

Síndrome de POEMS. Informe de un caso

Ismael Ayala-Hernández,* Mayra Martínez-González,* José Halabe-Cherem*

Recepción versión modificada 21/04/98; aceptación 20/05/98

Resumen

El Síndrome de POEMS es un trastorno sistémico que se caracteriza por polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, componente M, cambios en la piel, papiledema e hiperproteinorraquia, que puede cursar además con afección renal y cardíaca. No hay criterios de diagnóstico y se considera resultado de una discrasia de células plasmáticas con la producción de un componente monoclonal. A la consulta Externa se presentó un hombre de 46 años refiriendo debilidad progresiva de miembros inferiores, disestesias en calcetín, hipertermia no cuantificada, diaforesis, impotencia, adenomegalias inguinales y cervicales, edema bimalear, hepatomegalia e hiperpigmentación cutánea. Entre los estudios efectuados, se encontró trombocitosis que oscilaba entre $528 \times 10^9/L$ y $599 \times 10^9/L$, depuración de creatinina 27.7 ml/min, proteinuria 0.8g/dl; IgA 455 mg/dl, T3 30ng/100ml, T4 2.6 $\mu g/dl$, T4L 0.5ng/dl, TSH 12.4 $\mu U/ml$; testosterona 1.56 ng/ml. El líquido cefalorraquídeo mostró proteínas de 180 mg/dl. La electroforesis sérica se reportó normal. La electromiografía mostró un patrón neuropático mixto, sensitivo-motor, en las cuatro extremidades. En la radiografía de pelvis se identificó una lesión osteoesclerótica en región sacroiliaca izquierda. Se realizó un gamagrama cardíaco con Talio, encontrándose isquemia de la cara anterior. La biopsia de hueso efectuada en el sitio de la lesión osteoesclerótica, mostró discrasia de células plasmáticas. Se trató con prednisona, furosemide y digital con mejoría del cuadro. El diagnóstico es difícil por las múltiples patologías con las cuales debe hacerse diagnóstico diferencial.

Palabras Clave: Síndrome de POEMS, Discrasia de células plasmáticas, Polineuropatía, Componente M

Summary

POEMS syndrome is a multisystem disorder with signs such as peripheral neuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, skin lesions, papilledema, and increased cerebrospinal fluid proteins, which can also involve with renal and cardiac affection. It is considered a result of a plasma cell dyscrasia with the production of a monoclonal protein. A 46-year old man was seen as an outpatient referring progressive weakness of legs and arms, fever, impotence, inguinal and cervical lymphadenopathies, peripheral edema, hepatomegaly and skin hyperpigmentation. In laboratory test, platelet count was between $528 \times 10^9/L$ and $599 \times 10^9/L$, creatinine clearance 27.2ml/min, proteinuria 0.8g/dl, IgA 455 mg/dl, T3 30ng/100 ml, T4 2.6 $\mu g/dl$, T4F 0.5ng/dl, TSH 12.4 $\mu U/ml$; testosterone 1.56 ng/ml. The electromiography showed a mixed sensitive-motor pattern. On the pelvis radiography, an osteosclerotic lesion on the left sacroiliac joint was identified. Bone biopsy of the site of the sclerotic lesion revealed plasma cell dyscrasia. The patient was treated with diuretics, digitalis and prednisone. Diagnosis of this disorder is difficult because of the multipathology it is necessary to establish differential diagnosis.

Key Words: POEMS syndrome, plasmatic cell dyscrasia, polyneuropathy, M component

* Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI" México, Distrito Federal.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. Mayra Martínez González Mar de los Vapores #15 ciudad Brisa Naucalpan, Edo. México Tel 5363-49-10.

Introducción

El síndrome de POEMS, también llamado de Crow-Fukase, o de Takatsuki, es un trastorno sistémico que inicialmente se describió en descendientes de Japoneses, pero del cual ya hay reportes en todos los continentes.¹⁻¹¹ El acrónimo POEMS, se formó de las características que se consideraron mas sobresalientes del síndrome: Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, componente M y trastornos de la piel (Skin en inglés),^{1,3-10,12-14} sin embargo, más recientemente se han descrito otras características tan o más frecuentes, como son papiledema, hiperproteino-rraquia, diaforesis y edema periférico.^{1,2,7-9,13,17,25} También se han identificado afección renal con proteinuria intermitente como principal manifestación,^{2,4-6,18-20} y falla cardíaca.^{11,21-23} No existen criterios establecidos para su diagnóstico y se considera resultado de una discrasia de células plasmáticas con la producción de un componente monoclonal, que por cierto puede no identificarse hasta en un 20% de los casos.^{2-10,13,15,18,21-25} Presentamos el caso de un paciente con manifestaciones multisistémicas compatibles con éste diagnóstico, para llegar al cual fue necesario establecer diagnóstico diferencial con muchas otras patologías.

Informe del caso

Un hombre de 46 años de edad se presentó a la Consulta Externa de nuestro servicio, enviado de su Hospital General de Zona, refiriendo un padecimiento de tres años de evolución caracterizado por debilidad progresiva de miembros inferiores, disesteasis en calcetín: además de fiebre no cuantificada, sin predominio de horario, diaforesis profusa e impotencia de aproximadamente 18 meses de evolución e instalación paulatina. Tenía historia de alcoholismo crónico, sin otros antecedentes familiares ni personales de importancia. A la exploración física se encontró con papiledema bilateral, hiperpigmentación cutánea, adenomegalias inguinales y cervicales, no dolorosas, duras móviles, hepatomegalia no dolorosa, lisa, 4-4-4 cm por debajo de borde costal y líneas axilar anterior, medioescapular y paraesternal derechas. Además había edema bimalleolar, fuerza muscular de miem-

bro torácico derecho 4/5 proximal y 2/5 distal; izquierdo 3/5 proximal, 0/5 distal; miembros inferiores 4/5 proximal y 2/5 distal bilateral; hipotrofia y reflejos miotáticos 0/4; hipoestesia para tacto y dolor en L4, L5 y anestesia en S1. En Febrero de 1997 se internó por presentar cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva global con derrame pleural bilateral, que se trató con furosemide y digital, con remisión del mismo.

En los estudios efectuados se encontró con Hb 14.2g/dL, Hto 42.2%, VCM 89fl, HCM 29.6 pg, leucocitos $10,2 \times 10^9/L$, diferencial sin alteraciones, plaquetas oscilando entre 528, y $599 \times 10^9/L$, Na 129mEq/L, K 5.2mEq/L, C1 101mEq/L, Mg 2 mEq/L, Ca 7.9mEq/L, P 2.8mEq/L, glucosa 82mg/dL, urea 81mg/dL, creatinina 1.2 mg/dL, proteínas totales 5g/dL, albúmina 2.4 g/dL, globulinas 2.6 g/dL ácido úrico 7.4 mg/dL. Examen General de Orina con proteinuria, resto normal. La depuración de creatinina se reportó de 27.22 ml/min, proteínas 0.8 g/dl. IgA 455, 490 y 455 mg/dl en tres determinaciones (normal 69-382). Las pruebas de función tiroidea reportaron T3 30 ng/100 ml, T4 2.6 µg/dl, T4L 0.5ng/dl, Tsh 12.4 µU/ml testosterona 1.56ng/ml, cortisol 8.47 µg/dl, LH 2.08 mUI/ml, FSH 2.68 mUI/ml, prolactina 17.45 ng/dL, estradiol 51.77 pg/ml, ACTH 53 pg/ml, GH 0.8ng/ml IGF 10ng/ml. C³ 127mg/dl, C⁴ 31.7 mg/dl, proteína C reactiva 0.56 mg/dL, factor reumatoide 15mUI/ml, antiDNA 0. Líquido cefalorraquídeo: Transparente, leucocitos 0, eritrocitos 3/mm³, crenocitos 0, glucosa 56 mg/dl, proteínas 180 mg/dl, cloro 11mEq/L, tinta china negativo, sin bacterias, BAAR y cultivo negativos. Perfil de Hepatitis negativo. Electroforesis en suero sin alteraciones. La electromiografía mostró un patrón neuropático mixto sensitivo motor en las 4 extremidades con bloqueo de conducción distal motora y sensitiva y datos de denervación aguda y crónica con escasos datos de reinervación. En la radiografía de pelvis se identificó una lesión osteoesclerótica en la articulación sacroilíaca izquierda (Figura 1). El gamagrama óseo reportó aumento del recambio en articulación sacroilíaca izquierda. El ultrasonido y la tomografía de abdomen se reportaron sin alteraciones, así como la tomografía Computada de cráneo y la resonancia magnética de cráneo. El ecocardiograma se reportó con hipocinesia de la pared septal e inferior, fracción de expulsión 33%. Se efectuó gamagrama

cardíaco con talio que mostró isquemia de cara anterior de ventrículo izquierdo. En cuando a estudios histopatológicos, se realizaron: biopsia de ganglio: hiperplasia linforreticular e infiltración por tejido adiposo; biopsia de piel: rojo congo negativa; sin alteraciones. Biopsia de mucosa rectal: inflamación crónica focal leve, rojo congo negativa. Biopsia de hueso (efectuado en forma abierta, en el sitio de la lesión osteoesclerótica): discrasia de células plasmáticas (Figura 2): biopsia renal: Cinco



Figura 1.- Lesión osteoesclerótica en región sacroilíaca izquierda.

glomérulos, uno esclerosado, resto con acentuación del patrón lobulillar, hiperplasia mesangial ++ con disminución de la luz de los capilares; pared capilar engrosada; con la tinción de Masson se observan depósitos granulares pequeños intramembranosos; una arteriola normal. En inmunofluorescencia IgA++ en membrana basal tubular y en la luz de los túbulos, IgM+ en mesangio, segmentario. C1q en mesangio y escaso periférico; C3+ segmentario en mesangio, Fibrinógeno + segmentario en mesangio (Figura 3).

Se trató con sustitución con levotiroxina, diuréticos y prednisona a dosis 1mg/kg de peso, con lo cual hubo mejoría clínica con aumento de la fuerza logrando incluso la deambulaci3n. Persiste con disnea de grandes esfuerzos y se encuentra en dosis de reducci3n de prednisona así como tratamiento con furosemide.

Discusi3n

De las características del síndrome de POEMS descritas en la literatura, éste paciente presentó la neuropatía periférica, (que se presenta en 100 % de los pacientes), hiperproteinorraquia (> 50 mg/dl en 94%), papiledema (63%), adenomegalias (70%,

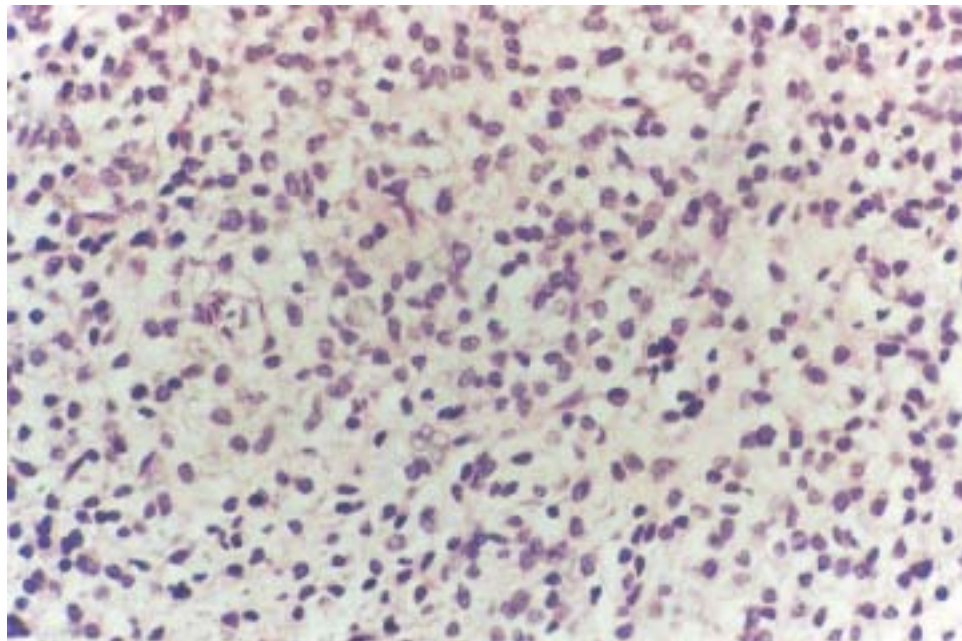


Figura 2.- Médula ósea tomada del sitio de la lesión osteoesclerótica con aumento de la celularidad y presencia de células con diferenciación plasmocitoide. No se observan elementos propios de la médula ósea (H-E 400x).

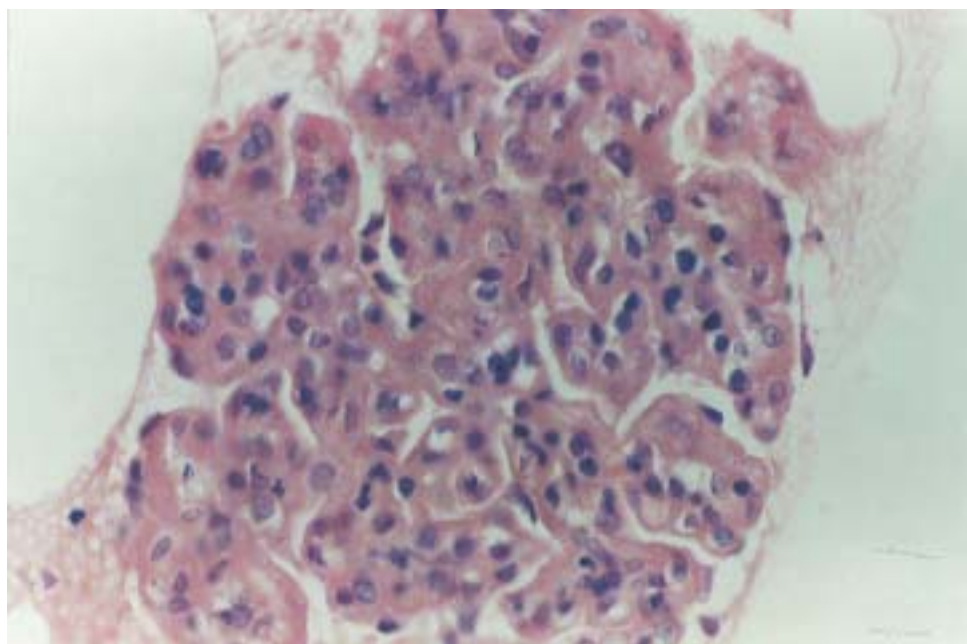


Figura 3.- Glomérulo con aumento de la celularidad y engrosamiento de las paredes capilares (Tinción H-E, 400x).

cuya biopsia suele ser inespecífica aunque también hay informes de Enfermedad de Castleman asociada,^{12,16,27} que en éste caso no se documentó), impotencia (90%), con hipogonadismo hipogonadotrófico, lesión osteoesclerótica (93%), hiperpigmentación cutánea, (80%), edema periférico (90%), derrame pleural (50%), diaforesis (70%), fiebre (60%), y trombocitosis (descrita en hasta el 75% de los pacientes).^{1,2,8,9,19,20,24} No fue posible detectar componente monoclonal, lo cual sin embargo no excluye el diagnóstico ya que se encuentra ausente hasta en 25% de los pacientes, y en ocasiones se detecta únicamente con inmuno-electroforesis que en éste caso no se efectuó.^{1,18} En cuanto al compromiso renal, cursó con proteinuria intermitente, que es la manifestación descrita más frecuentemente;^{2,4-6,18-20} los cambios histopatológicos descritos incluyen crecimiento glomerular, proliferación mesangial y engrosamiento de las paredes capilares con dobles contornos; con microscopía electrónica se han descrito depósitos densos en los espacios subendoteliales ensanchados de los capilares glomerulares, con depósito de IgA.^{4,5 6,18-20} En cuanto a la afección cardíaca, se han descrito espasmo y obstrucción de las coronarias que explicarían la isquemia iden-

tificada en este paciente. Se desconoce la causa de este síndrome, sin embargo, se ha involucrado un efecto tóxico del componente monoclonal, que está formado más frecuentemente por cadenas ligeras I. También se ha asociado una elevación de interleucina 6 (IL-6), tanto a nivel sérico como en líquido cefalorraquídeo,¹² la cual estimula la formación de inmunoglobulinas, tiene efecto trombo-poeyético y puede contribuir a la presencia de hepatomegalia por su estimulación sobre los hepatocitos, además de inducir la maduración de Linfocitos B a células plasmáticas y tener un papel autócrino como factor de crecimiento en el mieloma múltiple.¹² Otros autores han encontrado elevación del factor de necrosis tumoral α (TNF α) e IL-1 β .^{14,27} Se ha postulado que la hipersecreción de IL-6 u otros productos de las células plasmática producen daño endotelial con aumento de su permeabilidad o engrosamiento.¹² La elevación crónica de TNF α se ha asociado a neuropatía desmielinizante inflamatoria, hepato y esplenomegalia, disfunción endocrina, edema, hipertrigliceridemia e hipertriosis. En cuanto a la IL-1 β , se le atribuye la producción de caquexia e hiperpigmentación cutánea.²⁷ También se ha descrito la falta de balance con citocinas supresoras, ya que se ha documentado

la ausencia de IL-4 e IL-10 en suero de pacientes con síndrome de POEMS, y en algunos casos en particular, las variaciones entre los niveles de citocinas tanto proinflamatorias como supresoras, se ha asociado al estado clínico²⁷ Algunos autores han informado la presencia de autoanticuerpos, principalmente contra la glucoproteína asociada a la mielina, sin embargo éstos hallazgos no han sido confirmados.^{2-10,12-14,17-25,27} El tratamiento aún se encuentra controvertido; cuando se demuestra plasmocitoma se administra radioterapia o resección quirúrgica, o radioterapia combinada con quimioterapia; si no se demuestra, habitualmente se emplean corticoesteroides. La plasmaféresis no ha mostrado utilidad.^{8,9,13-20} El hecho de que el ácido transretinoico disminuya la producción de citocinas, lo ha sugerido como una alternativa terapéutica, aunque aún falta por definirse su papel en éste sentido.¹⁴

Este paciente presentó varios años antes de integrarse su diagnóstico, manifestaciones aisladas de este síndrome que se trataron sintomáticamente. El objetivo primordial de este trabajo es alertar al clínico a pensar en esta patología que involucra prácticamente a toda la economía y cuyo diagnóstico diferencial con múltiples padecimientos es obligado. Por otra parte, la sospecha de este síndrome susceptible a tratamiento con lleva a ofrecer una evolución menos desfavorable.

Referencias

1. **Soubrier M, et al.** POEMS Syndrome; a study of 25 cases and a Review of the literature. *Am J Med* 1994;97:543-555.
2. **Nakanishi T, et al.** The Crow-Fukase Syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984;34:712-720.
3. **Corona T, Reyes-Baes B, Rivera C, Del Angel A.** Síndrome de POEMS. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Invest Clin* 1991;43:377-80.
4. **Fukatsu A et al.** The kidney disease of Crow-Fukase (POEMS) syndrome: a clinico-pathological study of four cases. *Clin Nephrol* 1991;36:76-82.
5. **Segonds M, Rey JP, Ofrija C, Huchard G, Suc M.** Renal Involvement in POEMS Syndrome. *Clin Nephrol* 1995;43:342-5.
6. **Mizuri S, et al.** Renal involvement in POEMS Syndrome. *Nephron* 1991;59:153-6.
7. **Aggarwal S, et al.** POEMS Syndrome: a rare variety of plasma cell dyscrasia. *AJR* 1990;155:339-41.
8. **Gimenez-Roqueplo AP, Casanova S, Bruckert E, Bolgert F, Turpin G.** Les Endocrinopathies dans le POEMS Syndrome a propos de Quatre Observations. *Press Med* 1994;23:1243-6.
9. **Jackson A, Bruton IE.** A case of POEMS syndrome associated with essential thrombocythaemia and dermal mastocytosis. *Postgrad Med J* 1990; 66; 761-767.
10. **Semle E, Chakka V, Holt D and Pisko Edward.** Light and electron microscopic findings in POEMS, or Japanese Multisystem syndrome. *Arth Rheum* 1986;29:286-291.
11. **Manning W, et al.** POEMS Syndrome with myocardial infarction: observations concerning pathogenesis and review of the literature. *Sem Arth Rheum* 1992;22:151-161.
12. **Mandler R, et al.** Castleman's Disease in POEMS syndrome with elevated interleukin-6. *Cancer* 1992;69: 2697-2703.
13. **Masson C, Krespi Y.** POEMS Syndrome. *Presse Med* 1994;23(14):646-8.
14. **Authier F, et al.** All-Trans-Retinoic Acid in POEMS Syndrome. *Arth Rheum* 1996;39:1423-1426.
15. **Feigert J, et al.** Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia with peripheral neuropathy, pseudotumor cerebri, IgA dysproteinemia, and thrombocytosis in Women. *Ann Intern Med* 1990;113:362-367.
16. **Reulecke M, Dumas M, Meier C.** Specific Antibody Activity Against Neuroendocrine Tissue in a Case of POEMS Syndrome with IgG Gammopathy. *Neurology* 1988; 38:614-616.
17. **Barrier J, et al.** Stabilisation of a Severe Case of POEMS Syndrome after Tamoxifen Administration. *J Neur Neurosurg Psych* 1989;52:286-290.
18. **Kubota T, Yoshizawa N, Takeuchi A, Niwa H.** Microangiopathic Hypothesis of POEMS Tissue Lesion. *Ann intern Med* 84:271.
19. **Nakamoto Y, et al.** Mesangiolytic Glomerulonephritis Associated with Takatsuki's Syndrome. *Hum Pathol* 1989;20:243-251.
20. **Fam A, Rubenstein J, Cowan D.** POEMS syndrome *Arth Rheum* 1986;29:233-241.
21. **Kato et al.** Vasospastic Angina in Crow-Fukase Syndrome. *Am Heart J* 1992; 124: 505-507.
22. **Tanus T, Miller H.** POEMS Syndrome Presenting with Cardiomegaly and Cardiomyopathy. *J Int Med* 1992; 231:445-448.
23. **Grubelich F, Venditti F.** Ventricular Tachycardia in Plasma Cell Dyscrasia Syndrome. *Am Heart J* 1992;123:800-802.
24. **Miralles D, et al.** Plasma-Cell Dyscrasia with Polyneuropathy. *N Engl J Med* 1992;327:1919-23.
25. **Bolling J, Brazis P.** Optic Disk Swelling With Peripheral Neuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Gammopathy and Skin Changes (POEMS Syndrome). *Am J Oph* 1990; 109:503-10.
26. **Ariza R.** Síndrome de Poems, Hipersensibilidad del Seno Carotídeo y Daño Miocárdico. *Rev Med IMSS* 1987; 25:183-191.
27. **Gherardi R. et al.** Overproduction of Proinflammatory Cytokines Imbalanced by Their Antagonists in POEMS Syndrome. *Blood* 1996;87:1458-1465.