

neurologic complications in thalassemia. *Acta Haematol.* 1991;85:156–9.

S.G. Duque<sup>a,\*</sup>, F.R. Jureschke<sup>b</sup> y R.G. Leal<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurocirugía, HM Hospitales, Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Neurocirugía, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Saragduque83@hotmail.com (S.G. Duque).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.08.010>  
0213-4853/

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

## Diagnóstico de síndrome de POEMS tras neuropatía de larga evolución



### Diagnosis of POEMS syndrome in a patient with long-standing neuropathy

*Sr. Editor:*

El síndrome de POEMS es un trastorno multisistémico poco frecuente, de origen paraneoplásico, que representa un verdadero reto clínico. Su origen radica en una enfermedad clonal de células plasmáticas y se caracteriza porque sus manifestaciones son múltiples y variadas. El acrónimo hace referencia a la asociación de signos y síntomas que con más frecuencia se presentan en los pacientes, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, paraproteína monoclonal y cambios en la piel (*skin changes*)<sup>1</sup>; si bien no siempre todos están presentes ni son necesarios para establecer el diagnóstico. La sobreproducción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), secretado por las células plasmáticas enfermas, se postula como la responsable de la mayoría de los síntomas<sup>2</sup>. Los criterios diagnósticos establecidos son:

- Criterios mayores (2 obligados): polineuropatía (mayormente desmielinizante) y proliferación monoclonal de células plasmáticas.
- Criterios mayores (se necesita al menos uno): enfermedad de Castleman, lesiones óseas escleróticas y elevación del VEGF.
- Criterios menores (se necesita al menos uno): organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia, adenopatías); sobrecarga de volumen extravascular (edemas, edema pleural, ascitis); endocrinopatía (adrenal, tiroidea, pituitaria, pancreática); cambios en la piel (hiperpigmentación, hipertrichosis, acrocianosis, uñas blancas); papiledema y trombocitosis/policitemia.

Presentamos un caso de síndrome de POEMS en una mujer de 71 años remitida a la consulta de Hematología para estudio de poliglobulia tras accidente cerebrovascular isquémico (ictus). La paciente presentaba antecedentes de hipertensión arterial, hepatopatía crónica por virus C sin tratamiento y enfermedad de Paget ósea, y se encontraba en seguimiento en el servicio de Neurología por una

polineuropatía progresiva de perfil mixto, sin respuesta a varias líneas de tratamiento (3 años de evolución). En la analítica destacaban una hemoglobina de 18,6 g/dl y hematocrito del 58%. Resto de series normales. Niveles de EPO no disminuidos y estudio de la mutación v617f del jak2 negativa. El distipaje de trombofilia, adquirida y congénita, fue negativo.

El estudio ampliado detectó la presencia de una paraproteína monoclonal IgA lambda de escasa cuantía en sangre y no detectable en orina. Durante el seguimiento, la paciente acudió al servicio de Urgencias por disnea de mínimos esfuerzos, encontrándose un derrame pleural bilateral con características de trasudado (se descartaron causas cardiacas e infecciosas) (fig. 1A). Se realizó TAC de tórax de alta resolución observándose lesiones óseas de tipo esclerótico en la quinta costilla derecha y en L1 (fig. 1B). Se amplió el estudio con resonancia magnética y TAC total observándose múltiples lesiones osteoescleróticas, hepatoesplenomegalia, y derrame pleural bilateral con una mínima cantidad de líquido libre abdominal (fig. 1C). Ante la sospecha clínica de un síndrome de POEMS se solicitó la determinación de VEGF (> 1.000 pg/ml: valores normales < 128 pg/ml) y una biopsia de la lesión costal (no concluyente). La biopsia de médula ósea no presentó infiltración patológica. Cumpliendo 2 criterios obligatorios, 2 mayores y varios menores, se pudo establecer el diagnóstico de síndrome de POEMS.

Por edad y comorbilidades de la paciente se descartó la realización de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos<sup>2</sup> y se inició tratamiento con melfalan + dexametasona. La paciente experimentó una leve mejoría, disminuyendo el derrame pleural y los edemas en MMII, no precisando nuevos ingresos hospitalarios. Tras 4 ciclos de tratamiento, no habiendo obtenido mejoría en cuanto a la polineuropatía, se decidió añadir al tratamiento bortezomib. Tras 2 ciclos la paraproteína se hizo indetectable y desaparecieron el derrame pleural y los edemas en MMII. Las cifras de hemoglobina y VEGF se normalizaron y no se detectaron nuevas lesiones escleróticas en la resonancia magnética de control. Ocho meses tras la finalización del tratamiento la paciente permanece estable, con leve mejoría de la neuropatía y ha podido iniciar tratamiento para el virus de la hepatitis C (tabla 1).

El síndrome de POEMS es una entidad infrecuente englobada dentro de las discrasias de células plasmáticas. Dada la rareza, variabilidad y complejidad en su forma de presentación, el diagnóstico puede retrasarse en algunas ocasiones



**Figura 1** A) Derrame pleural bilateral más acusado en hemitórax derecho. B) Lesión esclerótica sobre L1. D) Lesión esclerótica en trocánter menor izquierdo. C) Hepatoesplenomegalia y derrame pleural derecho.

**Tabla 1** Datos clínicos y de laboratorio durante la etapa de diagnóstico y tratamiento

Pruebas	Al diagnóstico	Tras 4 ciclos de MD	Tras BMP
Hemoglobina	18 g/dl (12-15)	12,9 g/dl	13,2 g/dl
Hematocrito	58% (36-43)	41,3%	40,8%
Leucocitos	$9,58 \times 10^3 \mu\text{l}$ (3,5-11)	$3,25 \times 10^3 \mu\text{l}$	$3,27 \times 10^3$
Plaquetas	$485 \times 10^3 \mu\text{l}$ (150-450)	$85 \times 10^3 \mu\text{l}$	$102 \times 10^3$
EPO	5,81 mUI/ml (3,7-31,5)		
Inmunofijación en suero	IgA monoclonal (lambda)	IgA monoclonal (lambda)	Sin alteraciones significativas
VEGF	> 1.000 pg/ml (Inf. 128,9)	NA	67,3 pg/ml
Derrame pleural	Derecho 1/3 del hemitórax. Compromiso respiratorio	Mínimo en hemitórax derecho. No compromiso respiratorio	No evidenciables
Edemas en MMII	Bilaterales con fóvea hasta muslos	Bilaterales con fóvea ± tibiales	No evidenciables

una mediana de 13-18 meses<sup>3</sup>. Por ello, la sospecha clínica inicial, basada en una buena anamnesis y exploración física, es fundamental para orientar las pruebas de laboratorio y radiológicas que permitirán finalmente establecer el diagnóstico definitivo.

En nuestro caso, el diagnóstico se realizó 9 meses después de la primera visita a la consulta de Hematología, 3 años después del inicio de los síntomas (neuropatía) y 5 años después de la aparición de lesiones óseas inespecíficas en una gammagrafía (atribuidas a una posible enfermedad de Paget ósea).

El retraso en el diagnóstico puede suponer una disminución en la respuesta posterior a los tratamientos, aumentando las secuelas y complicaciones<sup>4</sup>; por lo que uno de los principales retos en el ámbito de esta enfermedad es minimizar el tiempo hasta este. Es el caso de la neuropatía, que es en muchas ocasiones la primera manifestación de la enfermedad y cuyo grado de irreversibilidad aumenta de forma proporcional a medida que se incrementa el tiempo de evolución de la misma.

Asimismo es importante destacar que existen algunos síntomas, no incluidos en el acrónimo POEMS, que pueden presentarse de forma precoz y que deben conocerse, pues pueden ser la primera señal que apoye la sospecha de la enfermedad: papiledema, aparición de edemas (asociados a aumento de la permeabilidad capilar por VEGF), lesiones escleróticas, trombocitosis/eritrocitosis o ictus (riesgo a 5 años del 13,4%)<sup>5</sup>, entre otros.

En nuestro caso el hallazgo de la paraproteína monoclonal asociado a la presencia de una polineuropatía de patrón mixto nos permitió dirigir el diagnóstico, ampliando las pruebas realizadas hacia la búsqueda de algunos de los criterios diagnósticos (niveles de VEGF, lesiones óseas escleróticas, etc.)

En cuanto al tratamiento, la experiencia es escasa y no hay guías respaldadas por grandes estudios prospectivos. Existen diferentes opciones terapéuticas que suelen mejorar algunas de las manifestaciones clínicas, si bien, la respuesta de la polineuropatía suele ser más lenta<sup>6</sup>. En pacientes < 65 años se propone trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas como primera línea<sup>7</sup>. Mientras que en pacientes > 65 años con comorbilidades asociadas, la recomendación es usar esquemas de quimioterapia similares a los del mieloma múltiple basados en alquilantes (melfalan) y esteroides (dexametasona). Cada vez son más las series de casos en las que se están asociando nuevos fármacos inmunomoduladores como la lenalidomida, y más recientemente inhibidores del proteasoma como el bortezomib, relegado hasta ahora por la neuropatía a la que está asociada como efecto adverso<sup>8</sup>. El descubrimiento del VEGF y su papel en la génesis de la enfermedad ha permitido comprender mejor la fisiopatología de la misma, así como explicar algunas de

sus manifestaciones clínicas. Sin embargo no se ha obtenido el resultado esperado con tratamientos dirigidos que a día de hoy no han podido demostrar eficacia en el tratamiento<sup>6</sup>.

La sospecha clínica es por tanto fundamental de cara a realizar un diagnóstico precoz. Ello permitirá ofrecer a los pacientes un tratamiento específico y adecuado a su situación, evitando posibles complicaciones y disminuyendo las secuelas, sobre todo las neurológicas. Debido a la gran diversidad en la forma de presentación del síndrome, es necesario que los clínicos permanezcan alerta sobre las múltiples manifestaciones de la enfermedad, y lleven a cabo una búsqueda clínica, analítica y radiológica dirigida.

## Bibliografía

1. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrome: Definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003;101:2496.
2. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014;89:214–23.
3. Dispenzieri A, Buadi FK. A review of POEMS syndrome. *Oncology (Williston Park)*. 2013;27:1242–50.
4. Karam C1, Klein CJ, Dispenzieri A, Dyck PJ, Mandrekar J, D'Souza A, et al. Polyneuropathy improvement following autologous stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology*. 2015;84:1981–7.
5. 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.
6. Dispenzieri A. How I treat POEMS syndrome. *Blood*. 2012;119:5650.
7. Zeng K, Yang JR, Li J, Wei Q, Yang YM, Liu T, 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.
8. Warsame R, Kohut IE, Dispenzieri A. Successful use of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone to treat a case of relapsed POEMS. *Eur J Haematol*. 2012;88:549.

C. Plaza<sup>a</sup>, T. Arquero<sup>a</sup>, A. García-Raso<sup>a,b,\*</sup> y P. Llamas<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>b</sup> Laboratorio de Hematología Experimental, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [argarcia@fjd.es](mailto:argarcia@fjd.es) (A. García-Raso).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.08.011>  
0213-4853/

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).