

Síndrome POEMS: a propósito de un caso

POEMS syndrome: a case report

Jorge Rafael Llenas¹, Julia Blanzari², Anahí Bringas³, Ricardo Campana⁴, Mariana Beatríz Papa⁵

RESUMEN

El síndrome POEMS, acrónimo propuesto por Bardwick en 1980, es una entidad poco frecuente, caracterizada por la presencia de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gamapatía monoclonal y afección cutánea (skin). Presentamos un paciente de 60 años con polineuropatía, gamapatía monoclonal y lesión osteolítica solitaria que posteriormente desarrolló hemangiomas glomerulares. Se destacan los aspectos más relevantes de esta entidad. (*Dermatol. Argent.*, 2014, 20(1): 49-52).

Palabras clave:

POEMS, hemangioma glomerular, polineuropatía.

ABSTRACT

POEMS syndrome is a rare condition characterized by the presence of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes. Bardwick proposed the acronym in 1980.

We present a 60 years old patient with polyneuropathy, monoclonal gammopathy and solitary osteolytic lesion; subsequently he developed glomerular hemangiomas. A brief review of the disease is made. (*Dermatol. Argent.*, 2014, 20(1): 49-52).

Keywords:

POEMS, glomerular hemangioma, polyneuropathy.

Fecha de recepción: 25/11/2013 | **Fecha de aprobación:** 02/12/2013

¹. Residente de dermatología.

². Residente de 1º año.

³. Jefa de residente.

⁴. Médico de planta.

⁵. Jefa del servicio.

Servicio de Dermatología de la Clínica Reina Fabiola

Correspondencia: Jorge Rafael Llenas. jorgellenas@hotmail.com

Clínica Universitaria Reina Fabiola - Posgrado de la carrera de especialista de la Universidad Católica de Córdoba. Córdoba, Argentina



FOTO 1: Lesiones tumorales angiomasas en región esternal.



FOTO 2: Lesión ictiosiforme en pie derecho con hipertrichosis en región dorsal.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 60 años de edad con antecedentes de síndrome POEMS diagnosticado en el año 2005. Presentó polineuropatía desmielinizante sintomática (parestesia y disestesia) de miembros inferiores, constatado por electromiografía y una banda monoclonal de cadena liviana lambda que se correspondía a banda monoclonal de inmunoglobulina A (IgA) de la zona beta gama globulina. A nivel de hueso iliaco izquierdo desarrolló una lesión osteolítica. Debido a esto se le efectuó biopsia de médula hematopoyética cuyo estudio histológico reveló la presencia de células plasmáticas en proporción inferior al 20%. Inició el tratamiento en otra institución, con dexametasona 40 mg/día vía oral durante cuatro días consecutivos asociado con ciclofosfamida 50 mg/kg por vía endovenosa, en dosis divididas a lo largo de un período de 3 días consecutivos cada 30 días. Se realizaron 3 ciclos en total con mejoría de las parestesias (hormigueo y adormecimiento) y disestesias (hipoestesia) en extremidades inferiores lo cual fue constatado por el personal que indicó el tratamiento.

Motivó la consulta dermatológica en nuestra institución, la presencia de lesiones tumorales eritematovioláceas, sobreelevadas, cupuliformes, circunscriptas, de 2 cm. de diámetro, de consistencia duro elástica, asintomáticas; localizadas en el tronco, el cuello y las extremidades superiores, de 5 años de evolución (Foto 1). Además presentaba escamas ictiosiformes poligonales regulares dispuestas en patrones romboidales localizadas en los miembros inferiores acompañadas de hipertrichosis a ese nivel (Foto 2). No se evidenciaron otras lesiones dermatológicas.

Se tomó una biopsia de una lesión tumoral del tronco para estudio histopatológico el cual evidenció, con técnica de hematoxilina y eosina, a nivel dérmico la presencia de capilares dilatados llenos de eritrocitos revestidos por células endoteliales que se configuran simulando un glomérulo renal, lo cual fue compatible con hemangioma glomerular (Foto 3).

Comentarios

El síndrome POEMS, acrónimo propuesto por Barwick en 1980, es una entidad poco frecuente secundaria a una discrasia de células plasmáticas. Afecta a mayores de 45 años y predomina en varones con una incidencia de 0.3 cada 100.000 habitantes. Se caracteriza por polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gamapatía monoclonal y alteraciones en la piel (skin).¹⁻²

Su patogenia no está bien comprendida; sin embargo se evidenció un incremento del factor de crecimiento derivado del endotelio (VEFG) que promovería la neovascularización y el aumento de la permeabilidad vascular que explicarían algunas de las características del síndrome

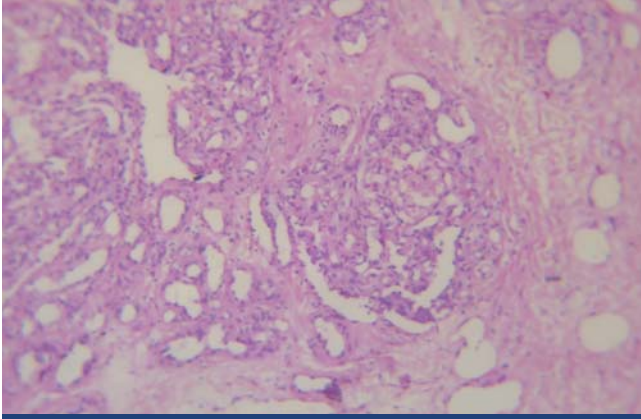


FOTO 3: (H-E 100x) Histopatología de lesión tumoral en tórax: capilares dilatados y proliferación endotelial con morfología glomeruloide.

tales como el daño neural y la presencia de hemangiomas glomerulares. Además se ha comunicado en la literatura el aumento de los niveles séricos de: factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor de crecimiento hepatocítico (HGF), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquina 6 (IL6) y la interleuquina 12 (IL12).³ Se evidenció que tanto la IL1 como IL6 estimulan la producción de VEGF. El VEGF es secretado por las células discráscicas y puede ser utilizado como un marcador de actividad de enfermedad.⁴

Dispenzieri *et al.*, en el año 2003, estableció los criterios diagnósticos para el síndrome de POEMS, los cuales fueron revisados por el mismo autor en el año 2007, debido a la evidencia existente sobre la elevación serológica de VEGF en esta enfermedad.

El diagnóstico se realiza en base a las características clínicas y las anormalidades del laboratorio. Deben estar presente los 2 criterios mandatorios, como la polirradiculoneuropatía mas el desorden de la proliferación de células plasmáticas (gamapatía monoclonal); asociado a un criterio mayor como elevación de VEGF, enfermedad de Castleman o lesiones osteolíticas y un criterio menor como organomegalia, sobrecarga de volumen extravascular, edema de papila, trombocitosis/policitemia, endocrinopatía o como en nuestro caso, afectación cutánea.⁵

Muchas veces el diagnóstico es tardío debido a que se confunde con otros desórdenes neurológicos, más comúnmente con polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica. Además las manifestaciones clínicas aparecen en forma gradual, con solo algunas manifestaciones iniciales, es por esto que el diagnóstico continúa siendo un desafío.

Las lesiones en piel están presentes en un 90% de los pacientes. Las más frecuentes son la hiperpigmentación, hemangiomas glomerulares (HG) (47%) y la hipertricosis (38%). También se encuentran alteraciones vasculares

como acrocianosis (34%), fenómeno de Raynaud (20%), hiperemia o eritema (20%) y puede presentarse con onicopatía como uñas blancas (30%) o cambios esclerodermiformes (26%).⁶ Los hemangiomas glomerulares fueron descritos por primera vez en 1990 como lesiones patognomónicas⁷; sin embargo, existen 4 publicaciones recientes en donde no se logró completar los criterios diagnósticos del síndrome de POEMS en 6 pacientes que presentaban estas lesiones. Una de las teorías de esta falta de asociación es que el tiempo de seguimiento de los pacientes fue breve.⁸ Las lesiones cutáneas pueden aparecer hasta 10 años antes de otros signos o síntomas.⁹

Los tratamientos más exitosos están dirigidos a disminuir el número de células plasmáticas discráscicas. El algoritmo terapéutico divide a los pacientes según el grado de extensión de éstas células en dos grupos: 1) aquellos que no presentan afectación de la médula ósea (determinada por la ausencia de clonalidad en la muestra de cresta iliaca), y 2) aquellos que tienen afectación medular y/o al menos 3 lesiones osteolíticas en las radiografías.¹⁰

En el caso de pacientes con lesión ósea única, sin presencia de clonalidad en la médula, el tratamiento de elección sería la radioterapia. La dosis recomendada es de 40 Gy, que no solo mejora los síntomas sino que puede ser curativo.^{4,10}

Cuando existe compromiso de médula ósea o múltiples lesiones osteolíticas, se recomienda el uso de terapia sistémica. No existen trabajos multicéntricos y randomizados, debido a la baja prevalencia de esta entidad. Solo existen series de casos y comunicaciones anecdóticas como para poder definir cuál es la mejor opción terapéutica. Los corticoides mejoran los síntomas, pero la respuesta tiene una duración limitada.¹⁰ El trasplante de células madres periféricas autólogas (TCMPA) es la primera línea de tratamiento para pacientes menores de 65 años sin afectación de órganos internos (compromiso renal, hipertensión pulmonar, hipotensión, ascitis refractaria o infección activa), mientras que melfalán (140–200 mg/m²) más dexametasona (40mg/día)¹⁻⁴ o lenalidomida (15mg/día)^{1,2} mas dexametasona (40mg/día)¹⁻⁴ es la indicación para pacientes mayores de 65 años o aquellos con afectación orgánica.⁴

Las nuevas terapias que se utilizan para contrarrestar los niveles aumentados de VEGF con anticuerpos monoclonales (bevacizumab) son controvertidas dado que se asocian a una respuesta clínica favorable solo en la mitad de los pacientes. Se desaconseja su uso como primera línea de tratamiento.⁴

Nuestro paciente presentó manifestaciones de polineuropatía, gamapatía monoclonal y lesión osteolítica en cresta iliaca. Al ser tratado en otra institución se desconoce la razón por la cual se decidió realizar tratamiento con agentes sistémicos, sin embargo, también se sabe que el diagnóstico diferencial puede confundirse con otras gamapatías

as monoclonales (mieloma múltiple o gamapatía de significado incierto). La aparición de las manifestaciones cutáneas, como los hemangiomas glomerulares, fueron posteriores al diagnóstico y tratamiento lo que concuerda con la bibliografía debido a que es una enfermedad de curso lento y progresivo. Si bien las guías terapéuticas indican que la radioterapia sería la opción indicada, el paciente presentó mejoría de sus parestesias y disestesias en extremidades inferiores durante la realización del tratamiento, constatadas por el servicio de neurología. Luego del diagnóstico y el tratamiento, al momento de la consulta dermatológica, el paciente presentaba los mismos síntomas iniciales y no se constataron cambios en su banda monoclonal de cadena liviana lambda ni en su lesión osteolítica.

Bibliografía

1. Bardwick P. A., Zvaifler N. J., Gill G. N., Newman D., et al. 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* 1980; 59:311–322.
2. Nasu S., Misawa S., Sekiguchi Y., Shibuya K., et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:476–479.
3. Yamada Y., Sawai S., Misawa S., Kanai K., et al. Multiple angiogenic factors are upregulated in POEMS syndrome. *Ann Hematol* 2013; 92: 245–248.
4. Jian Li, Dao-bin Zhou. New advances in the diagnosis and treatment of POEMS Síndrome. *Br J Haematol* 2013; 161:303–315.
5. Dispenzieri, A. POEMS Syndrome. *Blood review* 2007; 21:285–299.
6. Miest R. Y., Comfere N. I., Dispenzieri A., Lohse C. M. et al. Cutaneous manifestations in patients with POEMS syndrome. *Int J Dermatol*. 2013; Apr 4. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05648.x.
7. Chan J. K., Fletcher C. D., Hicklin G. A., Rosai J., et al. Glomeruloid hemangioma. A distinctive cutaneous lesion of multicentric Castleman's disease associated with POEMS syndrome. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 1036.
8. Woon-Kyong Chung, Deok-Woo Lee, Ji-Hye Yang, Mi-Woo Lee et al. Glomeruloid hemangioma as a very early presenting sign of POEMS syndrome. *J Cutan Pathol* 2009; 36: 1126–1128.
9. Kishimoto S., Takenaka H., Shibagaki R., Noda Y. et al. Glomeruloid hemangioma in POEMS syndrome shows two different immunophenotypic endothelial cells. *J Cutan Pathol* 2000; 27: 87.
10. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management; Annual clinical updates in hematological malignancies: a continuing medical education series. *Am J Hematol* 2012; 87:805–814.



MITOS Y VERDADES sobre cirugía micrográfica de Mohs.

M. Victoria Rodríguez Estoup y Nuria Díaz Villaverde

1. La cirugía micrográfica de Mohs está indicada en tumores de gran tamaño localizados en rostro.

Galimberti G, Ferrario D. Indicaciones de la cirugía micrográfica de Mohs. *Piel* 2012; 27: 98-101.
Nuño González A, Vicente Martín FJ, Pinedo Moraleda F, López Esteban JL. Carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103: 567-578.

MITO: Los tumores candidatos a cirugía micrográfica de Mohs, son aquellos ubicados en rostro que miden 1 cm o más, y los mayores a 2 cm ubicados en tronco y extremidades. En localizaciones de alto riesgo ("zona H" del rostro: nariz, párpados, surco nasogeniano, labios, pabellón auricular y región pre/retroauricular o región posterior del cuero cabelludo), la indicación es válida para cualquier tamaño tumoral. Otras indicaciones incluyen tumores pobremente diferenciados o recurrentes, con invasión perineural o con más de 2 mm de invasión en profundidad.

2. El porcentaje de margen quirúrgico evaluado en la cirugía micrográfica de Mohs, es similar al evaluado por cirugía convencional.

Galimberti G, Ferrario D. Cirugía micrográfica de Mohs. La técnica quirúrgica. *Piel* 2012; 27: 43-49.
Shriner DL, McCoy DK, Goldberg DJ, Wagner Jr RF. Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39: 79-97.

MITO: La cirugía micrográfica de Mohs consiste en la extirpación de la lesión cutánea en capas horizontales. Sobre cada una de ellas se realiza un examen microscópico que permite observar el 100% de los márgenes quirúrgicos, tanto en superficie como en profundidad. Esto permite detectar el sitio exacto en el cual el tumor contacta con el margen quirúrgico. En las técnicas convencionales se realizan cortes verticales y se analiza solo el 1% de la muestra remitida.

3. El melanoma puede tratarse con cirugía micrográfica de Mohs.

Kaspar TA, Wagner Jr RF. Mohs Micrographic surgery for thin stage I malignant melanoma: rationale for a modern management strategy. *Cutis* 1992; 50: 350-351.

VERDAD: La cirugía micrográfica de Mohs tiene aplicación en el tratamiento del melanoma cutáneo con buenos resultados. Resulta la técnica quirúrgica ideal para tratar el lentigo maligno y el melanoma lentigo maligno, ya que poseen márgenes clínicos poco definidos y se ubican con frecuencia en la región facial y cuero cabelludo.