

Síndrome POEMS. A propósito de un caso

RESUMEN

El síndrome de POEMS es una rara entidad clínica con afección multisistémica; resulta de una alteración de las células plasmáticas. Los criterios diagnósticos han evolucionado de forma constante y en la actualidad dependen en forma obligada de la demostración de una gammopatía monoclonal más neuropatía periférica, a lo que es necesario agregar otros datos clínicos o bioquímicos y radiológicos para completar el diagnóstico. Asimismo, el tratamiento ha evolucionado de forma similar a las demás discrasias de células plasmáticas, por lo que es necesario contar con más evidencia para estandarizar el tratamiento. Se presenta el caso de una paciente en la quinta década de la vida que debuta únicamente con trombocitosis; posteriormente se agregaron las demás características clínicas y se pudo establecer con precisión el diagnóstico. Fue tratada de la forma más convencional y tuvo evolución favorable.

Palabras clave: síndrome POEMS, gammopatía monoclonal, trombocitosis.

Wilfrido Herrera-Olivares¹
Ma. Fernanda González-Ramírez²
Eduardo Flores-Encarnación³

¹ Médico Hematólogo, adscrito.

² Médico residente del segundo año de Medicina Interna.

³ Médico Internista, adscrito.
Hospital Regional ISSSTE, Puebla.

POEMS syndrome. Apropos of a case

ABSTRACT

POEMS syndrome is a rare clinical entity with multisystem condition, resulting from an alteration of the plasma cells. The diagnostic criteria have evolved steadily and now must depend on the demonstration of a monoclonal gammopathy and peripheral neuropathy, it is necessary to add other clinical and/or biochemical and radiological data to complete the diagnosis. Likewise, the treatment has evolved similarly to other plasma cell dyscrasias, so more evidence are needed to standardize the treatment. The case of a patient in the fifth decade of life only debuting thrombocytosis is presented, subsequently added other clinical characteristics and could accurately establish the diagnosis. She was treated in the conventional manner, with a favorable outcome.

Key words: POEMS syndrome, monoclonal gammopathy, thrombocytosis.

Recibido: marzo 2014

Aceptado: mayo 2014

Correspondencia

Wilfrido Herrera-Olivares
Av. 14 sur #4336
Col. San Manuel
CP. 72570, Puebla, Puebla.
Teléfono: 2224022827
wheerol@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Herrera-Olivares W, González-Ramírez MF, Flores-Encarnación E. Síndrome POEMS. A propósito de un caso. Rev Esp Med Quir 2014;19:185-191.

INTRODUCCIÓN

El síndrome POEMS es una entidad paraneoplásica cuyo acrónimo incluye a menos de la mitad de las características definitorias de la enfermedad. Acuñado con base en las características clínicas inicialmente identificadas: **p**olineuropatía, **o**rganomegalia, **e**ndocrinopatía, neoplasia **m**onoclonal y cambios dermatológicos (**s**kin). Es también conocido como síndrome de Takatsuki, mieloma osteoesclerótico y enfermedad de Crow-Fukase y resulta de una alteración de células plasmáticas subyacentes.

Presentamos el caso de una mujer de 49 años con trombocitosis originaria y residente de la comunidad de Ixtenco, Tlaxcala. Soltera, católica y de ocupación profesora de primaria. Sin antecedentes importantes en la familia negó toxicomanías y exposición a mielotóxicos; neumotóxicos positivos por exposición al humo de leña durante aproximadamente 4 años, de manera intermitente. Quirúrgicos de importancia solo refirió resección de ganglio cervical un año antes con reporte histopatológico aparentemente benigno. Transfusiones negadas. Fue diagnosticada con hipertensión arterial sistémica hace 2 años con adecuado control.

La paciente acudió a revisión anual de control y hace un año, en los estudios, se le detectó trombocitosis. Se inició protocolo de estudio sin identificar causa. Se catalogó como trombocitosis esencial y se inició tratamiento con hidroxiurea, la respuesta fue parcial. Hace 6 meses se sumó a su padecimiento edema de miembros pélvicos y torácicos ascendente, progresivo, acompañado con sensación de parestesias en pies y manos, de predominio distal, sin disminución de la fuerza, acompañados de rigidez articular de predominio matutino. Hace 3 meses se sumaron también cambios de coloración de tipo cenizo en las extremidades superiores, así como en la región lumbosacra.

A la exploración física su edad aparente coincide con la cronológica, fondo de ojo sin papiledema, tórax normolíneo con tumores violáceos de 1.5 cm en número de 2 en la región anterior. Abdomen blando depresible, no se palpa hepato- o esplenomegalia, región lumbosacra con manchas hiperocrómicas al igual que las extremidades torácicas (Figura 1), sensibilidad disminuida de predominio distal bilateral, fuerza 5/5, reflejos de estiramiento muscular normales, pulsos periféricos presentes, miembros pélvicos eutróficos, eutróficos, sensibilidad disminuida de predominio distal bilateral, fuerza 5/5, pulsos periféricos presentes y normales.

En ultrasonograma de abdomen superior presentó hepatomegalia y proceso inflamatorio crónico renal bilateral. Serie ósea metastásica con lesiones osteoescleróticas en columna y en la región proximal de los huesos largos.

La electromiografía reportó polineuropatía de moderada a severa (axonotmesis severa), mixta (motora y sensorial, axonodesmielinizante) que afectaba las cuatro extremidades.

Biometría hemática: Hg 11.7; Hto 37.1; VCM 78.6; CMH 24.8; plaquetas 719 000; leucocitos 5 570.



Figura 1. Hiperpigmentación.

Proteína C reactiva 8.60, velocidad de sedimentación globular 61.0, perfil tiroideo: TSH 10.52, T4 libre 0.89, T3 libre 1.58. La electroforesis de proteínas con inmunofijación reveló una gammapatía monoclonal IGG-lambda. (Figuras 2 y 3)

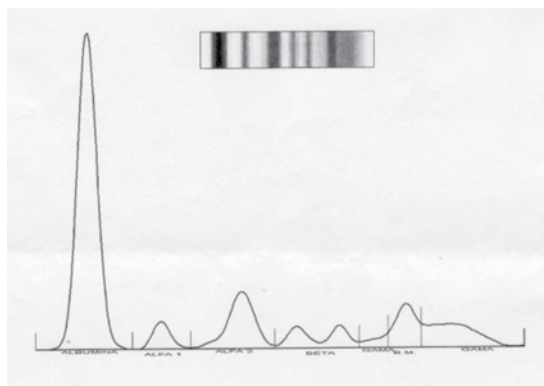


Figura 2. Electroforesis de proteínas.

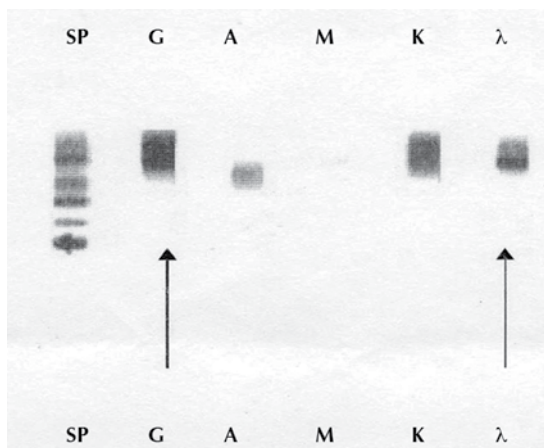


Figura 3. Inmunofijación en suero.

Se efectuó aspirado de médula ósea y se encontró celularidad adecuada para la edad y megacariocitos aumentados en número. La morfología sin cambios displásicos y el número de células plasmáticas fue menor a 10%. (Figura 4)

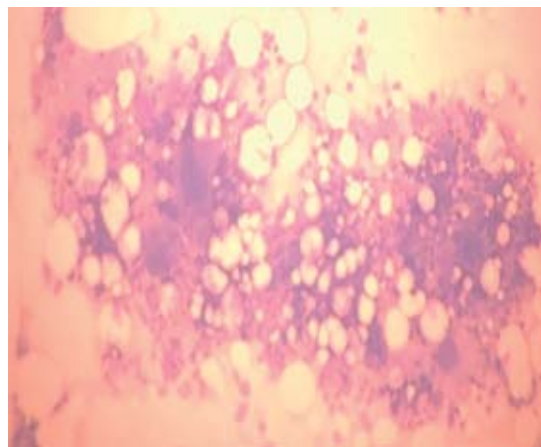


Figura 4. Aspirado de médula ósea.

Se realizó, además, biopsia de tejido adiposo periumbilical que fue negativo para amiloidosis.

Se diagnosticó síndrome POEMS y se inició tratamiento con melfalán y dexametasona con adecuada respuesta inicial, disminución de las parestesias y disminución de plaquetas a 323 mil.

DISCUSIÓN

Las asociaciones entre la neuropatía y las discrasias de células plasmáticas han sido identificadas desde 1950.¹ No todas las características son necesarias para el diagnóstico y la presencia de todas las entidades del acrónimo no siempre son diagnósticas para el síndrome POEMS. A falta de pruebas específicas y de datos patognomónicos el diagnóstico se basa en la combinación de las características clínicas y bioquímicas consensuadas; de hecho hay reportes en la literatura médica con otras entidades como fascitis eosinofílica que cumplen los requisitos clínicos del acrónimo.²

Además de las condiciones de este memorable acrónimo hay características importantes no incluidas en el mismo, entre éstas papiledema,

edema periférico, lesiones óseas escleróticas, trombocitosis o eritrocitosis, concentraciones elevadas de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), alteración de las pruebas de función respiratoria y predisposición a la trombosis.³

Existen diferencias notables con respecto al mieloma múltiple: los síntomas principales tienen poco o nada que ver con dolor óseo, tampoco con infiltración de la médula ósea con células plasmáticas o por la falla renal sino, por el contrario, los síntomas dominantes son típicamente neuropatía, disfunción endocrina y edema periférico. Los concentraciones de VEGF son altas, hay lesiones osteoescleróticas en la mayoría de los casos, no osteolíticas. La supervivencia global generalmente es superior y la clona de cadenas ligeras lambda es lo que predomina.

En cuanto a su distribución epidemiológica el pico de incidencia es en la quinta y sexta décadas de la vida, a diferencia del mieloma múltiple que tiene incidencia pico en las séptima y octava décadas de la vida. La prevalencia es desconocida; inicialmente se creía que era más común en descendientes de japoneses pero se observa cada vez con mayor frecuencia en descendientes de europeos, negros o hispanos.¹

La patogenia del síndrome aún no es conocida del todo. Los genes que codifican la región variable de las cadenas ligeras lambda (IGLV) de las inmunoglobulinas en la proteína M están altamente restringidos. Cuatro estudios con 57 pacientes han reportado que todos los genes IGLV derivan de dos líneas germinales: IGLV1-40 e IGLV1-44; que se encuentran raramente en otros desórdenes plasmáticos, aunque el papel que desempeñan en la patogénesis aún es desconocido se ha encontrado que los pacientes IGLV1-44 positivos son más viejos y que los IGLV1-44 tienen una enfermedad más severa.⁴

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) desempeña un papel fundamental, de hecho, un VEGF aumentado ha sido incluido dentro de los criterios de diagnóstico mientras que la interleucina 6, el factor de necrosis tumoral y la interleucina 1b pueden estar o no elevados. Los concentraciones de VEGF están notablemente elevadas comparadas con las de pacientes con mieloma o las de pacientes sanos. Se asocian con microangiopatía que combina neoangiogénesis y aumento de la permeabilidad vascular; finalmente, en los pacientes que entran en remisión con el tratamiento médico hay una disminución en la concentración de este marcador.⁵

El VEGF se relaciona directamente con muchas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, como por ejemplo edema periférico, serositis, lesiones en la piel (en especial los llamados angiomas glomeruloides) e incluso polineuropatía. Se ha demostrado, tanto en humanos como en modelos animales, que en los nervios periféricos se produce un marcado aumento de la permeabilidad vascular que induce la producción de edema endoneural; también sucede el paso de sustancias como fragmentos del complemento y trombina procedentes del suero, que resultan tóxicas para el nervio periférico.⁶

En cuanto a las manifestaciones clínicas (que son multisistémicas) la principal queja es la neuropatía con características de ser periférica, ascendente, simétrica, con afección sensitiva y motora; de 10 a 15% de pacientes refieren dolor y hasta 50% hiperestesia. Generalmente no se observa neuropatía autonómica, en cambio si hay arreflexia, marcha equina y signo de Romberg positivo.⁷

El deterioro endocrino abarca una gama de enfermedades como disfunción adrenal, gonadal o hipofisaria, deterioro paratiroideo e incluso pancreático. Al inicio 67% de los pacientes padece al menos una enfermedad endocrina y un

menor porcentaje desarrollará alguna durante la evolución. Hay quien opina que dada la alta prevalencia de diabetes e hipotiroidismo en la población normal, estas entidades no deben ser consideradas como criterio menor por sí solas. El hipogonadismo es una característica muy común. En algunas series 71% de los varones tuvo disfunción eréctil.⁸

En la Clínica Mayo se revisaron 170 pacientes con diagnóstico de síndrome POEMS para establecer sus disfunciones endocrinas. La causa más común de endocrinopatía fue el hipogonadismo. Aproximadamente la tercera parte tuvo alteración en las concentraciones de prolactina, con relación de mujer:hombre de 2:1. Hipotiroidismo en 17 hombres y en 11 mujeres. Insuficiencia suprarrenal en 6 de 9 pacientes. 27% de 51 tuvieron hipocalcemia y 54% de 51 pacientes tuvieron endocrinopatía múltiple.⁹

Las manifestaciones dérmicas son también diversas. En un reporte de 21 pacientes la manifestación más común fueron los hemangiomas (hasta en 86%) seguidos por la hiperpigmentación en 76% y después por engrosamiento de la piel, acrocianosis, hipertrichosis, lipoatrofia facial y uñas blancas. Los niveles de VEGF no fueron diferentes en pacientes con cambios dérmicos excepto en los que presentaron hipertrichosis ($p = 0.04$).¹⁰

La hipertensión pulmonar puede ser también una manifestación del síndrome POEMS. Li y sus colaboradores revisaron 154 pacientes con ecocardiografía dúplex para determinar la presión sistólica de la arteria pulmonar; identificaron 27% de pacientes con hipertensión pulmonar (PSAP mayor de 50 mmHg); estos pacientes tenían más frecuentemente edema periférico, ascitis y derrame pleural. Además se observaron anomalías restrictivas y disminución de la difusión hasta en 83% y 96% de los pacientes con hipertensión pulmonar, comparadas con 50% y 72% de quienes no la tenían.¹¹

El papiledema se ha identificado como factor pronóstico independiente. Es un signo temprano en la evolución. En un estudio de Cui y sus colegas en 52% de los pacientes con síndrome POEMS se encontró asociación con elevación de la presión intracraneana con HR de 3.06, (CI 95%: 1.24–7.41) ($p = 0.011$) y con hiperproteíorraquia HR: 2.03 (CI 95%: 1.07–4.51) ($p = 0.043$); asimismo, el papiledema fue un factor de riesgo independiente para la mortalidad con HR de 1.58 (CI 95%: 1.05–2.46) ($p = 0.027$).¹²

Por definición, todos los pacientes tienen evidencia de un desorden monoclonal proliferativo. En 75–85% de los pacientes se detecta una proteína sérica monoclonal por inmunofijación. En un número menor se puede demostrar por inmunohistoquímica de las lesiones escleróticas o de médula ósea. Generalmente todos tienen una cadena ligera monoclonal lambda.¹

La clonalidad de las células plasmáticas fue analizada por citometría de flujo e inmunohistoquímica, FISH, o ambas, por la Dra. Dao. Se encontraron células monotípicas en 66%, la mayoría expresando cadenas ligeras (91%); las células plasmáticas se observaron en un fondo de células plasmáticas politípicas. Se observaron agregados linfoides en 49% e hiperplasia de megacariocitos.¹³ La biopsia de médula ósea revela hiperplasia y cúmulos de megacariocitos en 54 y 93% de los casos.³

Se pueden detectar lesiones óseas radiológicas en 54–95% de los casos de síndrome POEMS. El aspecto característico es el de una o varias lesiones focales osteoescleróticas, puras o mixtas con un componente radiolúcido central rodeado de un margen anular escleroso, con o sin septos internos, diferente al aspecto lítico puro del mieloma clásico. Las lesiones predominan en el esqueleto axial y apendicular proximal, y pueden aparecer muchos años antes del

diagnóstico. Con 3 patrones radiológicos óseos característicos: esclerosis uniforme, lesiones “en diana” (margen periférico de esclerosis) y lesiones proliferativas en las inserciones de tendones y ligamentos, especialmente en las uniones discovertebrales y costovertebrales.¹⁴

El diagnóstico se realiza basado en una composición de características clínicas y de laboratorio.³ (Cuadro 1)

En cuanto al tratamiento, como no hay estudios clínicos aleatorizados, las recomendaciones están basadas en series de casos y reportes anecdóticos.³ Uno de los esquemas más utilizados es a base de melfalín y dexametasona; aproximadamente 80% de los pacientes alcanzará respuesta hematológica y 100% mejoría neurológica; además, se observan mejoras a nivel de

organomegalia, edema periférico e hipertensión pulmonar.¹⁵ Se ha documentado la efectividad de los esteroides en dosis altas para el tratamiento de la HAP como monoterapia, documentándose francas mejorías clínica y hemodinámica.¹⁶

El bortezomib es un inhibidor reversible de proteosomas con actividad significativa contra el mieloma múltiple, también inhibe la expresión de citocinas proinflamatorias y proangiogénicas con reportes de pacientes tratados de forma exitosa,¹⁷ una de las principales preocupaciones es el aumento de neuropatía.

La lenalidomida ha surgido como una opción de tratamiento, ya es conocida su efectividad contra el mieloma múltiple, reduciendo las citocinas proinflamatorias y proangiogénicas, la principal preocupación es la exacerbación de neuropatías, al igual que con talidomida y bortezomib, aunque en menor frecuencia e intensidad. En España se ha utilizado como tratamiento de rescate demostrando mejoría clínica y, en algunos casos, resolución completa, sobre todo a nivel neurológico.¹⁸

El síndrome POEMS como el mieloma también ha sido tratado con trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos. En un estudio con 59 pacientes, con media de seguimiento de 45 meses, la supervivencia libre de progresión fue de 98% y 75% a 1 y 5 años, respectivamente. Se encontraron, como factores de progresión, un componente monoclonal IgG negativo, falta de respuesta hematológica completa y pacientes más jóvenes al momento del trasplante. Supervivencia a 5 años de 94%.¹⁹

El VEGF juega un papel esencial en la fisiopatología del síndrome POEMS, por lo que el bloqueo con tratamiento antiVEGF parece una opción interesante. Sekiguchi y sus colaboradores investigaron los efectos del bevacizumab en 6 pacientes y encontraron que los niveles de

Cuadro 1. Criterios de diagnóstico para el síndrome POEMS

Criterios obligatorios	1. Polineuropatía (desmielinizante)
	2. Desorden monoclonal de células plasmáticas (lambda)
Criterios mayores (mínimo uno)	1. Enfermedad de Castleman
	2. Lesiones escleróticas
	3. Elevación de VEGF*
Criterios menores (mínimo uno)	1. Organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia o linfadenopatía)
	2. Sobrecarga de volumen extravascular (edema, derrame pleural, ascitis)
	3. Endocrinopatía (suprarrenal, tiroidea, pituitaria, gonadal, paratiroidea, pancreática)
	4. Cambios dérmicos (hiperpigmentación, hipertriosis, hemangiomas glomeruloides, plétora, acrocianosis, uñas blancas, enrojecimiento)
	5. Papiledema
	6. Otros: pérdida de peso, hiperhidrosis, hipertensión pulmonar, diátesis trombótica, diarrea, disminución de B12

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

VEGF disminuyeron rápidamente; sin embargo, 4 pacientes no tuvieron respuesta clínica, además 2 murieron; sólo 2 tuvieron mejoría. Eso sugiere un efecto ambiguo del bevacizumab, la sola inhibición puede resultar insuficiente por múltiples citocinas más involucradas que se encuentren aumentadas.²⁰

Los pacientes con lesiones óseas en número de 1 a 3 se tratan con radioterapia a campo involucrado. En un estudio de 38 pacientes con radioterapia inicial a dosis de 45 Gy (35 -54), tratados por Humeniuk, se encontraron respuestas hematológicas en 31%, disminución de VEGF en 22% y respuesta en la PET SCAN en 47% de los pacientes. La media de seguimiento fue de 43 meses y la supervivencia general de 97%.²¹

Evaluación de respuesta

Debido a que el síndrome POEMS es una enfermedad con características de clonalidad hematológica y multisistémica, la evaluación de la respuesta es más compleja que en la amiloidosis o en el mieloma múltiple. Se utilizan parámetros como las concentraciones de VEGF, respuesta hematológica, neurológica (escala de ONLS: escala de limitación de neuropatía total) así como la evaluación ultrasonográfica o tomográfica de ascitis, organomegalías y derrame pleural.³

REFERENCIAS

1. Dispenzieri A. POEMS syndrome. Definitions and long-term outcome. *Blood* 2003;101:2496-2506.
2. Briani C. Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M protein, Skin changes: not always a POEMS syndrome. *Haematologica* 2006;91:(2)e32.
3. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2011;86:592-601.
4. Li J, Zhou D. New advances in the diagnosis and treatment of POEMS syndrome. *British Journal of Haematology* 2013;161:303-315.
5. Guitard J, Pillet A, Soubrier M. Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, skin changes (POEMS) syndrome refractory to complete serum vascular endothelial growth factor (VEGF) blockade: insights from sequential VEGF monitoring. *NDT Plus* 2009;2:357-359.
6. Méndez-Herrera CR, Cordoví-Rodríguez D. Síndrome POEMS: revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2011;53:44-50.
7. Dispenzieri A, Buadi FK. A Review of POEMS Syndrome. *Oncology Journal, Hematologic malignancies* 2013(27).
8. Hurtado HM, Medina SC. Síndrome de POEMS, una entidad poliglandular poco conocida. Descripción de 3 casos. *Endocrinol Nutr* 2007;54(6):331-4.
9. Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A. Endocrinopathy in POEMS Syndrome: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc* 2007;82(7):836-842.
10. Barete S, Mouawad R, Choquet S. Skin Manifestations and Vascular endothelial Growth Factor Levels in POEMS syndrome. *Arch Dermatol* 2010;146(6):615-623.
11. Li J et al. Pulmonary hypertension in POEMS syndrome. *Haematologica* 2013;98(3):393-398.
12. Cui R, Yu S, Huang X. Papilloedema is an independent prognostic factor for POEMS syndrome. *J Neurol* 2014;261:60-65.
13. Dao LN, Hanson CA, Dispenzieri A. Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: A distinctive combination of plasma cell, lymphoid, and myeloid findings in 87 patients. *Blood* 2011;117(24):6438-6444.
14. Sinués EM, Martínez-García R. Síndrome de POEMS: a propósito de un caso. *Radiología* 2009;51(4):424-427.
15. Li J et al. Combination of melphalan and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Blood* 2011;117(24):6445-6449.
16. Jouve P, Humbert M, Chauveheid MP. POEMS syndrome-related pulmonary hypertension is steroid-responsive. *Respiratory Medicine* 2007;101:353-355.
17. Kayguzus I, Tezcan H. Bortezomib: a new therapeutic option for POEMS syndrome. *European Journal of Haematology* 2009;84:175-177.
18. Tomas JF, Giraldo P, Lecumberri R, and Nistal S. POEMS syndrome with severe neurological damage clinically recovered with Lenalidomide. *Haematologica* 2011;96:3324.
19. D'Souza A, et al. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. *Blood* 2012;120(1):56-62.
20. Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K. Ambiguous effects of anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(12):1346-8.
21. Humeniuk MS, Gertz MA, Lacy MQ. Outcomes of patients with POEMS syndrome treated initially with radiation. *Blood* 2013;122(1):68-73.