

Caso clínico de interés

Síndrome de POEMS. A propósito de un caso con doble patrón monoclonal

POEMS Syndrome. A case with double monoclonal gammopathy

Dr Carlos Oehninger

Profesor Agregado del Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas
Coordinador Sección Enfermedades Desmielinizantes. Facultad de Medicina. UDELAR.
Montevideo

Dra Adriana Gómez

Neuróloga de la Sección Enfermedades Desmielinizantes. Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina UDELAR
Montevideo

Dr Marcelo García

Neurólogo ex.integrante de la Sección Enfermedades Desmielinizantes. Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina UDELAR
Montevideo

Dr José Luis Ardanaz

Profesor Agregado de Neurofisiología Clínica del Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UDELAR
Montevideo

Dr. Nicolás Sgarbi

Profesor Adjunto de Neuroradiología. Departamento de Neuroradiología del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UDELAR
Montevideo

RESUMEN: Arch Med Interna 2012 - 34(1):29-32

El Síndrome de POEMS es una patología sistémica poco frecuente de origen paraneoplásico. Se caracteriza por la presencia de una polineuropatía sensitivo-motora y otras manifestaciones como organomegalia, endocrinopatía, gammopatía monoclonal y lesiones de piel. Se describe un paciente de 47 años que cumple con los criterios diagnósticos de la enfermedad, con la particularidad de presentar un doble patrón monoclonal sérico, IgG e IgA, Lambda, confirmado mediante electrofocalización e inmunofijación.

Palabras clave: Síndrome de POEMS, Síndrome de Crow-Fucose, Síndrome de Takatsuki, Gammopatía o componente monoclonal, Polineuropatía, Paraneoplásico, Electroforesis de proteínas, Electrofocalización, Inmunofijación.

ABSTRACT: Arch Med Interna 2012 - 34(1):29-32

POEMS Syndrome is an uncommon systemic paraneoplastic disorder characterized by the presence of a sensitive-motor polineuropathy with other manifestations like organo-megalia, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes. We report a case of a 47 years old male with diagnostic criteria for this disorder, with the singularity of presenting a double monoclonal pattern in serum, IgG and IgA class Lambda type, confirmed by isoelectric focusing and immunofixation.

Keywords: POEMS Syndrome, Crow-Fucose Syndrome, Takatsuki Syndrome, Monoclonal gammopathy, Polineuropathy, Paraneoplastic, Protein electrophoresis, Isoelectric focusing, Immunofixation.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de POEMS o Síndrome de Crow-Fucose, es un raro trastorno sistémico paraneoplásico, secundario a una discrasia de células plasmáticas. Su manifestación clínica predominante suele ser una polineuropatía sensitiva motora que constituye el principal motivo de consulta^(1,2).

El nombre de POEMS hace referencia a algunas de las manifestaciones más frecuentes: Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, Gammopatía Monoclonal y alteracio-

nes en la piel (*Skin*). Otras manifestaciones pueden formar parte de estos trastornos, entre ellas niveles elevados del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), hiperproteíorraquia asociada o no a signos de hipertensión endocraneana y edema de papila, lesiones osteoescleróticas en hueso, enfermedad de Castleman, trombocitemia, policitemia, edemas periféricos, y serositis múltiple^(2,3).

Scheinka en 1938 fue el primero en describir la asociación entre plasmocitoma y polineuropatía sensitivo motora: posteriormente varios autores hicieron referencia a esta aso-

ciación, entre ellos Crow, quien realizó una detallada descripción de dos pacientes con polineuropatía, mieloma osteoesclerótico y lesiones de piel⁽⁴⁻⁶⁾. Finalmente fue Bardwick en 1980 quien propuso la denominación de POEMS que ha quedado definitivamente establecida⁽⁷⁾.

La prevalencia de este síndrome es realmente baja, siendo más frecuente en hombres, cuya edad promedio de presentación suele ser los 45 años. En países asiáticos como China y Japón se señala no obstante una prevalencia superior a los países caucásicos^(8,9).

La polineuropatía que caracteriza al POEMS puede preceder hasta 2 años y medio a las manifestaciones clínicas dependientes del mieloma osteoesclerótico. Esta circunstancia, junto a que tanto la clínica como la electrofisiología suelen ser similares a la poliradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP) es causa de error diagnóstico^(2,10,11).

Los primeros síntomas suelen ser sensitivos, sobre todo fenómenos positivos como sensación de frialdad o pinchazos, inicialmente en los miembros inferiores. Posteriormente se instala un déficit motor lentamente progresivo en el curso de varios meses, llegando a determinar franca discapacidad de la marcha y que posteriormente se extiende a los miembros superiores^(10,12,13).

La patogenia de esta enfermedad es compleja, aunque se sabe que los pacientes presentan niveles elevados de citoquinas proangiogénicas y proinflamatorias –como Interleuquina-1B, Factor Neurtrófico- α , Interleuquina-6– las cuales estimulan la producción de Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)^(10,11,14). Este último está relacionado directamente con muchas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, como ser el edema periférico, serositis, lesiones en la piel (los angiomas glomeruloides), e incluso la polineuropatía. En efecto, ha sido demostrado tanto en humanos como en modelos animales, que a nivel de los nervios periféricos existe un marcado aumento de la permeabilidad vascular que genera edema endoneural y pasaje de sustancias tóxicas para el nervio periférico como factores del complemento y de la coagulación procedentes del suero^(11,15,16).

La presencia de gammapatía monoclonal es un parámetro biológico indispensable para el diagnóstico. La cadena pesada presente corresponde habitualmente a las clases γ IgG o α IgA. Las cadenas livianas presentes corresponden habitualmente al tipo Lambda (λ) a diferencia de lo que ocu-

rre en el mieloma múltiple convencional o Enfermedad de Kahler, donde predomina el tipo Kappa (κ)^(10,12,17).

OBJETIVO

Describir un caso de Síndrome de POEMS en nuestro medio, desde el punto de vista clínico así como su análisis paraclínico correspondiente. Más allá de su baja prevalencia, se destaca la excepcionalidad del caso ya que presentó un doble componente monoclonal sérico y del líquido cefalorraquídeo (LCR) IgG e IgA a cadena liviana λ .

MATERIAL Y MÉTODOS

Presentación del caso clínico

Enfermedad actual

Se trata de un paciente de sexo masculino de 47 años de edad, diestro, ingeniero de profesión, y sin antecedentes patológicos. Su enfermedad comenzó en diciembre de 2008 con sensación de adormecimiento de los miembros inferiores, que se acompañó posteriormente de pérdida de fuerzas de igual topografía, culminando con la instalación de un "steppage" bilateral. Estos síntomas y signos fueron progresando paulatinamente hasta requerirle el uso de bastón para la deambulaci3n. En Setiembre de 2009 presentó manifestaciones clínicas similares en sectores distales de ambos miembros superiores con torpeza motora de manos y dedos, destacándose a ese nivel ausencia de amiotrofias y fasciculaciones.

Examen físico

El examen físico general evidenció pérdida de 2 kg en los últimos tres meses, con signos vitales dentro de límites normales, presión arterial 120-80 mm/Hg, frecuencia cardíaca de 72 latidos por minuto, pulsos periféricos presentes, simétricos y sincrónicos; frecuencia respiratoria 16 respiraciones por minuto. En piel se observaban lesiones redondeadas de color rojo vinoso, de tipo angiomasas, que producían relieve y predominaban en el antebrazo derecho (Figura 1). Se constataron además edemas blandos de ambos miembros inferiores, bilaterales, simétricos, hasta tercio medio de ambas piernas. Al examen neurológico las funciones superiores fueron normales, no se evidenciaron alteraciones meníngeas



Fig. 1. Lesión cutánea de tipo angiomaso, con relieve y predominancia en antebrazo derecho.

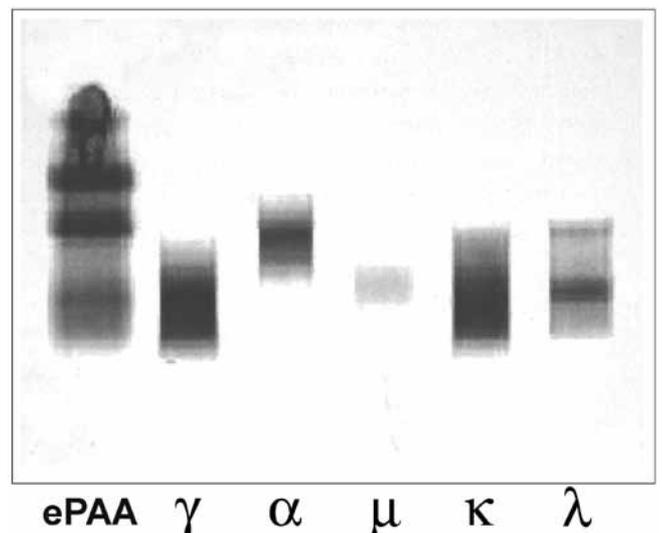


Fig. 2. Electroforesis en Gel PAA e inmunofijación evidenciando 2 componentes monoclonales, IgG e IgA, ambos a cadenas livianas λ (Lambda).

ni cerebelosas ni de pares craneanos, ni movimientos anormales. Los movimientos voluntarios activos y la fuerza muscular se encontraron muy disminuídas a nivel de los 4 miembros y a predominio de los inferiores. Se evidenció hipotonía severa de igual distribución, arreflexia profunda de miembros inferiores e hiporeflexia en los superiores. La exploración de la sensibilidad evidenció hipoestesia táctil con distribución en guante y calcetín, y apalestesia distal en los 4 miembros.

Exámenes complementarios relevantes

Los estudios bioquímicos sanguíneos y hemocitométricos fueron normales, excepto por la presencia de velocidad de eritrosedimentación de 120 mm en la 1ª hora y proteína C reactiva de 55 mg/litro, de hormonas tiroideas T3 y T4 disminuidas con TSH elevada (1,34 n mol/L, 66 nmol/L y 5,90 UI/L respectivamente), Ácido fólico y vitamina B12 disminuidos (2,40 pg/ml y 180 ng/ml respectivamente). Exploración funcional respiratoria y gasometría: normales; ecocardiograma transtorácico: normal.

Se realizó estudio de conducción nerviosa sensitivo-motora con electrodos de superficie, explorándose los nervios medianos, peroneos profundos y surales en los que se encontró ausencia total de respuesta, lo cual se interpretó como un trastorno neuropático mixto, con compromiso axonal y mielínico severos.

El análisis citoquímico del LCR mostró un líquido claro, con pH 8,0 e hiperproteorraquia 230 mg/dl, 8 elementos formes, 50% mononucleares, glucorraquia 0,60 mg/dl, Pandy (+). La electroforesis sobre gel de Poliacrilamida (PAA), electrofocalización (pH entre 3 y 11) e inmunofijación (anticuerpo de cabra anti-IgG e IgA humanas marcado con fosfatasa alcalina) evidenció dos componentes monoclonales, IgG e IgA, ambos a cadenas livianas λ (Figura 2).

La electroforesis sérica realizada con la misma tecnología, evidenció un perfil especular idéntico al anterior. La densitometría del patrón electroforético evidenció la banda monoclonal a nivel de la región de las gammaglobulinas lentas, y un aumento de las α 2globulinas donde probablemente se ubicara el componente monoclonal a IgA (Figura 3).

Se realizó un estudio radiológico completo de cráneo y columna en su totalidad (el paciente no refería dolores óseos espontáneos ni tampoco a la palpación), encontrándose a nivel de la columna dorsal una disminución de la densidad del cuerpo de la 7ª vértebra (D7). Dicha lesión se corroboró y

completó con Resonancia Magnética Nuclear (RMN) donde se apreció una hipointensidad de señal ponderada en T₁ y de igual localización (Figura 4). Por este motivo se realizó además un centellograma óseo que mostró captación intensa del radiofármaco a nivel de D7.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La forma más típica de presentación del Síndrome de POEMS es la polineuropatía de inicio sensitivo irritativo y predominio luego motor, como el paciente referido^(8,10-13). El mismo, además del trastorno polineuropático, cumple con otros criterios para el diagnóstico de esta entidad, según Dispenzieri et al^(3,8,10,11). En efecto, cumple con 3 de los criterios mayores necesarios para el diagnóstico, como ser lesiones óseas, polineuropatía y gammapatía monoclonal (componente monoclonal) aunque con la particularidad de presentar una doble respuesta monoclonal, lo cual ha sido señalado por otros autores⁽¹¹⁾. Entre los criterios menores presentó edema de miembros inferiores, angiomas glomeruloides, hipotiroidismo, pérdida de peso, y niveles bajos de ácido fólico y vitamina B12.

La lesión ósea de nuestro paciente fue del tipo osteolítica, llamativamente indolora, lo cual ha sido descrito previamente⁽¹⁸⁾, aunque lo más frecuente es que sean osteoescleróticas o mixtas, e incluso puede no encontrarse lesiones visibles a nivel óseo^(9,10).

Las alteraciones cutáneas en esta patología pueden ser múltiples, e incluyen hiperpigmentación, engrosamiento de la piel, cambios esclerodérmicos e hipertriosis, además de los edemas periféricos y angiomas glomeruloides como en nuestro caso^(9,19). Estos cambios en la piel responderían a la elevación del VEGF, que originaría por una parte, aumento de la permeabilidad vascular, y por otra, hiperplasia del endotelio, produciendo tortuosidad de los vasos de la piel y dando el aspecto de glomérulos desde el punto de vista histopatológico^(11,14,15).

La organomegalia se presenta en hasta el 50% de los casos. Si bien no se encontró en nuestro paciente, su ausencia no excluye el diagnóstico. Lo más frecuente son la hepatomegalia y la adenomegalia. La presencia de hiperplasia linfonodular debe hacer sospechar la posibilidad de una Enfermedad de Castleman^(10,12).

Las alteraciones endócrinas presentes en este síndrome

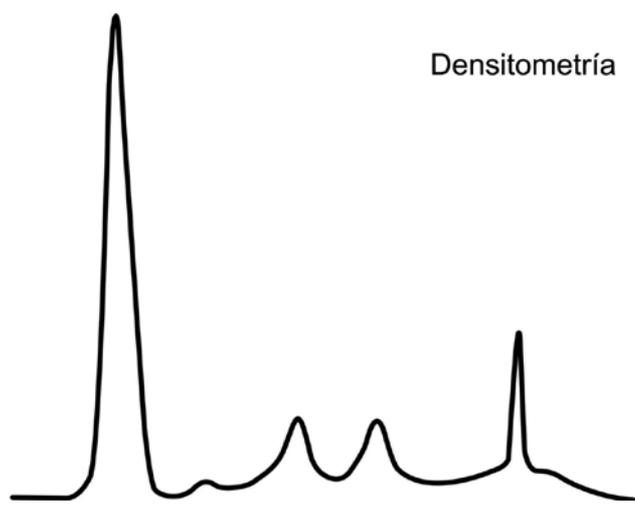


Fig. 3. Densitometría del patrón electroforético evidenciando banda monoclonal a nivel de la región de las gammaglobulinas lentas, y un aumento de las α 2-Globulinas



Fig. 4. Resonancia Magnética de columna dorsal. Se aprecia hipointensidad de señal ponderada en T₁ a nivel de la mitad anterior del cuerpo de la 7ª vértebra dorsal.

me generalmente se relacionan con una disfunción del eje hipotálamo-hipofisario, cuyas manifestaciones más frecuentes son: hiperprolactinemia, amenorrea, acromegalia, diabetes, insuficiencia suprarrenal e hipotiroidismo⁽²⁰⁾. A nuestro paciente se le realizó el diagnóstico de hipotiroidismo, cuya asociación es habitual en el POEMS, no obstante, dada su alta prevalencia en la población general, no se considera suficiente como único criterio menor⁽³⁾.

El Síndrome de POEMS tiene generalmente un curso crónico con una sobrevida superior a los 10 años. El pronóstico depende de la intensidad de las manifestaciones sistémicas y del momento evolutivo en que se realice el diagnóstico⁽¹⁰⁾. No existen en estos momentos ensayos clínicos controlados y randomizados en este grupo de pacientes, pero existen terapias que pueden ser beneficiosas y que se realizaron con éxito en nuestro paciente: a) la radioterapia en casos de lesiones osteoesclerótica, sobre todo y esencialmente solitarias (únicas) limitadas a un área pequeña, y b) tratamiento sistémico con corticoides y quimioterápicos del tipo de la Lenalidomida vía oral⁽²¹⁾. Se citan además resultados alentadores con trasplante autólogo de células madre y Bevacizumab^(22,23). En contraste con la CIDP la Inmunoglobulina intravenosa y la plasmaféresis, no son clínicamente efectivas⁽¹⁰⁾.

Este síndrome que referimos es poco frecuente. No obstante, debe sospecharse ante un cuadro polineuropático sensitivo al inicio y con déficit motor predominante en la evolución, que siempre es progresiva y crónica, y en un paciente joven, de sexo masculino. Ante esta situación se impone la búsqueda de gammapatía monoclonal con electroforesis, electrofocalización e inmunofijación de las proteínas séricas inicialmente y del LCR a continuación, así como el mapeo óseo detallado, por la posibilidad de la existencia de lesiones osteoescleróticas, a veces osteolíticas e indoloras, y de ubicación inhabitual.

BIBLIOGRAFÍA

- Hsu H, Liu K. Osteoesclerotic myeloma with POEMS syndrome. *QJM*. 2010 Dec; 103(12):993-4.
- Goranova-Marinova V, Cherner K. POEMS syndrome. Case report and review of literature. *Folia Med (Plovdiv)*. 2009 Apr; 51(2):5-11.
- Dispenzieri A, Kyle R, Lacy M, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR et al. POEMS syndrome. *Blood*. 2003 Apr; 101(7):2496-2506.
- Crow R. Peripheral neuritis in myelomatosis. *BrMedJ*. 1956 Oct6; 2(4996):802-804.
- Morley J, Schwieger A. The relation between chronic polyneuropathy and osteosclerotic myeloma. *JNeurolNeurosurg Psychiatry*. 1967 Oct; 30(5): 432-442.
- Mayo C, Daniels A, Barron K. Polyneuropathy in the osteosclerotic form of multiple myeloma. *Trans Am Neurol*. 1968; 93: 240-242.
- Bardwick P, Zvaifler N, Gill G, Newman D. 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 Jul; 59(4): 311-322.
- Dispenzieri A. POEMS Syndrome *Hematology AmSocHematol EducatProgram*. 2005: 360-367.
- Molina L, Mustelier B, Lestoyo OF, Molina MartinJC, Hernández SY. POEMS Syndrome without myeloma. *RevNeurol*. 2004 Apr; 38(7):694-697.
- Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood*. 2007 Nov; 21(6): 285-299.
- Méndez C, Rodríguez D, Suárez C, Cabrera J, Soane J, Pérez Y, Pérez F. Síndrome de POEMS; a propósito de un caso con patrón monoclonal doble. *Rev Ecuat Neurol*. 2010; 19 (1-2): 90-93.
- Silberman J, Lonial S. Review of peripheral neuropathy in plasma cell disorders. *HematolOncol*. 2008 Jun; 26(2): 55-65.
- Ashawesh K, Prasad M, Murthy N, Fiad T. Polineuropathy in POEMS syndrome. *Eur J Haematol*. 2008 Nov; 81(5): 403.
- Gutgemann I, Stevens K, Loftus O, Schmidt-Wolf I. VEGF and osteosclerosis in POEMS syndrome. *AnnHematol*. 2008 Mar; 87(3): 243-245.
- Dyck P, Engelstad J, Dispenzieri A. Vascular endothelial growth factor and POEMS. *Neurology*. 2006, Jan10; 66(1): 10-12.
- Scarlato M, Previtali S, Carpo M, Pareyson D, Briani C, Del B. Polyneuropathy in POEMS syndrome. *Brain*. 2005 Aug; 128(8): 1911-20.
- Katzmann J, Kyle R. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *ClinChem*. 2009 Aug; 55(8): 1517-22.
- Dispenzieri A, Gertz M. Treatment options for POEMS syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Jun; 6(6): 945-953.
- Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S. Treatment for POEMS syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*2008; (4): CD006828.
- Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Suzuki Y, Kihkawa Y, Sawoi S, et al. Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Neurology*. 2008 Nov; 71(21): 1691-95.
- Dispenzieri A, Klein CJ, Mauerman ML. Lenalinomida therapy in a patient with POEMS syndrome. *Blood*. 2007 Aug1; 110(3):1075-76.
- Dietrich PY, Duchosal MA. Bevacizumab therapy before autologous stem-cell transplantation for POEMS syndrome. *AnnOncol*. 2008 Mar; 19(3):595-598.
- Badros A, Porter N, Zimrin A. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood* 2006. Jun15; 107(12):4972-73.