

Síndrome POEMS: reporte de un caso clínico

Daniel Cortés G.,¹ Juan Medel F.,¹ Julio Núñez V.,¹ Víctor Arancibia G.,² María José Villar C.,³ Verónica Wolf C.,³ Óscar Neira Q.³

¹Interno de Medicina, Universidad de Chile, ²Servicio de Medicina, Hospital de Iquique, ³Sección de Reumatología, Hospital del Salvador, Depto. de Medicina Oriente, Universidad de Chile

Resumen

El síndrome POEMS se caracteriza por la presencia de Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, Gammapatía Monoclonal y Cambios en la Piel. Muchas otras manifestaciones clínicas del síndrome no están incluidas en este acrónimo, como las lesiones óseas osteoescleróticas, edema de papila, sobrecarga de volumen extravascular, trombocitosis, policitemia, acropaquia, hipertensión pulmonar, baja de peso, fatiga, diarrea, compromiso renal y artralgias.

Es una patología infrecuente, de mayor prevalencia en varones, con una relación 2:1, preferentemente entre la quinta y sexta década de la vida. Es una enfermedad de curso crónico y tiene sobrevida promedio de 13,8 años en algunas series. La patogenia es desconocida y no existe en la actualidad consenso respecto al tratamiento ni estudios randomizados y controlados que comparen los resultados de diferentes terapias en esta enfermedad.

Palabras clave: Gammapatía monoclonal, polineuropatía, organomegalia.

Summary

POEMS syndrome is characterized by the presence of Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathies, Monoclonal Gammopathy and Skin changes. Many other clinical manifestations of the syndrome are not included in this acronym, as the osteosclerotic lesions, papillary edema, extravascular volume overload, thrombocytosis, polycythemia, acropaquia, pulmonary hypertension, weight loss, fatigue, diarrhea, arthralgia, and renal involvement. It is an infrequent disease, more prevalent in males with a 2:1 ratio, mostly between the fifth and sixth decades of life. It has a chronic course with an average survival of 13.8 years in some series. The pathogenesis is unknown and currently there is no consensus regarding the treatment or

randomized controlled studies comparing the outcomes of different therapies in this disease.

Key words: Monoclonal gammopathy, polyneuropathy, organomegaly.

INTRODUCCIÓN

En 1980 Barkwick y cols. propusieron el acrónimo POEMS para delimitar los principales síntomas y signos de este síndrome caracterizado por la presencia de Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, Gammapatía Monoclonal y cambios en la piel (*Skin changes*).⁽¹⁾ Otras anormalidades descritas son: lesiones óseas osteoescleróticas, edema de papila, sobrecarga de volumen extravascular, trombocitosis, policitemia, acropaquia, hipertensión pulmonar, baja de peso, fatiga, diarrea, compromiso renal y artralgias.⁽²⁾

Presentamos el caso de un paciente que fue derivado para estudio en nuestro hospital ante la sospecha de síndrome POEMS, por hallazgos clínicos y de laboratorio compatibles.

CASO CLÍNICO

Paciente de 54 años, de sexo masculino, procedente de Iquique, con antecedentes de ginecomastia operada en 1999 y tabaquismo detenido. Consultó en Iquique el año 2000 por dolor lumbar de carácter inflamatorio progresivo, diurno y nocturno, sin irradiación ni déficit neurológico. Se realizan una radiografía y un TAC de columna lumbar que revelaron lesiones mixtas osteoescleróticas y osteolíticas en L3 y L5 (Figura 1), interpretadas inicialmente como un hemangioma. Recibió tratamiento con kinesiterapia y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La sintomatología persistió, se agregó disminución de la fuerza de predominio distal y parestesias de extremidades inferiores. Se realizó un nuevo estudio de imágenes en el año 2002 con una Resonancia Nuclear Magnética (RNM), que mostró progresión de las lesiones con zonas de esclerosis, osteolisis y alteración de la cortical en la región anterior del cuerpo vertebral de L3 y L5 (Figura 2). No

Correspondencia: Dra. María José Villar C.
Av. Salvador 364, Santiago, Chile.
Servicio de Medicina, Sección Reumatología
mjvc@vtr.net
Fono: 575 3589. Fax: 575 3590

se encontraron lesiones tumorales en otros sistemas. La electromiografía evidenció una polineuropatía sensitivo-motora de tipo axonal con compromiso desmielinizante secundario, planteándose el diagnóstico de polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP). Se inició tratamiento con prednisona en dosis de 1 mg/kg/día asociado a carbamazepina y tramadol, con lo que la sintomatología remitió parcialmente.

En el año 2004 fue hospitalizado por aumento de la paresia, y parestesias en EEII. Se constataron, además, hipertensión arterial, hipertricosis, hepatomegalia y bocio difuso, destacando una glicemia de 166 mg/dl, un TSH de 18,4 UI/ml, testosterona libre menor de 0,78 pg/ml, con FSH y LH en rangos normales. La electroforesis de proteínas (EFP) en suero mostró una hipergammaglobulinemia difusa. Se planteó como diagnóstico un síndrome POEMS y se realizó una biopsia percutánea de L3, obteniendo una muestra escasa, la que no permitió formular un diagnóstico.

Se disminuyó progresivamente la dosis de prednisona, se agregó a la terapia levotiroxina 50 µg/día, hipoglucemiantes orales, hidroclorotiazida y testosterona.

En marzo de 2007 ingresó al Servicio de Medicina del Hospital del Salvador para completar su estudio. El paciente refería dolor lumbar asociado a paresia y parestesias en las cuatro extremidades. Al examen físico destacaban hipertricosis, lesiones angiomasas en el cuero cabelludo (Figura 3), hepatomegalia, dolor a la palpación de L2-L3, signo de Romberg (+), reflejos osteotendíneos y fuerza disminuidos (M4), alodinia, e hipoestesia distal de las cuatro extremidades.

En los exámenes de laboratorio destacaban Hematocrito 53,3%, Hb. 17 mg/dL, Leucocitos 12.900/mm³, Plaquetas 384.000/mm³, VHS 14 mm/hora, Proteína C reactiva 17 mg/L, LDH 129 U/L, Glicemia 432 mg/dL, Función renal y hepática normales, VDRL y VIH no reactivos, TSH 6,78 UI/mL, T4 libre 1,18 ng/dL, PTH normal, prolactina normal, ANA, ANCA y Factor reumatoide negativos. Electroforesis de proteínas en suero con hipergammaglobulinemia difusa leve, sin componente monoclonal. Inmunofijación de proteínas en suero y orina sin bandas de precipitación anormales. Ecografía abdominal confirmó la existencia de hepatomegalia y esplenomegalia. Electromiografía con velocidad de conducción fue compatible con una polineuropatía sensitivo-motora mixta, con predominio de elementos desmielinizantes.

Se realizó una biopsia de las lesiones angiomasas del cuero cabelludo, cuyo análisis histológico fue compatible con un hemangioma capilar lobulillar.

Se realizó una biopsia percutánea de L3, obteniéndose una muestra constituida por abundante sangre, linfocitos

aislados y numerosas células de núcleo excéntrico y citoplasma basófilo que se disponen en acúmulos (Figura 4). El estudio inmunohistoquímico mostró células CD79a (+) y bcl2 (+), kappa y lambda (-) en más del 90% de ellas, realizándose el diagnóstico de plasmocitoma vertebral. Se inició radioterapia focalizada en las lesiones vertebrales.

En resumen, este paciente presentó Polineuropatía sensitivo-motora, Organomegalia (ginecomastia, hepatoesplenomegalia y bocio), Endocrinopatía (Hipotiroidismo, Diabetes mellitus, Hipogonadismo), plasmocitoma y compromiso cutáneo (hemangioma capilar lobulillar), constituyendo un síndrome POEMS.



Figura 1. Radiografía lateral de columna dorsal y TAC de L3 que muestran lesión en cuerpo vertebral con elementos de esclerosis y lisis.

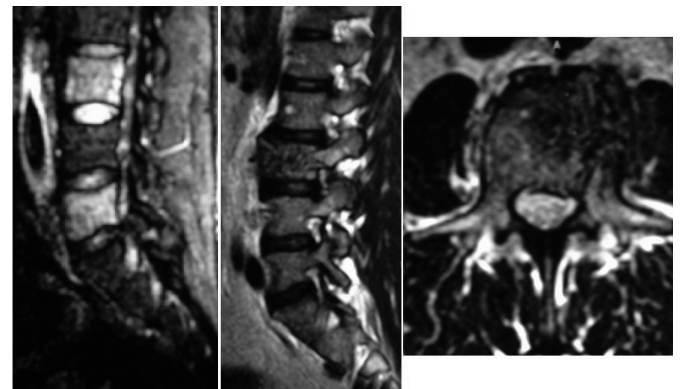


Figura 2. RNM de columna lumbar en secuencia T2, que muestra zonas hiperintensas en L3 y L5 y lesiones osteolíticas en el hueso cortical, más notorias en L5.



Figura 3. Lesiones en cuero cabelludo tipo angioma. En la biopsia de la lesión se describió un hemangioma capilar lobulillar.

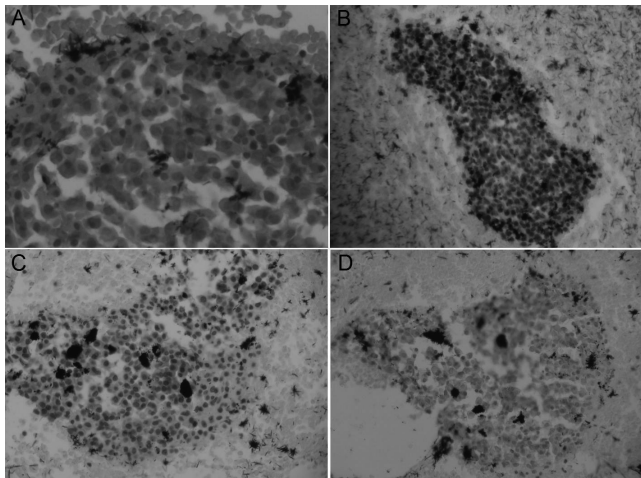


Figura 4. Microscopia de la muestra obtenida por punción del cuerpo vertebral L3. A) Tinción H-E muestra numerosas células plasmáticas de núcleo excéntrico y citoplasma basófilo que se disponen en acúmulo, con eritrocitos en la periferia. Inmunohistoquímica: positiva para CD79a (B) y Bcl-2 (C); y negativa para cadenas kappa (D).

COMENTARIO

El síndrome POEMS, conocido en Japón como Cow-Fukase⁽³⁾ o mieloma osteoesclerótico, fue descrito por primera vez en 1938 por Scheinker, y su nombre surgió como el acrónimo de Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, Gammapatía Monoclonal y cambios en la piel (*Skin changes*).⁽⁴⁾

Muchas otras manifestaciones clínicas del síndrome no están incluidas en este acrónimo. Por tal razón se han propuesto criterios diagnósticos basados en los hallazgos clínicos de diferentes series de pacientes⁽²⁾ (Tabla 1), que intentan abarcar todo el espectro sintomático del POEMS. Estos criterios, sin embargo, han sido criticados por su baja especificidad y por la ausencia de criterios de exclusión.⁽⁵⁾

Es una patología infrecuente; durante mucho tiempo sólo ha habido reportes de casos aislados, agrupados posteriormente en unas cuantas series clínicas en Japón,⁽³⁾

Francia⁽⁶⁾ y en la Clínica Mayo de Estados Unidos.⁽²⁾ Existen pocos casos publicados en la literatura nacional.⁽⁷⁾

Con frecuencia existe un retraso en el diagnóstico de alrededor de 15 meses desde el inicio de los síntomas, incluso en centros con amplia experiencia;⁽²⁾ la primera manifestación es habitualmente la neuropatía. Se reconoce una mayor prevalencia en varones con una relación 2:1, preferentemente entre la quinta y sexta década de la vida.^(1, 3, 6) El curso de la enfermedad es crónico; un hecho importante que se debe destacar es que la supervivencia es alrededor de cuatro veces mayor que en los pacientes con mieloma múltiple clásico,⁽¹⁾ estimándose de 12 a 33 meses.^(2, 3) En una serie de 99 pacientes tratados con quimioterapia, la supervivencia promedio fue de 13,8 años, y ésta no se correlacionó con el número o tipo de manifestaciones del POEMS, a excepción de la acropaquia y la sobrecarga de volumen; las principales causas de muerte fueron la insuficiencia cardíaca e infecciones.⁽²⁾

La patogenia del POEMS es desconocida: se ha atribuido un rol a varias citoquinas, con un desbalance a favor de citoquinas pro-inflamatorias, con niveles elevados de Interleukina-1b, Interleukina-6 y Factor de necrosis tumoral alfa.⁽²⁾ Además, podría jugar un rol etiológico el Virus Herpes Humano-8,⁽⁸⁾ reportándose en el 78% de los pacientes con síndrome POEMS asociado a enfermedad de Castleman y 22% de los con POEMS aislado.⁽¹⁾ Asimismo, se postula que tiene un rol patogénico el Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF), también elevado en estos pacientes, que induce un aumento de la permeabilidad vascular y se considera importante en procesos de angiogénesis;⁽⁹⁾ facilitando la aparición de ascitis, edema, organomegalia, hemangiomas cutáneos y también de la neuropatía por alteración de la barrera sangre-nervio.^(1, 10) Se cree que el VEGF aumenta sus niveles en el POEMS por un aumento de la producción a nivel plaquetario y en las células plasmáticas, disminuyendo sus niveles con el tratamiento de la neoplasia subyacente.⁽⁹⁾ Se ha reportado también disminución en los niveles de VEGF con ticlopidina,^(1, 11) con prednisona,⁽¹²⁾ y se ha inhibido su acción con el anticuerpo monoclonal Bevacizumab,^(10, 13-15) con resultados clínicos contradictorios. Se ha propuesto que los niveles séricos de VEGF podrían ser utilizados en el diagnóstico de esta enfermedad.⁽¹⁶⁾

No existe en la actualidad consenso respecto al tratamiento ni estudios randomizados y controlados que comparen los resultados de diferentes terapias en esta enfermedad. Pequeños ensayos han mostrado que la radioterapia, o la extirpación quirúrgica, de lesiones óseas únicas, o de lesiones múltiples en un área limitada, producen una mejoría sustancial de la neuropatía en más de la mitad de los casos.^(1, 2) Cuando las lesiones son

extensas, se han intentado múltiples terapias sistémicas, demostrándose como inefectivas la plasmaféresis y la inmunoglobulina endovenosa, y con alguna efectividad, la quimioterapia convencional o quimioterapia en altas dosis con trasplante autólogo de células madres.^(2, 17) El tratamiento con melfalán y prednisona resultó ser beneficioso, mejorando la sobrevida y disminuyendo los síntomas, pero con el riesgo asociado de mielodisplasia o la aparición de leucemia aguda.⁽¹⁸⁾ Nuevas terapias plantean la posibilidad de realizar trasplante de células troncales en sangre periférica luego de quimioterapia con melfalán a dosis altas; los escasos reportes evidencian mejoría en cada uno de los componentes del síndrome, pero con una alta tasa de comorbilidad.^(7, 19)

TABLA 1.
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE
SÍNDROME POEMS^{1*}

Criterios mayores	<ul style="list-style-type: none"> – Polineuropatía – Desorden proliferativo monoclonal de células plasmáticas
Criterios menores	<ul style="list-style-type: none"> – Lesiones osteoescleróticas † – Enfermedad de Castleman † – Organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia o linfadenopatía) – Edema (edema, derrame pleural o ascitis) – Endocrinopatía (adrenal, tiroidea ‡, pituitaria, gonadal, paratiroidea, pancreática ‡) – Cambios cutáneos (hiperpigmentación, hipertrichosis, plétora, hemangiomas, uñas blancas) – Edema de papila
Asociaciones conocidas	<ul style="list-style-type: none"> – Acropaquia – Baja de peso – Policitemia – Hiperhidrosis
Asociaciones posibles	<ul style="list-style-type: none"> – Hipertensión pulmonar – Enfermedad pulmonar restrictiva – Diátesis trombótica – Artralgias – Miocardiopatía (disfunción sistólica) – Fiebre – Déficit de vitamina B12 – Diarrea

* Se requieren dos criterios mayores y al menos un criterio menor para el diagnóstico.
 † Lesiones osteoescleróticas o enfermedad de Castleman están casi siempre presentes.
 ‡ Por la alta prevalencia de diabetes mellitus y anomalías tiroideas, estos diagnósticos por sí solos no son suficientes para cumplir un criterio menor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dispenzieri A, Morra E, Weber D, POEMS syndrome. Hematology (Am Soc. Hematol Educ Program) 2005; 1 :360-367.
2. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. Blood 2003; 101(7):2496-506.
3. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. Neurology 1984; 34:712-720.
4. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome: report on two cases and a review of the literature. Medicine 1980; 59:311-322.
5. Yishay O, Eran E. POEMS syndrome: Failure of Newly Suggested Diagnostic Criteria to Anticipate the Development of the Syndrome. Am J Hematol 2005; 79:316-318.
6. Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS syndrome. Am J Med 1994; 97:543-553.
7. Horta P, Quevedo L. Síndrome POEMS: Caso Clínico. Rev Méd Chile 2004; 132:485-8.
8. Hudnall SD, Chen T, Brown K, et al. Human herpesvirus-8-positive microvenular hemangioma in POEMS syndrome. Arch Pathol Lab Med 2003 (Aug); 127(8):1034-6.
9. Dyck PJ, Engelstad J, Dispenzieri A. Vascular endothelial growth factor and POEMS. Neurology 2006 (Jan 10); 66(1):10-2.
10. Straume J, Bergheim P, Ernst A, et al. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. Blood 2006; 107(12):4973-74.
11. Matsui H, Udaka F, Kubori T, et al. POEMS syndrome demonstrating VEGF decrease by ticlopidine. Intern Med 2004; 43(11):1082-3.
12. Endo I, Mitsui T, Nishino M, et al. Diurnal fluctuation of edema synchronized with plasma VEGF concentration in a patient with POEMS syndrome. Intern Med 2002; 41(12):1196-8.
13. Kanai K, Kuwabara S, Misawa S, Hattori T. Failure of treatment with anti-VEGF monoclonal antibody for long-standing POEMS syndrome. Intern Med 2007; 46(6):311-3.
14. Badros A, Porter N, Zimrin A. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. Blood 2005; 106(3):1135.
15. Badros A, Jaccard A. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. Blood 2006 15; 107(12): 4972-4.
16. Briani C, Scarlato M, Pavan A, et al. Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes: not always a POEMS syndrome. Haematologica 2006; 91(5 Suppl): ECR10.
17. Dispenzieri A, Moreno-Aspitia A, Suarez GA, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. Blood 2004 (Nov 15); 104(10):3400-7.
18. Kuwabara S, Hattori T, Shimoe Y, Kamitsukasa I. Long-term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63:385-387.
19. Kuwabara S, Misawa K, Kikkawa Y, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. Neurology 2006; 66(1):105-7.