

Notas clínicas

POEMS SYNDROME, A LITTLE-KNOWN POLYGLANDULAR DISORDER: REPORT OF 3 CASES

We report 3 patients with POEMS syndrome that illustrate the multisystemic, chronic and progressive nature of the disease. Time since onset was between 2 and 4 years. The patients complained of fatigue, lethargy, weight loss, followed by progressive weakness and skin changes. At diagnosis, all 3 patients had multiple endocrine compromise (hypothyroidism, adrenocortical insufficiency and hypogonadism).

The literature highlights the frequency of endocrine abnormalities, which are present in two-thirds of patients at presentation. The most common feature is hypogonadism followed by adrenocortical insufficiency and hypothyroidism. Recognition of the components of the syndrome (neuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes) is the first step in managing the disease. Treating the endocrine compromise is essential.

Key words: POEMS syndrome. Osteosclerotic myeloma. Hypogonadism. Polyneuropathy.

Síndrome de POEMS, una entidad poliglandular poco conocida. Descripción de 3 casos

HELARD MANRIQUE HURTADO^a, CECILIA MEDINA SÁNCHEZ^a, WILLIAMS CARRASCAL ASTOLA^a, JOSÉ SOLÍS VILLANUEVA^a Y NATALIA PÉREZ FERRÉ^b

^a*Servicio de Endocrinología. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Ministerio de Salud. Lima. Perú.*

^b*Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.*

Presentamos 3 pacientes con síndrome de POEMS que ilustran la naturaleza multisistémica, crónica y progresiva de la enfermedad. El tiempo de evolución fue de entre 2 y 4 años; el inicio fue un cuadro general de astenia, adinamia, pérdida de peso, al que se añadieron manifestaciones neuromusculares y dérmicas. Al momento del diagnóstico, el deterioro endocrino era poliglandular (insuficiencia tiroidea, adrenal y gonadal). La literatura científica resalta la frecuencia de presentación de este componente, ya que dos tercios de los casos tienen su inicio con alguna enfermedad endocrinológica; el hipogonadismo es la característica más común, seguida por la insuficiencia adrenocortical y el hipotiroidismo. El reconocimiento de la conjunción de los componentes del síndrome (poli-neuropatía, organomegalia, deterioro endocrino, gammapatía monoclonal y cambios dérmicos) es el primer paso en el manejo de la enfermedad, en el que el tratamiento de reemplazo hormonal es imprescindible.

Palabras clave: Síndrome de POEMS. Mieloma osteosclerótico. Hipogonadismo. Poli-neuropatía.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de POEMS es una enfermedad multisistémica que pertenece al grupo de los síndromes inmunoendocrinopáticos de difícil diagnóstico. El término se refiere a la presencia de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios dérmicos. La primera descripción del síndrome fue la de Scheinker¹ en 1938. Años más tarde (1980), Bardwick et al² acuñan el acrónimo con que se lo conoce actualmente y en 2003, Dispenzieri et al³ proponen los criterios para su diagnóstico. La etiología aún no es clara, aunque se cree que el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es el factor patogénico^{4,5}. Describimos los casos de 3 pacientes con este síndrome vistos en un hospital de cuarto nivel de atención de Lima, Perú, que se presentaron en un período de 3 años. En ellos el componente endocrino estuvo presente desde el inicio del cuadro, y afectaba a las funciones tiroidea, adrenal y gonadal, por lo que el servicio de endocrinología dirigió el diagnóstico hacia la insuficiencia poliglandular.

Correspondencia: Dr. H. Manrique Hurtado.
Servicio de Endocrinología. Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
Av. Alfonso Ugarte 848. Lima. Perú.
Correo electrónico: helardmanrique@gmail.com

Manuscrito recibido el 4-8-2006 y aceptado para su publicación el 26-2-2007.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Caso 1

Varón de 32 años con cuadro clínico de 3 años de evolución que se inició con parestesias en las plantas de los pies y disminución progresiva de la fuerza muscular; se agregaron astenia, adinamia y pérdida de 20 kg de peso. En la exploración física destacaba: índice de masa corporal (IMC) = 20; hiperpigmentación de mucosas y piel, engrosamiento dérmico; hipocratismo digital; ascitis, paraparesia, arreflexia e hipocratismo digital. La analítica mostró: hemoglobina, 7,6 g/dl; proteínas, 6,3 g/dl; albúmina, 1,3 g/dl; se comprobó hipotiroidismo primario (tirotropina [TSH], 20 μ U/l [normal, 0,4-4,2]) e insuficiencia adrenal (cortisol basal, 2,2 μ g/dl [normal, 5-15]). Por la electromiografía (EMG) se concluyó: polineuropatía sensitivomotora axonal y desmielinizante; la ecografía abdominal mostró hepatoesplenomegalia con ascitis, y la inmunofijación, banda monoclonal de cadena lambda de IgA. En el aspirado de médula ósea se observó el 8% de células plasmáticas. El paciente falleció súbitamente por insuficiencia respiratoria debido a una neumonía intrahospitalaria, antes de iniciar la quimioterapia. El diagnóstico de hipotiroidismo primario se basó en la clínica y en las concentraciones elevadas de TSH no compatibles con un cuadro secundario, en el que la TSH es inapropiadamente baja⁶. El diagnóstico de insuficiencia adrenal primaria se sustentó en la clínica de hiperpigmentación de mucosas, pérdida ponderal, astenia y concentraciones bajas de cortisol basal. La hiperpigmentación de mucosas no es una de las manifestaciones dérmicas del síndrome de POEMS, en el que más bien es: cutánea, generalizada y acral⁷. La pigmentación mucosa en un paciente con cortisol basal bajo sólo puede darse si la secreción de corticotropina (ACTH) se encuentra indemne (fig. 1).



Fig. 1. Paciente delgado con hipocratismo digital e hiperpigmentación. Radiografía de la calota craneana que muestra lesiones en sacabocados típicas de mieloma múltiple, y la inmunofijación, banda monoclonal de cadena lambda de inmunoglobulina A.

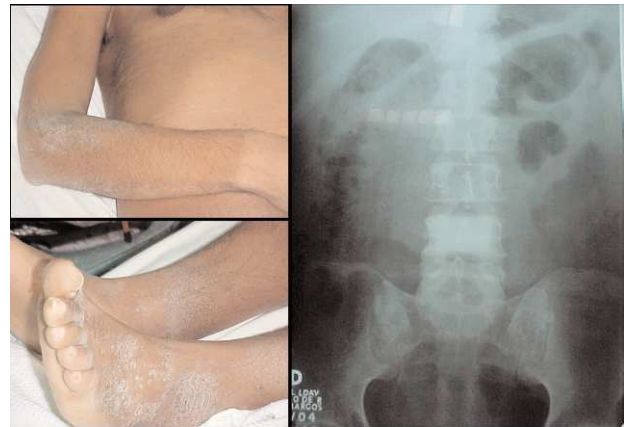


Fig. 2. Se muestra los cambios dérmicos en codos y pies. En la radiografía de columna se observa lesión osteosclerótica de L4.

Caso 2

Varón de 46 años, previamente asintomático. Refería un cuadro de 2 años que se inició con disfunción eréctil; se añadieron pérdida de masa muscular, pigmentación y engrosamiento de piel; dolor lumbar; astenia, adinamia e hipersomnía. A los 9 meses, la hipotonía limitaba su movilidad, había perdido 30 kg de peso y presentaba edema en extremidades inferiores. El examen clínico reveló un paciente delgado (IMC = 19); engrosamiento de piel en codos y pies; hiperpigmentación mucocutánea, hepatoesplenomegalia, fuerza muscular disminuida y arreflexia. La analítica evidenció anemia (hemoglobina, 10,3 g/dl) y trombocitosis (plaquetas, 435.000). El estudio hormonal confirmó hipotiroidismo primario (TSH, 15,73 μ U/l; T4 libre, 0,58 ng/dl), insuficiencia adrenal (cortisol basal, 6,1 μ g/dl y postestimulación con corticotropina, 9,25 μ g/dl) e hipogonadismo (testosterona libre, 4 ng/dl). La EMG evidenció polineuropatía sensitivomotora de predominio motor, axonal y desmielinizante; la biopsia de cuarta vértebra lumbar confirmó mieloma osteosclerótico. Se inició tratamiento con prednisona, levotiroxina, y pulsos de ciclofosfamida y dexametasona por 1 año, para luego iniciar terapia con talidomida. A la fecha, el paciente se encuentra estabilizado, aunque persiste la debilidad en miembros inferiores. Desde el punto de vista endocrinológico recibe levotiroxina 100 μ g/día, prednisona 7,5 mg/día y testosterona en forma intermitente (fig. 2).

Caso 3

Varón de 57 años con historia de 4 años de astenia, adinamia, pérdida ponderal (10 kg), distensión epigástrica, dolor torácico, disnea y lesiones papulares en tórax. La exploración física mostró IMC, 19; pápulas de 0,5 cm, rojo-oscuros sobre hemangioma de tórax anterior; pigmentación de mucosas y pliegues cutáneos; adenomegalias cervicales; derrame pleural izquierdo y hepatomegalia (14 cm). La analítica mostró cortisol



Fig. 3. Paciente con hemangioma y angiomas en tórax anterior, hiperpigmentación y engrosamiento de piel.

basal, 10,38 $\mu\text{g/dl}$, y tras test de hipoglucemia con insulina, el valor de cortisol fue 11,78 $\mu\text{g/dl}$; TSH, 25 $\mu\text{U/l}$; testosterona libre, 0,58 ng/dl (normal, 2,8-8,0); lutropina (LH), 10,1 mU/ml (normal, 1,7-8,6), y folitropina (FSH), 9,0 mU/ml (normal, 1,5-12,4). La EMG confirmó polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante; la biopsia de ganglio linfático, enfermedad de Castleman; y la de piel, angiomas. El paciente recibe prednisona 7,5 mg/día y levotiroxina 100 $\mu\text{g/día}$. Se le ha realizado pleurodesis química con tetraciclina debido al derrame pleural masivo. Actualmente el paciente presenta dolor neuropático intenso en miembros inferiores por lo que recibe tramadol 150 mg/día y gabapentina 1.200 mg/día , con mejoría parcial. Ha recuperado peso y se está evaluando la enfermedad de Castleman para el inicio del tratamiento (fig. 3).

DISCUSIÓN

Se describen 3 casos de síndrome de POEMS, una enfermedad multisistémica crónica con características comunes en la que se han asociado entidades como polineuropatía desmielinizante, gammapatía monoclonal, hipotiroidismo e insuficiencia adrenal primarios, hepatoesplenomegalia y cambios en la piel. Dispenzieri et al³ propusieron la necesidad de dos criterios mayores y por lo menos uno menor para hacer el diagnóstico, facilitando la identificación del cuadro (tabla 1).

En las series, la polineuropatía se presenta en el 100% de los casos, puede ser el síntoma inicial, es sensitivo-motora y ascendente³⁻¹². Suele parecerse a la polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante^{9,13}. En los 3 pacientes se confirmó deterioro polineuropático de características desmielinizante, sensitivo-motor, axonal y ascendente, asociado a gammapatía monoclonal, que se presentó con forma de mieloma múltiple, mieloma osteosclerótico y enfermedad de Castleman multicéntrica^{14,15}. La organomegalia, que presentaron los 3 pacientes, forma parte del síndrome en el 50% de los pacientes, incluye hepatomegalia, esplenomegalia y/o linfadenopatía³. El deterioro endocrino abarca una gama de enfermedades como disfunción adrenal, gonadal, hipofisaria, deterioro paratiroideo e incluso pancreático. Al inicio, el 67% de los pacientes presentan al menos una enfermedad endocrinológica, y un menor porcentaje desarrollará alguna durante la evolución. Dada la alta prevalencia de diabetes e hipotiroidismo en la población normal, estas entidades no deben ser consideradas como criterio menor por sí solas^{3,9}. El hipogonadismo es una característica muy común. En la serie de Dispenzieri, el 71% de los varones tuvo disfunción eréctil³. Los 3 casos presenta-

TABLA 1. Criterios para el diagnóstico de síndrome de POEMS

Criterios mayores	Polineuropatía Gammapatía monoclonal
Criterios menores	Lesiones osteoscleróticas ^a Enfermedad de Castleman ^a Organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia o linfadenopatía) Edema (edema, efusión pleural o ascitis) Endocrinopatía (adrenal, tiroidea ^b , pituitaria, gonadal, paratiroidea, pancreática ^b) Cambios dérmicos (hiperpigmentación, hipertrichosis, plétora, hemangiomas, uñas blancas) Papiledema
Asociaciones conocidas	Hipocratismo digital Pérdida ponderal Trombocitosis Policitemia Hiperhidrosis
Asociaciones posibles	Hipertensión pulmonar Enfermedad pulmonar restrictiva Diátesis trombótica Artralgias Cardiomiopatía (disfunción sistólica) Fiebre Bajas concentraciones de vitamina B ₁₂ Diarrea

^aLas lesiones osteoscleróticas y la enfermedad de Castleman usualmente están presentes.

^bDada la alta prevalencia de diabetes mellitus y anomalías tiroideas, su presencia no es suficiente para considerarlas como criterio menor. Tomado de Dispenzieri A et al³.

dos tenían deterioro endocrinológico al momento del diagnóstico. El curso de la enfermedad en los 3 fue crónico, con un tiempo de evolución entre 2 y 4 años. Pudimos comprobar insuficiencia primaria adrenal y tiroidea en los 3 casos, y en 2, deterioro gonadal. Esta conjunción de deficiencias fue el punto de partida en la búsqueda de una entidad poliglandular que fuera de predominio en el sexo masculino y se asociara a organomegalia y manifestaciones neurológicas, con lo que se llegó al diagnóstico de esta rara entidad.

La insuficiencia poliglandular compromete y agrava la calidad de vida de los pacientes con mieloma osteosclerótico y enfermedad de Castleman multicéntrica, con una supervivencia de alrededor el 60% a los 5 años, a diferencia del mieloma múltiple (2-3 años con tratamiento quimioterápico)¹⁶, por lo que el tratamiento de reemplazo hormonal se hace imprescindible.

Si bien es cierto que, el síndrome puede estar asociado a policitemia, el mieloma múltiple y la enfermedad de Castleman multicéntrica cursan con anemia, tal como la presentaron 2 de los casos¹⁶.

El hipocratismo digital es considerado una manifestación dermatológica y se presenta en la mitad de los casos, y no está asociado a deterioro pulmonar⁷, que es de mal pronóstico y estuvo presente en el primer caso. Las manifestaciones pulmonares observadas en los casos de síndrome de POEMS incluyen hipertensión pulmonar, efusión pleural, neuropatía frénica y tumores pulmonares de células neuroendocrinas¹⁷.

El curso de la enfermedad es crónico y la supervivencia es cuatro veces mayor que en el mieloma múltiple clásico. La supervivencia es de 14 años, como media³. El número de criterios no afecta el curso, pero sí se ha observado asociación entre hipocratismo digital y sobrecarga extravascular con menor supervivencia. Las causas más comunes de muerte son la insuficiencia cardiorrespiratoria, infecciones, insuficiencia renal o inanición progresiva. La etiopatogenia aún no está clara. Se han encontrado concentraciones altas de citocinas: VEGF, interleucina (IL) 6, factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, IL-1 β que explicarían el incremento en la permeabilidad vascular y la angiogénesis^{4,5,18}. El tratamiento incluye radiación, corticoides, fármacos alquilantes, quimioterapia a dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas y agentes con acción anti-TNF y anti-VEGF^{9,19,21}. El uso de talidomida es una de las opciones de tratamiento y en nuestro caso fue elegido como tratamiento en el segundo paciente, al no disponer de melfalán en el país. La talidomida posee propiedades antiangiogénicas, antiproliferativas y acciones anticitocinas²².

El síndrome de POEMS es una entidad rara, de la que se han reportado más de 100 casos en todo el mundo. Se ha descrito principalmente en asiáticos, y es más rara en caucásicos. En Perú, éstos son los primeros 3 casos descritos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scheinker I. Myelom und Nervensystem. Über eine bisher nicht beschriebene mit eigentümlichen Hautveränderungen einhergehende Polyneuritis bei einem plasmazellulären Myelom des Sternums. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde. 1938; 147:247-73.
2. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN. 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;59:311-22.
3. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar VS, Therneau TM, Larson DK, et al. POEMS syndrome: definitions and long term outcome. Blood. 2003;101:2496-506.
4. Soubrier MJ, Sauron C, Souweine B, Larroche C, Wechsler B, Guillevin L, et al. Growth factors and proinflammatory cytokines in the renal involvement of POEMS syndrome. Am J Kidney Dis. 1993;34:633-8.
5. Hasiguchi T, Arimura K, Matsumuro K, Otsuka R, Watanabe O, Jonosono M, et al. Highly concentrated vascular endothelial growth factor in platelets in Crow-Fukase syndrome. Muscle Nerve. 2000;23:1051-6.
6. Braverman Lewis E, Utiger Robert D. Thyroid. A Fundamental and Clinical Text. 9.ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 761.
7. Giménez-Arnau AM. Síndrome POEMS. Manifestaciones cutáneas. Acta Dermatol. 1998;1:13-22.
8. Fernández-Torres JL, Orizaola P, Figols J, Rebollo M. Mieloma osteosclerótico y polineuropatía. Rev Neurol. 1997;25:883-6.
9. Dispenzieri A. Plasma cell disorders: atypical plasma cell syndromes: POEMS syndrome. Hematology. 2005;1:360-7.
10. Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. POEMS syndrome: a study of 25 cases and review of the literature. French Study Group on POEMS syndrome. Am J Med. 1994;97:543-53.
11. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, Nishitani H, Yoshigoro K, Satoyoshi E, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. Neurology. 1984;4:120.
12. Min JH, Hong YH, Lee KW. Electrophysiological features of patients with POEMS syndrome. Clin Neurophysiol. 2005;116: 965-8.
13. Masjuan VJ, Herrero VA, Mera CJ, López JJ. Síndrome POEMS con desmielinización del sistema nervioso central y periférico. Neurología. 2003;18:465-9.
14. Calleja S, Amorín M, Jiménez-Blanco L, González-Delgado M, Mateos V, Lahoz CH. Neuropatía periférica en el síndrome POEMS. Implicancias pronósticas de un diagnóstico precoz. Neurología. 2001;16:114-46.
15. Simmons Z. Paraproteinemia and neuropathy. Curr Opin Neurol. 1999;12:589-95.
16. Sans-Safran J. Hematología Clínica. 3.ª ed. Madrid: Mosby/Doyma Libros; 1994. p. 466.
17. Mokhlesi B, Jain M. Pulmonary manifestations of POEMS syndrome. Case report and literature review. Chest. 1999;115: 1740-2.
18. Hirano T, Akira S, Taga T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. Immunol Today. 1990;11:443-9.
19. Kuwabara S, Hattori T, Shimoe Y, Kamitsukasa I. Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997;63:385-7.
20. Dispenzieri A, Moreno-Aspitia A, Suarez GA, Lacy MQ, Colon-Otero G, Toller A, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. Blood. 2004;104:3400-7.
21. Hideaki M, Fukashi U, Tamotsu K, Masaya O, Kazuto N, Masakuni K. POEMS syndrome demonstrating VEGF decrease by Ticlopidine. Internal Medicine. 2004;43:1082-3.
22. Sinisalo M, Hietaharju A, Sauranen J, Wirta O. Thalidomide in POEMS syndrome: case report. Am J Hematol. 2004;76:66-8.