

SÍNDROME DE POEMS: A PROPÓSITO DE UN CASO, HOSPITAL ESCUELA UNIVERSITARIO

Poems Syndrome: a case, Hospital Escuela Universitario

Pablo Antonio Rodríguez¹, Harlis Estrada Pastrana².

RESUMEN

El síndrome de POEMS se caracteriza por polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M, y alteraciones cutáneas, también incluye papiledema, sobrecarga de volumen extravascular, trombocitosis/eritrocitosis, niveles elevados de factor de crecimiento endotelial vascular, una predisposición hacia la trombosis y está incorporado en el grupo de las gammopatías monoclonales. Se diagnostica en base a una combinación de clínica y de hallazgos laboratoriales. **Objetivo:** describir un síndrome clínico poco frecuente, las dificultades diagnósticas, así como diferenciarlo de otras polineuropatías crónicas. **Presentación del caso clínico:** femenina de 52 años, con hiperpigmentación de piel, disminución de agudeza visual bilateral y debilidad distal progresiva con arreflexia y síntomas sensitivos asociados, organomegalia, hipotiroidismo; se comprobó polineuropatía crónica en estudios de neuroconducción, trastornos hematológicos, pérdida de peso y niveles bajos de vitamina B12, cumpliendo la mayoría de los criterios del síndrome, aunque no se encontró trastorno monoclonal, la literatura resalta normal en un 25% de los casos la electroforesis de proteínas. **Conclusión:** Es una enfermedad poco frecuente, para su diagnóstico se requiere una alta sospecha clínica, como hallazgos insulares edema de papila y niveles bajos de vitamina B12, descritos en la literatura. Debido a la diversidad en la forma de presentación del síndrome es necesario estar alerta sobre las múltiples manifestaciones y la búsqueda clínica, analítica y radiológica debe ser dirigida.

Palabras claves: Vitamina B12, hiperpigmentación, Síndrome POEMS, polineuropatías.

ABSTRACT

The POEMS syndrome is characterized by polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin disorders, it also includes papilledema, extravascular volume overload, thrombocytosis / erythrocytosis, high levels of vascular endothelial growth factor and a predisposition to thrombosis; it's included in the group of monoclonal gammopathies. The diagnosis is based on a combination of clinical suspicion and laboratory results. **Objective:** To describe an unusual clinical syndrome, its diagnostic challenges, and how it differs from other chronic polyneuropathies. **Clinical Case Presentation:** Female patient that shows hyperpigmentation, decreased bilateral visual acuity and progressive weakness, with areflexia and associated sensory symptoms, organomegaly and hypothyroidism; neuroconduction studies affirmed chronic polyneuropathy, hematological disorders, weight loss and low vitamin B 12 levels, fulfilling most of the syndrome's criteria; no monoclonal plasma cell disorders were found, according to research, protein electrophoresis is normal in up to 25% of cases. **Conclusion:** It's an infrequent disease, for its diagnosis it requires clinical suspicion, such as insular findings, papilledema and decreased levels of vitamin B12, described in the literature. Due to its wide range of the syndrome presentation, it's important to identify the different symptoms and the clinical, analytical and radiological research must be directed.

Keywords: Vitamin B12, hyperpigmentation, POEMS, syndrome; polyneuropathies.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, Proteína M, y alteraciones cutáneas (POEMS), su acrónimo se refiere a varias, pero no a todas las características del síndrome; hay características importantes no incluidas en el acrónimo: papiledema, sobrecarga de volumen extravascular, trombocitosis/eritrocitosis, niveles elevados de Factor de Crecimiento

¹Neurólogo clínico, Tegucigalpa, Honduras.

²Servicio de Neurología, Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Honduras.

Autor de Correspondencia: Pablo Antonio Rodríguez, rodrpablo26@gmail.com

Recibido: 26/03/2018 Aceptado: 20/09/2019

Endotelial Vascular (FCEV) y predisposición hacia la trombosis⁽¹⁾.

Scheinker (1938), describe un caso clínico con neuropatía sensitiva periférica, elevación de las proteínas en Líquido Cefalorraquídeo (LCR), hiperpigmentación y un plasmocitoma solitario; posteriormente Crow en 1956, realizaba una detallada descripción de dos casos en los que se asoció a lesiones óseas. Este trastorno también se ha llamado mieloma osteosclerótico, síndrome de Crow-Fukase, síndrome de Takatsuki⁽²⁻⁴⁾. En 1980, Bardwick et al, acuñan el término POEMS para este trastorno, que representa una constelación de hallazgos^(5,6). Hay pocos datos epidemiológicos ya que es un trastorno poco común, con una prevalencia aproximada de 0.3 por cada 100 000 habitantes, las manifestaciones clínicas son multisistémicas, presente comúnmente en la quinta y sexta década de la vida^(7,8).

El diagnóstico se basa en una combinación de clínica y laboratorio, siendo importante la realización de radiografías de huesos y biopsia de médula ósea. Los criterios importantes: Polineuropatía desmielinizante, trastorno proliferativo monoclonal de células plasmáticas, otros criterios principales: La enfermedad de Castleman, lesiones óseas escleróticas y elevación del FCEV.

Criterios menores: organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia o linfadenopatía), sobrecarga de volumen extravascular (edema, derrame pleural, ascitis), endocrinopatía (adrenal, tiroides, pituitaria, gonadal, paratiroides, pancreático), cambios en la piel (hiperpigmentación, hipertrichosis, hemangiomas glomeruloide, plétora, acrocianosis, rubor y uñas blancas), el edema de papila, trombocitosis, eritrocitosis, pérdida de peso de más de 10lb, hiperhidrosis, hipertensión pulmonar / enfermedad pulmonar restrictiva, diarrea y bajos valores de vitamina B12 aunque es poco común^(9,10).

A continuación se presenta un caso con el objetivo de describir un síndrome clínico poco frecuente, las dificultades diagnósticas, así como diferenciarlo de otras polineuropatías crónicas.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Femenina de 52 años, sin comorbilidades, con pérdida de peso de 15 lbs, no voluntaria, de 6 meses de evolución, hiperpigmentación en piel de áreas expuestas al sol (región anterosuperior de pecho y miembros superiores) y disminución de la agudeza visual bilateral progresiva

hasta la fecha.

Hace dos meses iniciaron parestesias que en pulpejos de ortijos, luego a la planta y dorso de pies y piernas, posteriormente inicia con debilidad en ambos miembros inferiores de forma simétrica distal, primero tropezaba al caminar, luego dificulta notablemente la deambulacion, la debilidad progresa de forma ascendente de distal a proximal y también en miembros superiores hasta no poder ponerse en pie sin ayuda; también presenta en la última semana aumento del perímetro abdominal y edema en ambos miembros inferiores.

Examen físico: presión arterial 130/80, frecuencia cardiaca 75 latidos por minuto, temperatura 37C°; corazón y pulmones sin hallazgos de importancia; abdomen simétrico, levemente distendido, signo de ola positivo, matidez cambiante positiva, círculo de skoda positivo, hígado se percute y se palpa 4 a 5 cm bajo el reborde costal; edema de miembros inferiores +++; piel y faneras: hiperpigmentación principalmente en cara miembros superiores (Figura 1) y región anterosuperior del pecho, hallazgo evaluado mediante interconsulta por el servicio de dermatología.



Figura 1. Hiperpigmentación de piel de dorso de manos y antebrazos.

A la exploración neurológica, Glasgow 15/15. Nervios craneales: agudeza visual con cartilla de snellen ojo derecho e izquierdo 20/200, fondo de ojo papiledema grado IV, discromatopsia por test de Ishihara, no hay defectos campimétricos, movimientos extraoculares conservados, simetría facial. Fuerza muscular: tetraparesia simétrica distal, miembros superiores 4/5 proximal y distal, miembros inferiores 4/5 proximal y 2/5 distal según escala Oxford, arreflexia global, respuesta plantar flexora bilateral, hipopalestesia distal, no signos

cerebelosos, no signos atáxicos.

Exámenes de laboratorio: hemoglobina 16.5 g/dl, leucocitos 6 100, plaquetas 712000, glucosa 97 mg/dl, creatinina 0.76 mg/dl, nitrógeno ureico 15 mg/dl, sodio 145 mmol/l, potasio 4 mmol/l, calcio 9.6 mg/dl, albumina 2.9 g/dl, proteínas totales 6.5 g/dl, TSH 7.73 μ U/ml, T4 libre 1.05 ng/dl, niveles de vitamina B12 101 pg/ml (rango 200 y 500 pg/ml), ácido fólico 6.44 ng/dl (en límites normales); testosterona y estrógenos, proteína de Bence Jones en orina, urocultivo sin alteraciones y HIV negativo, serología (VDRL) no reactiva. anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) negativos, C3 y C4 normales, proteinuria de 24 horas 0.24 g, no se realizaron niveles de FCEV; citoquímica de LCR, aspecto ligeramente turbio, células 8/ul, proteínas 127 mg/dl, glucosa 74 mg/dl (disociación albumino - citológica); ecografía abdominal: hepatomegalia sin esplenomegalia; ecocardiograma sin hallazgos anormales; serie ósea metastásica: tendinitis calcificada en húmero derecho, tendinitis calcificada en trocánter mayor de fémur derecho, osteofitos anteriores en columna dorsal, no lesiones osteoclásticas ni osteolíticas; electroforesis de proteínas en suero: proteínas totales: 6.39 mg/dl. Corrida electroforética de características normales; velocidad de conducción nerviosa reportada como Polineuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria (CIDP); biopsia de médula ósea: serie mielóide, serie eritroide en proporción adecuada y madurando, de 1 a 3 megacariocitos por campo a 40x, no infiltrados ajenos a la médula, porcentaje de células plasmáticas de 2%, morfológicamente en rango normal.

Se inició únicamente manejo sintomático, desafortunadamente, no se dio otro tratamiento. Los estudios laboratoriales que no se realizaron fue debido a razones económicas, esto hizo imposible obtener datos de seguimiento. Se remitió a la consulta externa de neurología, sin embargo, luego de varios meses de seguimiento del caso, no continuó con sus citas y desconocemos evolución actual.

DISCUSIÓN

El síndrome de POEMS es un trastorno raro, multisistémico y poco frecuente. El diagnóstico a menudo se retrasa hasta 16 meses^(5,7). Esta situación coincide con la mayoría de los casos descritos a nivel mundial, en los que el diagnóstico se llevó a cabo alrededor de 15 meses, con rangos de 3 a 48 meses después del inicio de los síntomas, incluso en los centros de salud con amplia experiencia en este síndrome⁽⁵⁾. La

polineuropatía, que es un criterio clave para el diagnóstico, es la manifestación más frecuente e incapacitante del síndrome, al igual que en este caso generalmente es el motivo de consulta y el primer síntoma en aparecer, es de tipo sensitivo-motor, desmielinizante, puede haber lesión axonal, afecta inicialmente a las extremidades inferiores con importante participación motora, siempre distal y simétrica con una extensión proximal progresiva y la debilidad severa ocurre en más de la mitad de los pacientes^(1,5,9,11).

En el componente monoclonal la proteína M suele ser escasa y en muchos casos no supera los 3 g/dl. La cadena pesada es usualmente IgG o IgA y las cadenas ligeras son del tipo lambda, a diferencia del mieloma múltiple, donde las cadenas ligeras son del tipo kappa, en la biopsia de médula ósea el contenido de células plasmáticas es menor del 5%^(4,9), en este caso en particular el porcentaje de células plasmáticas fue de 2%. En ocasiones la gamapatía monoclonal es casi indetectable en la electroforesis de proteínas sérica, por esta razón, cuando se sospecha la presencia de síndrome de POEMS los ensayos de inmunofijación en orina son más fidedignos y deben realizarse⁽¹⁾. En esta paciente, la electroforesis de proteínas en suero fue normal y no se realizó en orina; por definición, todos los pacientes deben tener evidencia de una proliferación monoclonal, sin embargo, es importante recordar que la electroforesis de proteína sérica es normal en el 25% de los pacientes^(12,13); según un estudio retrospectivo realizado en la Clínica Mayo en 99 pacientes con síndrome de POEMS, solo el 85% de los casos presentaron gamapatía monoclonal⁽⁵⁾, similar a los encontrados por Nakanishi et al, en su estudio con 102 pacientes, donde el componente monoclonal estuvo presente en el 75% de los pacientes, documentado por inmunofijación sérica y en orina^(5,11). En esas situaciones la biopsia de una lesión ósea lítica revela el diagnóstico, sin embargo, no encontramos lesiones líticas ni clásticas y la biopsia de médula ósea no fue patológica.

En el caso descrito se encuentran múltiples hallazgos que cumplen con la mayoría de los criterios menores, entre ellos edema de papila bilateral, encontrado en la literatura en el 26 a 64% de los casos, hepatomegalia al examen físico y confirmada con ultrasonografía, que se encuentra en el 24 a 78%^(1,11,13), hipotiroidismo, siendo la segunda endocrinopatía que forma parte del trastorno^(1,2,10,11,13), también hiperpigmentación en piel, que está presente en 68% de los casos⁽¹²⁾, trombocitosis y eritrocitosis encontrada en 54 a 88% y 12 a 19% respectivamente, también pérdida de peso, que ha sido descrita como mayor igual a 10 lb^(1,11,14); niveles bajos de vitamina B12, que han sido descritos en análisis retrospectivos de la Clínica 00

Mayo con 2 714 casos de gamapatía monoclonal, encontrando asociación a niveles bajos de vitamina B12 en menos del 8% de los casos ^(15,16).

La presencia de un trastorno monoclonal es ausente en el 25%, por lo cual consideramos que si cumple criterios de síndrome de POEMS. Se inició el tratamiento de apoyo, que incluye la administración de diuréticos (furosemida 40 mg al día) para la sobrecarga de volumen extravascular, terapia de reemplazo hormonal con levotiroxina 100 mcg al día y prednisona a 1 mg/kg/día, logrando detener la progresión de la enfermedad. Sin embargo, entre las opciones terapéuticas está el Melfalan/Dexametasona (MDex) o Lenalidomida/Dexametasona (LDex), que es una mejor opción para pacientes mayores con grave disfunción de órganos, también talidomida y radiación⁽¹⁾.

Conclusión: El síndrome de POEMS es poco frecuente, para su diagnóstico se requiere una alta sospecha, es de suma importancia diferenciarla de otras polineuropatías crónicas; como hallazgos insulares edema de papila, niveles bajos de vitamina B12 que están descritos en la literatura, debido a la diversidad en la forma de presentación del síndrome es necesario estar alerta sobre las múltiples manifestaciones y la búsqueda clínica, analítica y radiológica debe ser dirigida a su diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017;92(8):814–29. doi: 10.1002/ajh.24802.
2. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2014;89(2):214–23. doi: 10.1002/ajh.23644.
3. Mauermann ML. Paraproteinemic neuropathies. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2014;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1307–22. doi: 10.1212/01.CON.0000455879.99050.26.
4. Méndez-Herrera CR, Cordoví-Rodríguez D. Síndrome POEMS: revisión de la bibliografía. *Rev Neurol.* 2011;53(1):44–50.
5. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, Greipp PR, Witzig TE, Basu R, Suarez GA, Fonseca R, Lust JA, Gertz MA. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood.* 2003;101(7):2496–506.
6. Muppidi S, Vernino S. Paraneoplastic neuropathies. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2014;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1359–72. doi: 10.1212/01.CON.0000455876.53309.ec.
7. Li J, Zhou DB, Huang Z, Jiao L, Duan MH, Zhang W, Zhao YQ, Shen T. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with POEMS syndrome in China. *Ann Hematol.* 2011;90(7):819–26. doi: 10.1007/s00277-010-1149-0.
8. Misawa S, Sato Y, Katayama K, et al. Vascular endothelial growth factor as a predictive marker for POEMS syndrome treatment response: retrospective cohort study. *BMJ Open* 2015;5:e009157. doi:10.1136/bmjopen-2015009157
9. Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Rev.* 2007;21(6):285–99.
10. Chacko JM, Spinner WD. Paraproteinemic neuropathies. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2006;7(4):185–97. doi: 10.1097/01.cnd.0000211403.02069.9f.
11. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, Nishitani H, Kuroiwa Y, Satoyoshi E, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology.* 1984;34(6):712–20. doi: 10.1212/wnl.34.6.712.
12. Marinho FS, Pirmez R, Nogueira R, Cuzzi T, Sodr e CT, Silva M. Cutaneous Manifestations in POEMS Syndrome: Case Report and Review. *Case Rep Dermatol.* 2015;7(1):61–69. doi:10.1159/000381302.
13. Nozza A. POEMS syndrome: an Update. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2017;9(1):e2017051. doi: 10.4084/MJHID.2017.051.
14. Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(5):476–9. doi: 10.1136/jnnp-2011-301706.
15. Kourelis TV, Buadi FK, Kumar SK. Long-term outcome of patients with POEMS syndrome: An update of the Mayo Clinic experience. *Am J Hematol.* 2016;91(6):585–9. doi: 10.1002/ajh.24356.
16. Tuite PJ, Bril V. POEMS syndrome in a 24-year-old man associated with vitamin B12 deficiency and a solitary lytic bone lesion. *Muscle Nerve.* 1997;20(11):1454–6.