliosides (anti GM1, GD1a, GD1b, GM2), sulphatide, chondroitin sulphate C, cytoskeletal proteins	Slowly progressive distal sensory, ataxia, tremor, frequently in men >50 years; IgG: CIDP-like	IgM not very responsive to treatment: plasma exchange, steroids, cyclophosphamide, IVIG
Osteosclerotic myeloma (POEMS)	50–85%	[90–92]	IgG or IgA lamda	Demyelinating, axonal	Symmetric proximal AND distal sensorimotor; CIDP-like: loss of vibration and proprioception	Treat underlying plasma cell disorder
Waldenstrom's macroglobulinemia	5–10%	[42]	IgM kappa	Demyelinating	Symmetric distal sensory or sensorimotor; CIDP-like	Plasma exchange, prednisone, melphalan, chlorambucil
Multiple myeloma	3–48%	[1,2,7]	IgM or IgG kappa	Axonal; light chain deposition often implicated; may be multifactorial	Usually mild symmetric distal sensory or sensorimotor; heterogeneous	Refractory to treatment including myeloma therapy which may actually exacerbate PN
Amyloidosis	Presenting sx in 15–20% is neuropathy	[93,47,38]	IgG or IgA lamda	Axonal; endoneurial amyloid deposition; absent SNAP	Painful progressive symmetric, distal, sensorimotor ± autonomic carpal tunnel syndrome in 25%	No evidence that therapies directed at amyloidosis improve neuropathic sx
Cryoglobulinemia	Up to 70% with mixed essential	[94]	IgG or IgM- monoclonal, polyclonal or both	Demyelinating, axonal	Painful progressive symmetric distal sensorimotor ± multiple mononeuritis	Plasma exchange, steroids, cyclophosphamide, IFN α if HCV associated

Abbreviations: IgM: immunoglobulin M; IgG: immunoglobulin G; IgA: immunoglobulin A; abs: antibodies; LC: light chain; CIDP: chronic idiopathic demyelinating polyneuropathy; sx: symptoms; IVIG: intravenous immunoglobulin; SNAP: sensory nerve action potentials; IFN α: interferon alpha; HCV: hepatitis C virus; PN: peripheral neuropathy.

Oorzaken perifere neuropathie

Plasmaceldyscrasie: **Monoklonaal paraproteïne**

- ▶ M- piek in 10% chronische ideopathische sensorimotore PNP
- ▶ M- piek
 - ▶ niet- onfrequent: 3% >50j, 9% >55j
 - ▶ MGUS 4x hoger risico op perifere neuropathie
 - ▶ MGUS 2x hoger risico tov DM patiënt
 - ▶ MGUS: 5% ontwikkelt PNP
 - IgM: ~ 50%
 - IgG: ~ 35%
 - IgA: ~ 15%

Oorzaken perifere neuropathie

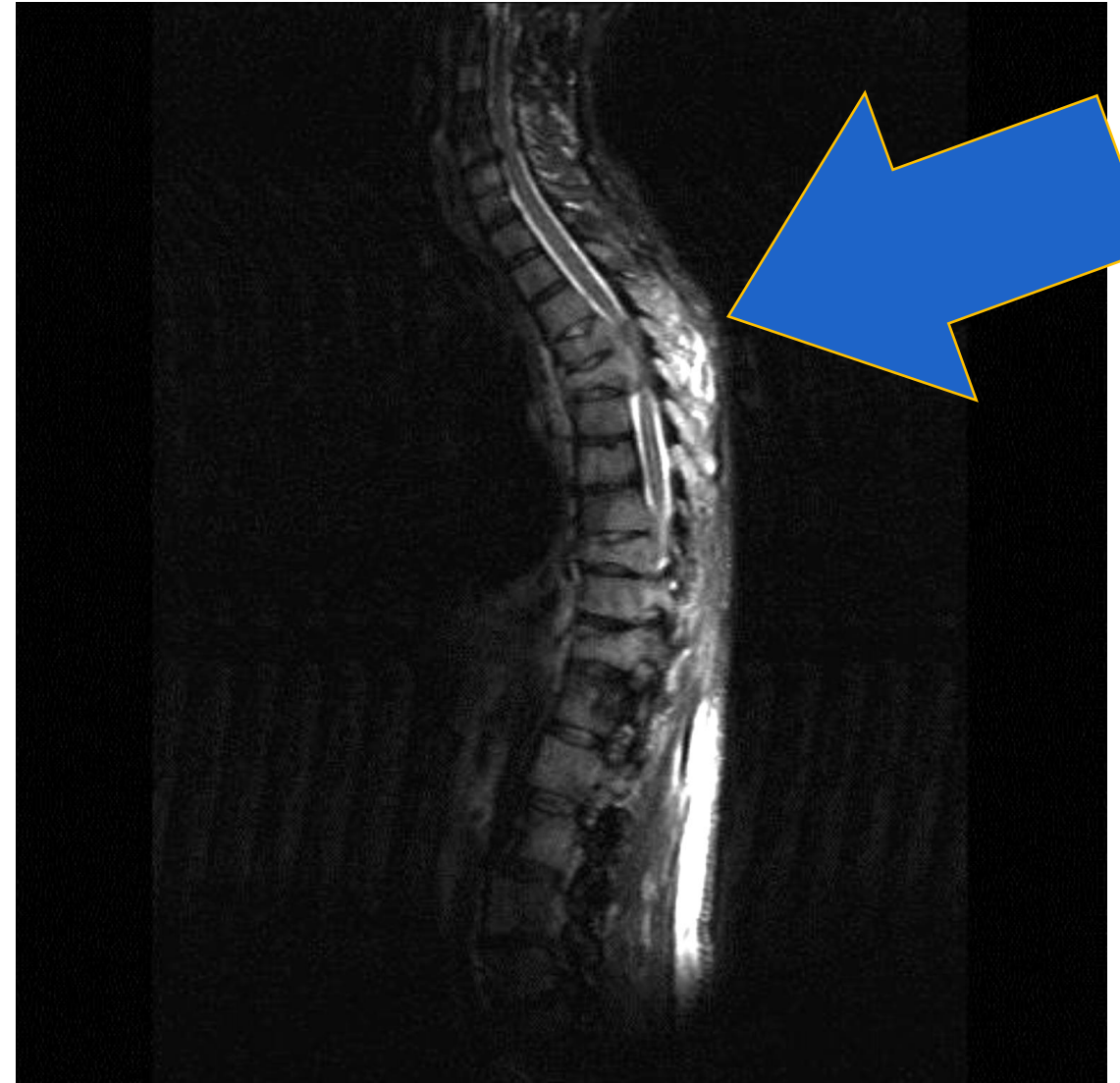
Paraproteïne: non-IgM MGUS

- ▶ IgG of IgA: meer heterogeen, moeilijker te behandelen:
 - Klassiek milde vorm:
 - Traag progressief sensorische of sensorimotorische distale lengteafhankelijke axonale neuropathie
 - Initieel sensorische symptomen, later motore zwakte
 - Ernstige vorm: “ CIDP- MGUS”
 - Demyeliniserend
 - Sensorimotore symmetrische betrokkenheid distaal en proximale extremiteiten

Oorzaken perifere neuropathie

Paraproteïne: **Multiple Myeloom**

- ▶ Ziekte gerelateerd:
 - ▶ Mechanisch
 - spinal cord compression
 - radiculopathy
 - ▶ Amyloidose
 - ▶ Hyperviscositeit
- ▶ Behandeling gerelateerd
 - ▶ Thalidomide
 - ▶ Bortezomib
 - ▶ (Ixazomib)
 - ▶ (Carfilzomib)



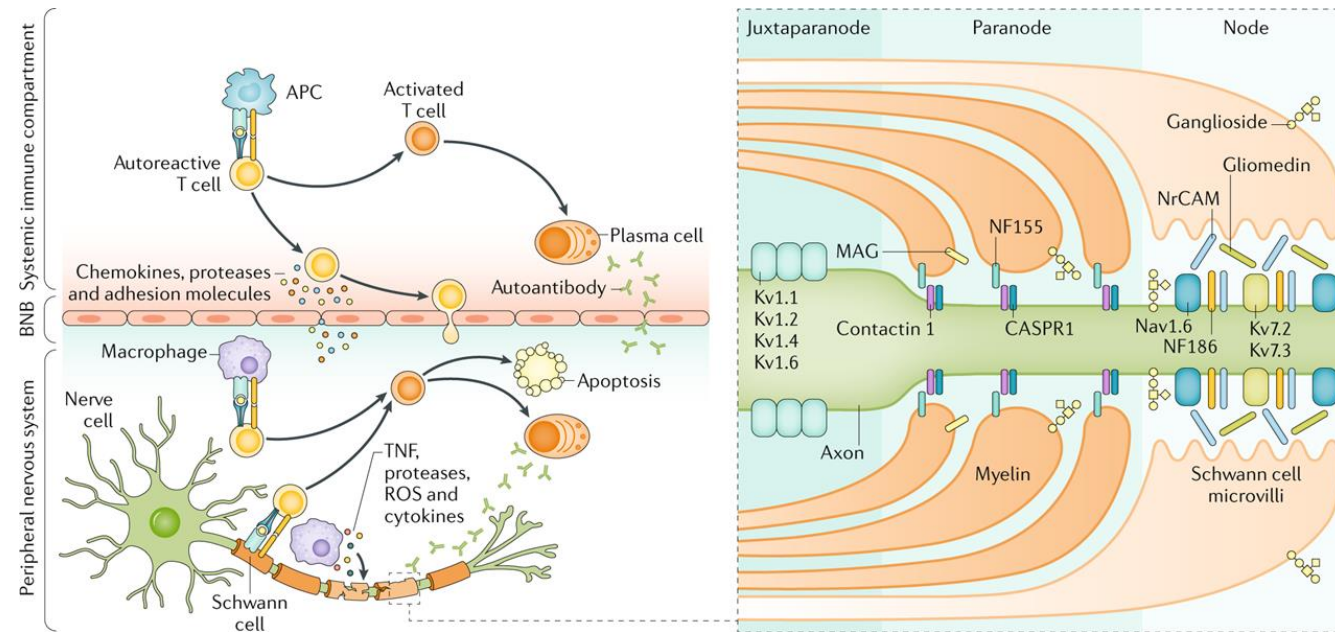
Oorzaken perifere neuropathie

Paraproteïne: IgM

▶ Ig M gerateerde neuropathie met anti-MAG

- membrane associated glycoprotein
- demyeliniserend
- 110- kd glycoproteïne in de centrale en perifere myeline schede
- ~ 75% IgM MGUS, ~ 25% Waldenström
- Traag progressieve “distal acquired demyelinating symmetric neuropathy” (DADS)
 - Paresthesieën in de onderbenen traag progressief naar proximaal
 - Zwakte van de distale spieren, uiteindelijk atrofie
- Anti-MAG titers correleren niet met ernst ziektebeeld

Behandeling: CS, IVIg, plasmaferese, ...



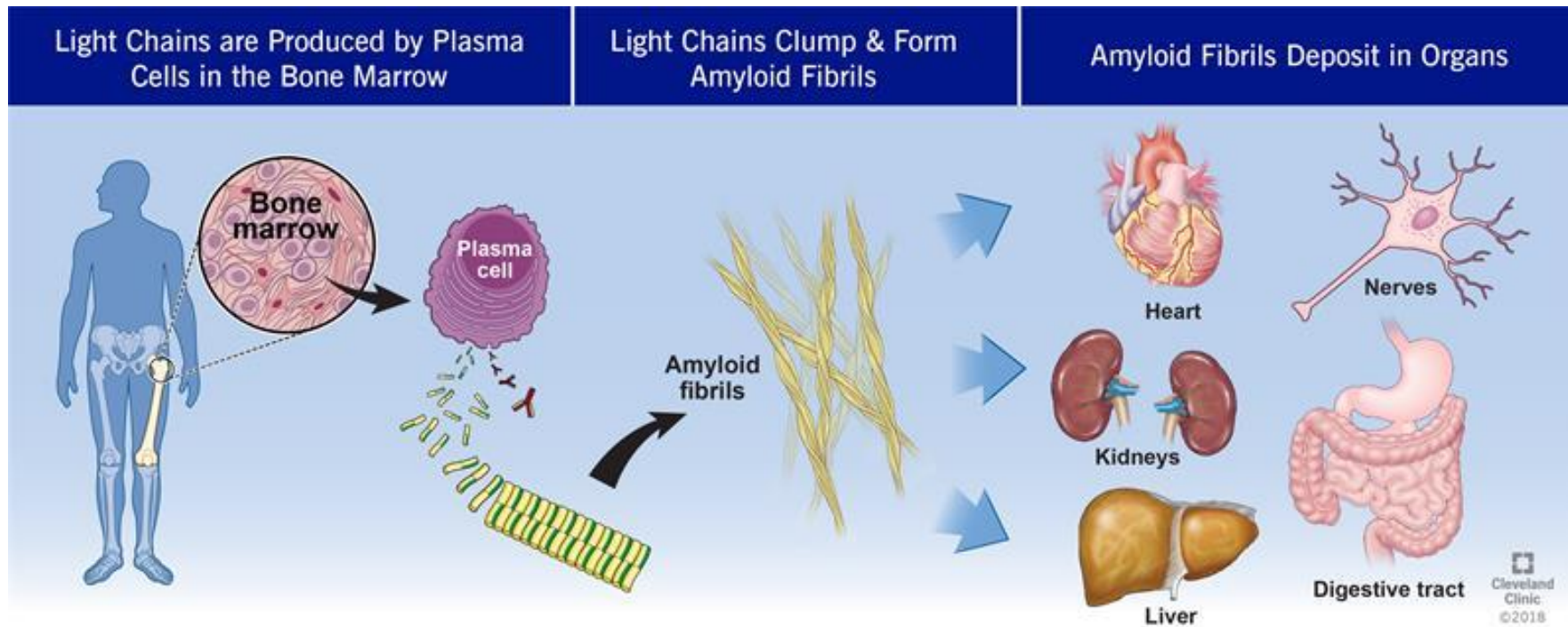
Oorzaken perifere neuropathie

Paraproteïne: IgM

- ▶ Ig M gerateerde neuropathie met andere antilichamen
 - Antilichamen tegen neurale antigenen
 - Gericht tegen gangliosiden/sulfatiden: GQ1b, GM1, GD1a, Gd1b, SGPG
- Meer heterogene kliniek
 - Multifocal Motor Neuropathy with anti-GM1 antibodies
 - Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, M-protein, cold Agglutinins and Disialosyl antibodies (CANOMAD, anti-GD1b, anitGQ1b)

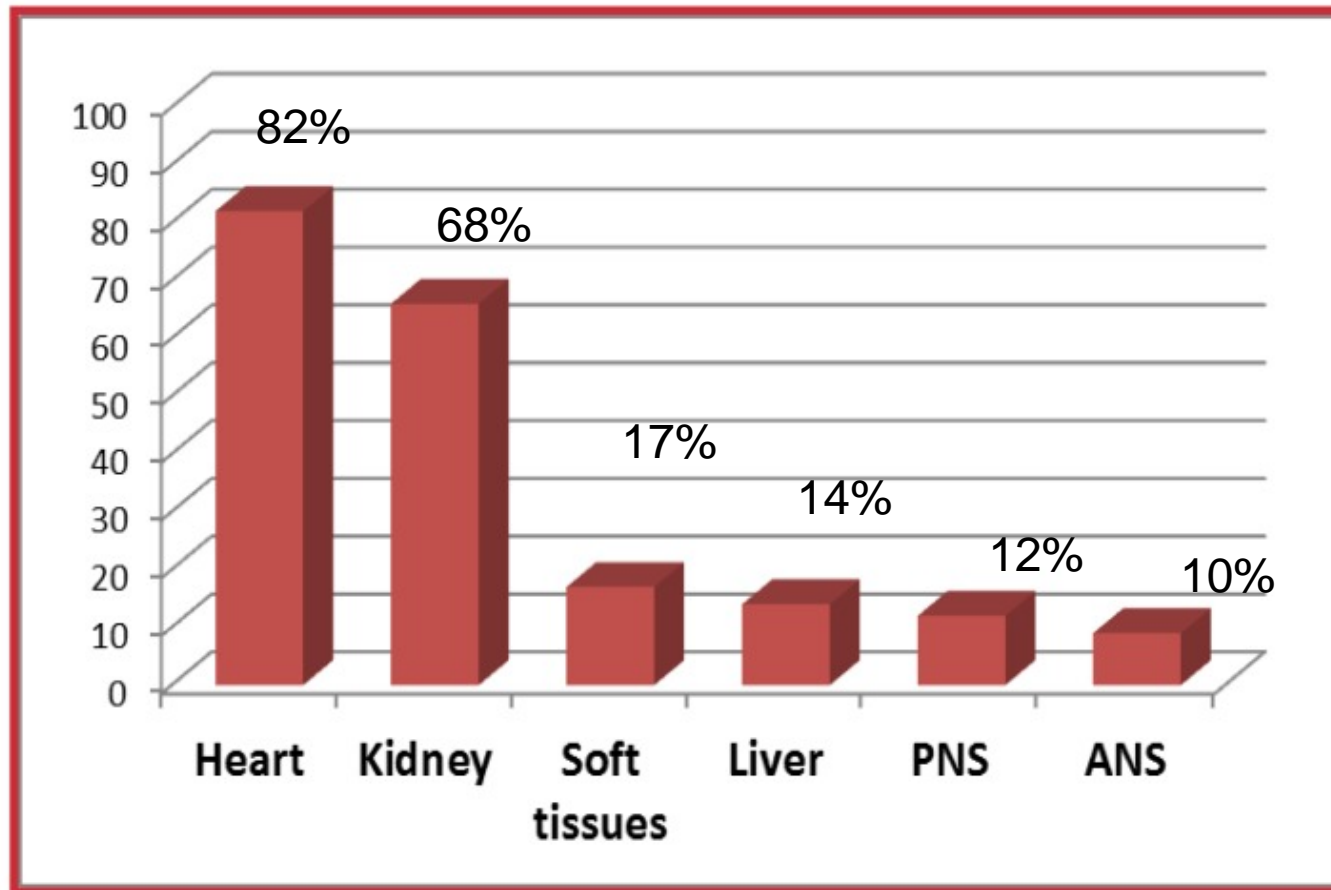
Oorzaken perifere neuropathie

AL Amyloidose



Oorzaken perifere neuropathie

AL Amyloidose



PNS:

Symmetrische sensorimotore
perifere neuropathie

→ EMG

ANS:

Autonome neuropathie

Duizeligheid, orthostatische
hypotensie, impotentie, ...

→ klinische diagnose

Oorzaken perifere neuropathie

▶ POEMS

- ▶ Acroniem
- ▶ Zeldzame paraneoplastische aandoening t.g.v. plasmaceldyscrasie
- ▶ Incidentie onduidelijk (0,3 per 100 000 ?)
- ▶ M-proteïne: meestal zeer laag en 95% type IgA of IgG **lambda**
- ▶ Plasmcelinfiltratie BMG <5% of zelfs geen te detecteren kloon
- ▶ Pro-angiogene / Pro-inflammatoire cytokine overproductie zoals VEGF

Diagnostische criteria POEMS

Mandatory Major Criteria

1. Polyneuropathy (typically demyelinating)
2. Monoclonal plasma cell proliferative disorder (almost always λ)

Other Major Criteria (one required)

3. Castleman disease^a
4. Sclerotic bone lesions
5. Vascular endothelial growth factor elevation

Minor Criteria (one required)

6. Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy)
7. Extravascular volume overload (edema, pleural effusion, or ascites)
8. Endocrinopathy (adrenal, thyroid^b, pituitary, gonadal, parathyroid, pancreatic^b)
9. Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangiomas, plethora, acrocyanosis, flushing, white nails)
10. Papilledema
11. Thrombocytosis/polycythemia^c

Other Symptoms and Signs

Digital clubbing, weight loss, hyperhidrosis, pulmonary hypertension/restrictive lung disease, thrombotic diatheses, diarrhea, low vitamin B12 values

^aThere is a Castleman disease variant of POEMS syndrome that occurs *without* evidence of a clonal plasma cell disorder. It is not accounted for in this table, and this entity should be considered separately.

^bBecause of the high prevalence of diabetes mellitus and thyroid abnormalities, this diagnosis alone is not sufficient to meet this minor criterion.

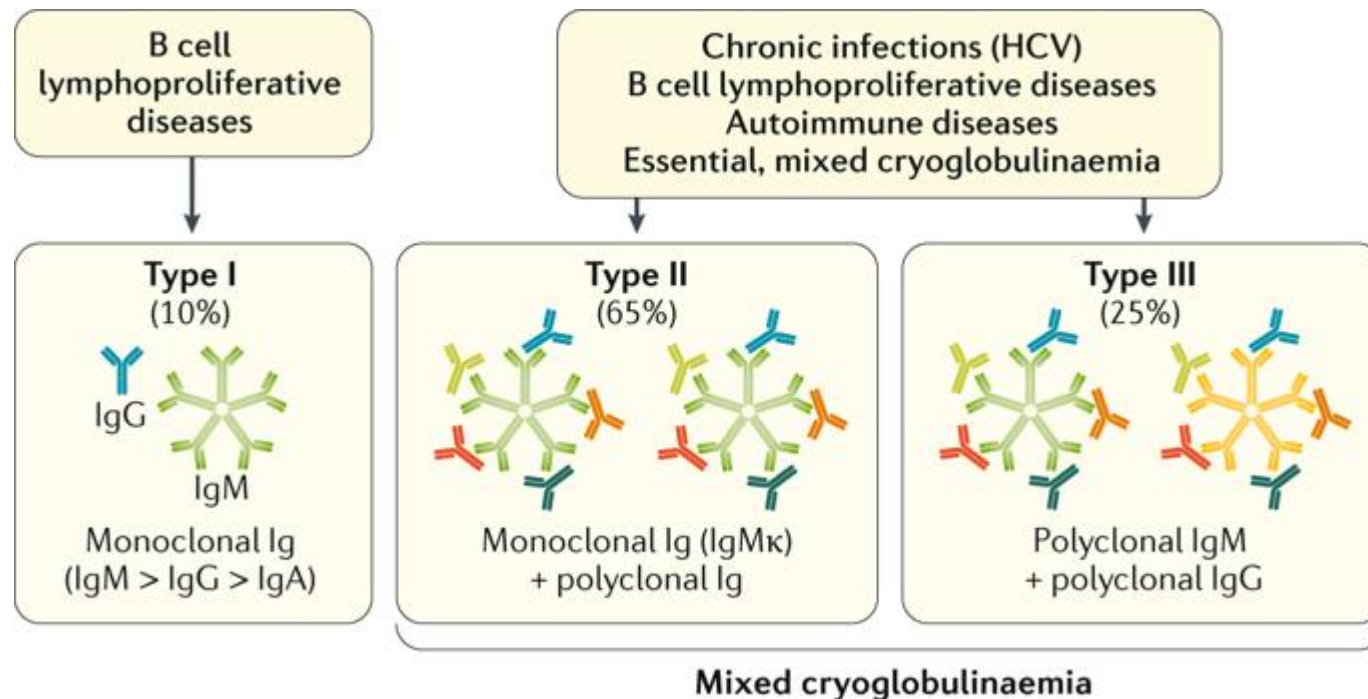
^cApproximately 50% of patients will have bone marrow changes that distinguish it from a typical MGUS or myeloma bone marrow.[6] Anemia and/or thrombocytopenia are distinctively unusual in this syndrome unless Castleman disease is present.

POEMS = polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, skin changes. The diagnosis of POEMS syndrome is confirmed when both of the mandatory major criteria, one of the three other major criteria, and one of the six minor criteria are present.

Reprinted with permission from Dispenzieri A. Am J Hematol. 2012.[79]

Oorzaken perifere neuropathie

Cryoglobulinemie



Precipitatie immuunglobulines bij 4°C

Vaso-occlusie

Vasculitis-achtige verschijnselen:

- Purpura
- Arthralgieën
- Perifere neuropathie
- Glomerulonefritis
- Acrocyanose
- Gangreen

Perifere neuropathie (30% in alle types):
Nervus ischemie tgv schade aan vasa
nervorum

Meestal sensorische asymmetrische PNP
Minder frequent: Mononeuritis multiplex

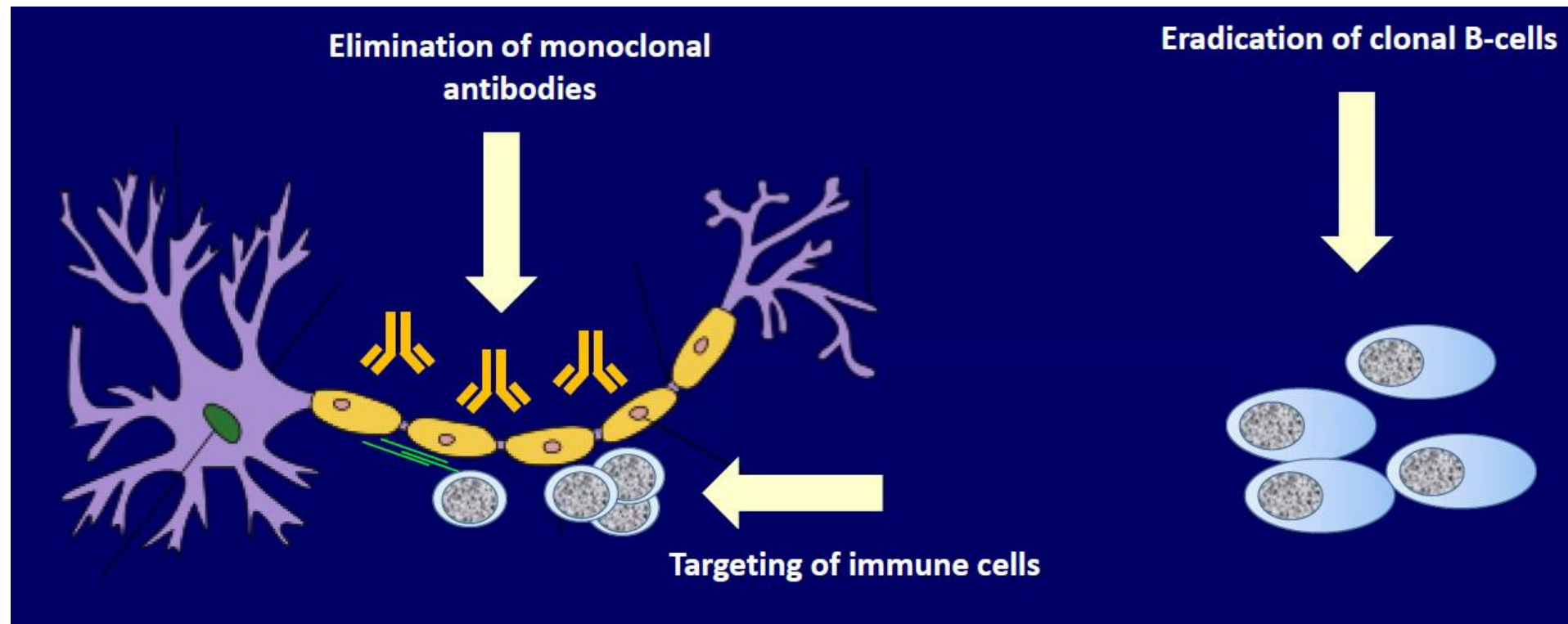
Oorzaken perifere neuropathie

Overzicht plasmacel dyscrasie en PN

Disease	Frequency	Isotype	Symptoms	Type of nerve damage
MGUS (IgG or IgA)	5%	IgG κ or IgA κ	proximal & distal, symmetric, sensorimotor	demyelination or axonal
MGUS (IgM)/M,Waldenström	25%	IgM κ	distal, symmetric, sensory	demyelination
Multiple Myeloma	3-13%	IgG κ	heterogeneous	demyelination or axonal
AL amyloidosis	15%	λ or IgG λ	distal, symmetric, sensory (motor), autonomic failure	demyelination or axonal
POEMS	100%	IgG λ	distal, symmetric, motor > sensory	demyelination

Paraproteïne gemedieerde neuropathie

Behandeling



Paraproteïne gemedieerde neuropathie

Behandeling

- ▶ IVIg (2g/kg/episode, succesvol in 15 à 20%, meestal kortstondig effect)
- ▶ Plasmaferese (voor IgG of IgA weinig evidentie...)
- ▶ Corticosteroiden (meestal tijdelijk effect, 1^{ste} lijn voor CIDP geassocieerd aan een M- proteïne, dosis 1 à 1,5mg/kg prednisone /d, trage afbouw na 3 weken, voor anti-MAG IgM 50% OR)
- ▶ Rituximab (2 RCT's in anti-MAG IgM: 4/12 pt toonden verbetering, in andere RCT subjectief sensorische verbetering na 12 mnd, maar in ITT geen verbetering)
- ▶ Cyclofosfamide, Fludarabine, Azithioprine, ...
- ▶ Behandeling waar mogelijk van de onderliggende ziekte:
 - ▶ MM, AL amyloidose, POEMS, ...

Behandeling nociceptieve pijn

WHO pijn ladder



Stap 3

morfine
fentanyl
oxycodon
methadon
hydromorfon
buprenorfine

Stap 2

tramadol

Stap 1

paracetamol
NSAID

Behandeling pijn: opioïd gevoeligheid

type pijn	gevoeligheid
somatisch	++++
visceraal	+++
neuropathisch	++

Behandeling neuropathische pijn



Behandeling

Algemene regels

- ▶ Bij *positieve* symptomen (pijn)
- ▶ Veel verschillende medicijnen
- ▶ Keuze te baseren adhv
 - ▶ Bijwerkingen (bv. Anticholinerge nevenwerkingen)
 - ▶ Contra-indicatie (bv. Hartritmestoornissen)
- ▶ Optitreren

Ca kanaal $\alpha 2$ - δ liganden:

▶ Pregabaline

- Effect na 2 weken
- Nevenwerking: somnolentie, duizeligheid, perifeer oedeem, gewichtstoename. Kan ook ataxie en diplopie geven.

▶ Gabapentine:

- Minder evidentie

Beiden: dosisaanpassing aan nierfunctie

TCA (Amitriptyline, Nortriptyline)

- ▶ Lage dosis ivm depressie (1/5^{de} van de dosis)
- ▶ Effect binnen 6 weken (start binnen 2 weken, nadien nog toenemend effect)
- ▶ Nevenwerkingen: anticholinerg (droge mond, obstipatie, accommodatiestoornissen, wazig zien, verhoogde intra-oculaire druk, mictiestoornissen, palpitaties, ...), centraal (gewichtstoename, somnolentie)
- ▶ Contra-indicatie: ritmestoornis, dementie (?)

SNRI (Duloxetine, Venlafaxine)

- ▶ Effect al vanaf 1ste week (Duloxetine 60mg)
- ▶ Nevenwerking: nausea, somnolentie, duizeligheid, verminderde eetlust, constipatie

Dosissen

- ▶ TCA:
- ▶ – Amitriptyline: start 10mg, max. 150mg (3x/d (geen Diffucaps))
- ▶ – Nortriptyline: 25 – 150mg (1 tot 3x/d)
- ▶ Duloxetine: 30 – 120mg (1 tot 2x/d)
- ▶ Pregabaline : 100 – 600mg (2x/d)
- ▶ Gabapentine: 300 – 3600mg (3x/d)

- ▶ Supportieve maatregelen:
 - ▶ Mobilisatie (kine)
 - ▶ Gezonde levensstijl
 - ▶ Hulpmiddelen om te wandelen,

Tweede stap: monotherapie met ander uit de lijst

Derde stap: combinatietherapie (verschillende klassen)

Falen/onvoldoende: anti-epileptica (Carbamazepine, valproïnezuur, ...)

CIEL DE VRIENDT

MD

Hematologie

Universitair Ziekenhuis Gent

C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent

T +32 (0)9 332 21 11

E info@uzgent.be

www.uzgent.be

Volg ons op

