

SÍNDROME POEMS. COMUNICACIÓN DE CUATRO CASOS

DIEGO ANDRESIK, M. PAULA RUSSO

Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Resumen Se presentan cuatro casos de un raro síndrome paraneoplásico de una discrasia de células plasmáticas compuesto por polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, banda monoclonal y lesiones cutáneas (POEMS). El objetivo de la comunicación de esta serie es alertar sobre diferentes formas de presentación del síndrome de POEMS para disminuir el tiempo de diagnóstico, ya que el tratamiento temprano reduce las secuelas y mejora la calidad de vida a largo plazo; también, señalar la importancia de la clasificación de la enfermedad hematológica para realizar el tratamiento específico.

Palabras clave: polineuropatía, POEMS

Abstract *POEMS syndrome. A report of four cases.* Four cases of a rare paraneoplastic syndrome associated to a plasmatic cell disorder with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin lesions (POEMS) are here reported. The purpose of the communication is to warn of different forms of presentation of POEMS syndrome to decrease the time of diagnosis, because early treatment reduces sequels and improves quality of life in the long term, also to remark the importance of classifying the hematological disease for specific treatment.

Key words: polyneuropathy, POEMS

Se presentan cuatro casos de un síndrome paraneoplásico poco común causado por una discrasia de células plasmáticas caracterizado por polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, banda monoclonal y lesiones en piel, al que Bardwick en el año 1980 le puso el nombre de POEMS^{1,2}. Otras formas de presentación clínica que no están incluidas en el acrónimo POEMS son: lesiones óseas, edema, ascitis, derrame pleural, trombocitosis, eritrocitosis, linfadenopatías, papiledema y otras³.

Los criterios diagnósticos fueron revisados en el año 2007 y enfatizaron la presencia de polineuropatía y el desorden monoclonal como obligatorios para definirlo⁴. Otros criterios mayores son la enfermedad de Castleman, las lesiones osteoescleróticas y la elevación del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Son criterios menores: la organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia), la sobrecarga extravascular de volumen (edema periférico, ascitis, derrame pleural), endocrinopatía (adrenal, tiroides, pituitaria, gonadal, paratiroidea, pancreática), las lesiones en piel (hiperpigmentación, hipertricosis, hemangiomas glomeruloides, acrocianosis, uñas blancas), papiledema y trombocitosis o policitemia⁵.

La Clínica Mayo requiere la presencia de los dos criterios obligatorios, y al menos un criterio mayor y uno menor para el diagnóstico de síndrome de POEMS^{6,7}. Dada la rareza y la complejidad de este síndrome, hay un retraso en el diagnóstico que según las publicaciones es de 13 a 18 meses². El propósito del presente trabajo es alertar sobre diferentes formas de presentación del síndrome POEMS para disminuir el tiempo de diagnóstico y remarcar la importancia de la clasificación de la enfermedad hematológica para realizar el tratamiento específico.

Caso clínico 1

Mujer de 31 años, deportista, sin antecedentes clínicos relevantes, que comenzó seis meses antes de la consulta con disestesias, debilidad, fasciculaciones, edema y dolor neuropático en ambos miembros inferiores. Evolucionó con trastorno de la marcha y pérdida de equilibrio, por lo que consultó en otro centro donde se realizó una resonancia nuclear magnética (RNM) de cerebro y columna cervical, dorsal y lumbar con contraste y una punción lumbar sin hallazgos significativos. El electromiograma (EMG) informó polineuropatía desmielinizante con componente axonal. Por progresión de los síntomas decide consultar nuestro centro. Presenta buen estado general, con lesiones vasculares en piel del tórax superior. La biopsia diagnosticó angiomas capilares; edema con eritema en ambos miembros inferiores. Examen neurológico: debilidad moderada a grave a la flexión y extensión plantar bilateral, reflejos abolidos en miembros inferiores. Se repitió el EMG que resultó compatible con polineuropatía desmielinizante con componente axonal asociada a bloqueo de conducción. Análisis de

laboratorio: eritrocitosis (hemoglobina de 15.4 g/dl, hematocrito 47.9%), trombocitosis (505 900/ml) y banda monoclonal de tipo IgG lambda 0.46. La eritrosedimentación, enzimas musculares, serologías reumatológicas y el dosaje de hormona luteinizante (LH), de tirotrófina ultrasensible (TSH), de hormona folículo estimulante (FSH) y de cortisol plasmático matinal fueron normales. Fondo de ojo normal. Biopsia de médula ósea: cambios reactivos. Se realizó tomografía de cuello, tórax, abdomen y pelvis que informó una lesión lítica en isquión derecho con expansión y resorción cortical. Se punzó la lesión guiada por tomografía y el diagnóstico anatomopatológico fue de neoplasia de células plasmáticas. La tomografía por emisión de positrones (PET) no mostró lesiones hipercaptantes fuera de la del isquión. Por los hallazgos: polineuropatía desmielinizante con componente axonal, eritrocitosis, trombocitosis, banda monoclonal y neoplasia de células plasmáticas. se diagnosticó síndrome POEMS secundario a plasmocitoma solitario. Inició tratamiento con corticoides, radioterapia local y kinesiología con mejoría de los síntomas neurológicos a los seis meses de haberlo iniciado.

Caso clínico 2

Mujer de 70 años, ex tabaquista, sin otro antecedente clínico relevante. Es internada en nuestro centro por un cuadro de cinco meses de evolución caracterizado por astenia, pérdida de peso y dificultad en la marcha que progresó con paraparesia hasta la postración en los últimos dos meses. Como síntomas acompañantes presentaba dolor neuropático distal en ambos miembros inferiores y trastorno de la deglución. Consultó antes en otro centro donde se realizó un EMG que informó radiculopatía grave mixta. Presentaba mal estado general, cuadriparesia predominio miembros inferiores, arreflexia y edema en ambos miembros inferiores. El laboratorio mostró eritrocitosis (hemoglobina de 161 mg/dl, hematocrito de 50.3%), leucocitosis 19 030 con neutrofilia, plaquetas normales, banda monoclonal de 0.16 IgG lambda, eritrosedimentación, cortisol plasmático matinal y TSH normales. La punción lumbar presentó hiperproteinorraquia. El fondo de ojo fue normal. La videodeglución mostró signos de aspiración tanto con sólido como líquidos. La RNM de cerebro y columna cervical, dorsal y lumbar informó lesión a nivel del sector posterior del cuerpo de la cuarta vértebra lumbar con extensión hacia el pedículo y la lámina derecha e infiltración de partes blandas retro vertebrales. La lesión se punzó bajo tomografía y el diagnóstico fue neoplasia de células plasmáticas. La piel del abdomen presentaba lesiones cuya biopsia informó hemangioma capilar lobulado. La biopsia de médula ósea presentó cambios dismórficos leves en la serie megacariocítica con 5% de plasmocitos. El PET captó únicamente en la lesión de la vértebra lumbar. Se interpretó el cuadro como un síndrome POEMS secundario a un plasmocitoma solitario en la cuarta vértebra lumbar. Inició tratamiento con corticoides pero falleció durante la internación por una neumonía con insuficiencia respiratoria.

Caso clínico 3

Hombre de 63 años de edad, sin antecedentes clínicos de relevancia, que consultó por un cuadro caracterizado por parestesias y debilidad distal en miembros inferiores de nueve meses de evolución. En ese momento se realizó EMG que evidenciaba neuropatía sensitivo-motora distal de miembros inferiores. Dado la presencia de banda monoclonal IgA lambda, se realizó punción de médula ósea, la cual mostró hiperplasia de la serie megacariocítica. Se realizó además PET, que no mostró captación, y una punción lumbar con pre-

sencia de disociación albúmino-citológica. Inició tratamiento con corticoides con diagnóstico presuntivo de polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. Continuó a lo largo de ese año sin cambios clínicos, con descenso progresivo de corticoides. Luego del año de tratamiento evolucionó con edemas en miembros inferiores, derrame pericárdico y esplenomegalia, decidiéndose su internación para estudio. Se hallaron los siguientes datos positivos en los estudios: banda monoclonal en gamma 0.26 IgA lambda, biopsia de médula ósea con leve plasmocitosis (10% de células plasmáticas), fondo de ojo con edema de papila bilateral, tomografía de tórax, abdomen y pelvis con líquido ascítico, derrame pleural laminar y hepatoesplenomegalia. Con diagnóstico presuntivo de síndrome POEMS secundario a enfermedad de células plasmáticas no definida, inicia tratamiento con lenalidomida y dexametasona, evitando la utilización de talidomida o bortezomib asociados ambos a cuadros de neuropatía. Durante el tratamiento el paciente evolucionó desfavorablemente y falleció a causa de un cuadro abdominal agudo.

Caso clínico 4

Hombre de 44 años de edad, sin antecedentes de relevancia; primera internación por accidente cerebrovascular (ACV) isquémico parietooccipital derecho. En su estudio se detectó hipertensión arterial y estenosis crítica de la arteria renal izquierda que requirió angioplastia con colocación de prótesis endovascular. En el seguimiento, durante el primer año presenta diabetes mellitus, insuficiencia suprarrenal e hipogonadismo hipogonadotrófico. Dos años después del primer evento cerebrovascular cursa nuevo ACV isquémico en el núcleo caudado. Durante esa internación el laboratorio mostró trombocitosis (plaquetas 503 000/ml) y un componente monoclonal tipo IgM Lambda. La biopsia de médula ósea presentó hiperplasia megacariocítica. La TAC de tórax y abdomen informó derrame pleural y pericárdico leve, esplenomegalia y alteración difusa de la arquitectura ósea con áreas de mayor esclerosis, especialmente en el raquis. Evolucionó con debilidad en miembros inferiores por lo cual se realizó un EMG que informó daño axonal distal definiendo polineuropatía de miembros inferiores grave con actividad denervatoria. Al examen físico presentaba hiperpigmentación, hemangiomas, hipertricosis y papiledema bilateral en el fondo de ojo. Se arribó al diagnóstico de síndrome POEMS, por lo que inició tratamiento con lenalidomida y dexametasona. Se eligió este esquema por presentar una respuesta mayor que con esquemas convencionales con melfalan o ciclofosfamida, sin riesgo de neuropatía. La respuesta al tratamiento fue favorable con mejoría de su neuropatía, derrame pleural y pericárdico, pero sin cambios en el laboratorio. Por dicho motivo se cambió el esquema a CyBorGS (ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona) en vistas a un futuro trasplante autólogo de médula ósea.

Discusión

El síndrome POEMS es una enfermedad que, dada la baja prevalencia y la variedad de los síntomas es de difícil diagnóstico para el médico internista o generalista. Por otro lado, las manifestaciones clínicas no siempre respetan una misma cronología de aparición y la polineuropatía, síntoma fundamental del síndrome, no siempre está presente al comienzo de la enfermedad, (como ocurrió en el cuarto caso), lo cual retrasa aún más el diagnóstico.

TABLA 1.- Características de los casos

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Sexo	F	F	M	M
Edad	31	70	63	44
Polineuropatía	Al inicio	Al inicio	Al inicio	En la evolución
Organomegalia	No	No	Sí	Sí
Endocrinopatía	No	No	No	Sí
Banda monoclonal	igG lambda	igG lambda	igA lambda	igM lambda
Sobrecarga de volumen	Edema en miembros inferiores	Edema en miembros inferiores	Derrame pericárdico edema en miembros inferiores	Derrame pleural ascites
Alteración del hemograma	Eritrocitosis trombocitosis	Eritrocitosis leucocitosis	No	Trombocitosis
Fondo de ojo	Normal	Normal	Papiledema bilateral	Papiledema bilateral
Lesiones óseas escleróticas	No	Sí	No	Sí
PET	Lesión única isquión derecho	Lesión única en L4	No presenta lesiones	No se realizó
Biopsia de mo	5% plasmocitos	5% plasmocitos	10% plasmocitos	Hiperplasia megacariocítica
Otras biopsias	Isquión: plasmocitoma Piel: angioma capilar	L4: plasmocitoma Piel: hemangioma capilar lobulado	Nervio: neuropatía axonal moderada	Piel: hemangioma capilar lobulado
Tiempo hasta el diagnóstico	6 meses	5 meses	21 meses	24 meses

PET: tomografía por emisión de positrones.

En esta serie de casos el promedio de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de catorce meses, similar a lo descrito en la bibliografía. Es necesario disminuir el tiempo de diagnóstico al mínimo, ya que esto permite disminuir las complicaciones y secuelas neurológicas⁸. La polineuropatía puede preceder hasta dos años al resto de las manifestaciones clínicas, y confunde el diagnóstico con enfermedades como la polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP), como se describe en el tercer paciente⁹. Otras características no incluidas en el acrónimo POEMS como papiledema, sobrecarga extravascular (asociado a aumento de la permeabilidad capilar por VEGF), lesiones escleróticas, trombocitosis/eritrocitosis (PEST) que no son tan evidentes y que de estar presentes podrían colaborar en el diagnóstico temprano. Otra de las posibles complicaciones no incluidas en los criterios diagnósticos es la enfermedad cerebrovascular, presentando esta un riesgo de ACV a cinco años del 13.4 %, que se modifica con el tratamiento de la enfermedad¹⁰.

Se conoce que los pacientes presentan niveles elevados de citoquinas pro angiogénicas y proinflamatorias (interleuquina-1B, factor neutrofílico- α , Interleuquina-6) las cuales aumentan la producción del factor de creci-

miento del endotelio vascular (VEGF) que estimula la proliferación endotelial y el aumento de la permeabilidad vascular. Estas citoquinas están relacionadas directamente con muchas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad¹¹. Hay diferentes opciones terapéuticas disponibles que en general mejoran muchas de las manifestaciones sistémicas como los edemas, el derrame pleural y las manifestaciones hematológicas, siendo más lenta la respuesta de la polineuropatía¹². Como se describe en el primer caso, el tratamiento radiante es una opción válida para enfermedad localizada (ausencia de infiltrado plasmocitario en médula ósea y/o menos de tres lesiones óseas), aunque la mayoría de los enfermos en el seguimiento requieren algún tratamiento sistémico¹¹. La primera elección para aquellos con compromiso de médula ósea y/o más de tres lesiones óseas es el de alguna de las alternativas de tratamiento sistémico. La clásica es melphalan / dexametasona y la de mayor evidencia es el esquema con ciclofosfamida / dexametasona. Los esquemas más actuales con lenalidomida / dexametasona, talidomida y dexametasona, bortezomib / ciclofosfamida / dexametasona presentan resultados alentadores avalados por reportes y series de casos; no son muchas veces la primera elección por el riesgo de neuropatía, principal-

mente por la talidomida. El trasplante autólogo de médula ósea es una opción válida para cualquier enfermo con enfermedad sistémica^{13, 15}. Si bien el descubrimiento del papel que juega el VEGF en la génesis de la enfermedad nos ha permitido comprender al POEMS y al conjunto de sus manifestaciones clínicas, los tratamientos dirigidos a este blanco como el bevacizumab no han demostrado eficacia en el tratamiento de esta entidad¹². Para concluir, dada la variedad de síntomas del síndrome POEMS hay que permanecer alerta para realizar un diagnóstico precoz con una búsqueda exhaustiva de la enfermedad plasmática subyacente para realizar el tratamiento específico.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, Resnick DL. 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 (Baltimore)* 1980; 59: 311-22.
2. Dispenzieri A, Buadi FK. A review of POEMS syndrome. *Oncology (Williston Park)* 2013; 27: 1242-50.
3. Castro Ríos MA, Kniznik DO. Síndrome POEMS: comunicación de un caso y revisión de la literatura. *Medicina (B Aires)* 1990; 50: 143-52.
4. Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Rev* 2007; 21: 285-99.
5. Jeuno T, Sampaio AL, Caminha RC, Reis CU, Dib C. Glomeruloid hemangioma in POEMS syndrome: a report on two cases and a review of the literature. *An Bras Dermatol*, 2011; 86: 1167-73.
6. Méndez-Herrera CR, Cordovi-Rodríguez D. Síndrome POEMS: revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2011; 53: 44-50.
7. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3-9.
8. Karam C, Klein CJ, Dispenzieri A, et al. Polyneuropathy improvement following autologous stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology* 2015; 84: 1981-7.
9. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 489-95.
10. Dupont SA, Dispenzieri A, Mauermann ML, Rabinstein AA, Brown RD Jr. Cerebral infarction in POEMS syndrome: incidence, risk factors, and imaging characteristics. *Neurology* 2009; 73: 1308-12.
11. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014; 89: 214-23.
12. Dispenzieri A. How I treat POEMS syndrome. *Blood* 2012; 119: 5650-8.
13. Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S, Nakaseko C. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD006828.
14. Li J, Zhou DB. New advances in the diagnosis and treatment of POEMS syndrome. *Br J Haematol* 2013; 161: 303-15.
15. Zeng K, Yang JR, Li J, et al. Effective induction therapy with subcutaneous administration of bortezomib for newly diagnosed POEMS syndrome: a case report and a review of the literature. *Acta Haematol* 2013; 129: 101-5.

En prenant la matière organisée en quelque sorte à l'état naissant, on peut espérer changer sa destinée évolutive, et par conséquent son expression organique finale. Je pense en un mot que nous pourrions produire scientifiquement de nouvelles espèces organisées, de même que nous créons de nouvelles espèces minérales, c'est à dire que nous ferons apparaître des formes organisées qui existent virtuellement dans les lois organogéniques, mais que la nature n'a point réalisées.

Tomando, de alguna manera, a la materia organizada en su estado naciente, se puede esperar cambiar su destino evolutivo, y en consecuencia su expresión orgánica final. En una palabra, yo pienso que podemos producir científicamente nuevas especies organizadas, al igual que creamos nuevas especies minerales, es decir, que vamos a hacer aparecer formas organizadas que existen virtualmente en las leyes organogénicas, pero que la naturaleza no ha realizado.

Claude Bernard, citado como un ejemplo de "surréalisme biologique" en: *Aventuriers de la Science, Maurice-Edouard Berthon, Paris: Publication Universitaire, 2006; p 141*