

## **Síndrome de POEMS, reporte de un caso con doble patrón monoclonal**

Carlos Rafael Méndez Herrera,<sup>1</sup> Damisela Cordoví Rodríguez,<sup>2</sup> Carlos Ricardo Suárez Monteagudo,<sup>1</sup> José Antonio Cabrera Gómez,<sup>1</sup> Janet Seoane Piedra,<sup>1</sup> Yuhaiquel Pérez Pérez,<sup>1</sup> Francisca Zamora Pérez<sup>1</sup>

1 Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN) Cuba  
2 Policlínico Docente Comunitario "Efraín Mayor Amaro"

---

### **Resumen**

El Síndrome de POEMS es un raro trastorno multisistémico de origen paraneoplásico caracterizado por la presencia de una polineuropatía de franco predominio motor asociada a otras manifestaciones como organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y lesiones de la piel. Reportamos el caso de una mujer de 36 años que cumple los criterios diagnósticos de esta entidad, con la particularidad de presentar un doble patrón monoclonal de tipo IgG e IgA demostrado mediante inmunofijación

**Palabras Clave:** Síndrome de POEMS, Síndrome de Crow- Fukase, gammapatía monoclonal, polineuropatía, paraneoplásico, electroforesis de proteínas.

### **Abstract**

POEMS syndrome is an uncommon multisystemic paraneoplastic disorder characterized by the presence of a predominantly motor polyneuropathy associated with other manifestations like organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes. We report a case of a 36 years old female with diagnostic criteria for this disorder, and a particular double monoclonal pattern IgG and IgA type., demonstrated by immunofixation.

**Keywords:** POEMS syndrome, Crow-Fukase syndrome, monoclonal gammopathy, polyneuropathy, paraneoplastic, protein electrophoresis

---

### **Introducción:**

El Síndrome de POEMS o Síndrome de Crow-Fukase es un raro trastorno multisistémico paraneoplásico secundario a una discrasia de células plasmáticas de tipo Mieloma Osteoesclerótico. La manifestación clínica más prominente del síndrome suele ser una polineuropatía predominantemente motora, la cual constituye el principal motivo de consulta de estos pacientes.<sup>1,2</sup>

El acrónimo POEMS hace referencia a algunas de las manifestaciones más frecuentes del síndrome: polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel. Otras múltiples manifestaciones forman parte de este trastorno, entre ellas podemos citar la presencia de niveles elevados de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), hiperproteinorraquia asociado o no a signos de hipertensión endocraneana y papiledema, además de lesiones osteoescleróticas en hueso, enfermedad de Castleman, trombocitosis, policitemia, edemas periféricos y serositis múltiples.<sup>2,3</sup>

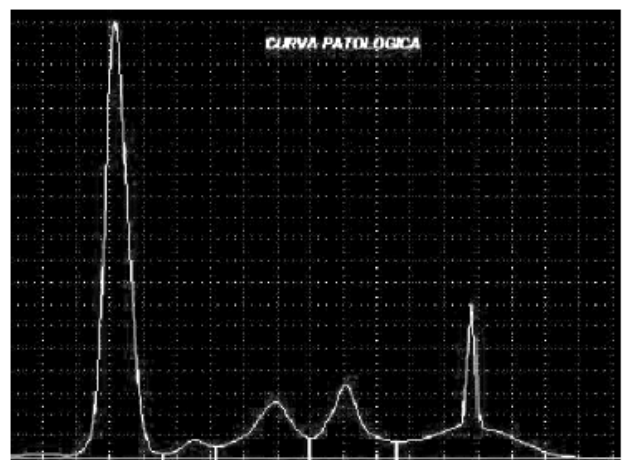
Scheinker en 1938 fue el primero en reportar la asociación entre plasmocitoma y polineuropatía sensorimotora; posteriormente varios autores hicieron referencia a esta asociación, entre ellos Crow quien realizó una pormenorizada descripción de dos pacientes con polineuropatía, mieloma osteoesclerótico y lesiones de la piel.<sup>4-6</sup> Finalmente fueron Bardwick y colaboradores en 1980 quienes propusieron el acrónimo POEMS cuyo término ha quedado acuñado por el uso.<sup>7</sup>

La incidencia de este síndrome es realmente baja, siendo más frecuente en hombres cuya edad promedio de presentación suele ser los 45 años. En países asiáticos como China y Japón se reporta una incidencia superior con respecto a los países caucásicos.<sup>8-10</sup>

La polineuropatía que caracteriza al Síndrome de POEMS precede hasta en dos años a las manifestaciones dependientes del mieloma osteoesclerótico, esto junto al hecho de que tanto clínica como electrodiagnósticamente suele ser muy similar a la CIDP (Polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica), es causa de errores diagnósticos.<sup>2,9</sup> Los primeros síntomas suelen ser sensitivos sobre todo relacionado con fenómenos positivos como sensación de frialdad o pinchazos, posteriormente se instaura una debilidad motora de predominio distal que generalmente compromete primero a los miembros inferiores, con una progresión lenta en el curso de meses, llegando a causar una incapacidad importante e incluso la postración en unos dos años de evolución.<sup>9,11,12</sup>



**Figura 1.** Hemangioma glomeruloide en región epigástrica.



**Figura 2.** Electroforesis de proteínas con elevación ligera de la alfa globulina 2 y patrón de gammapatía monoclonal

La patogénesis de esta enfermedad multisistémica es compleja, aunque se sabe que los pacientes con este trastorno presentan niveles elevados de citoquinas pro-angiogénicas y pro-inflamatorias como la IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 los cuales estimula la producción del VEGF.<sup>9,13,14</sup> Este último está relacionado directamente con muchas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad como es por ejemplo la presencia de edema periférico, serositis, lesiones en la piel en especial los llamados angiomas glomeruloides e incluso la polineuropatía, pues se ha demostrado tanto en humanos como en modelos animales que a nivel de los nervios periféricos ocurre un marcado aumento de la permeabilidad vascular induciendo la producción de edema endoneural, además del paso de sustancias como fragmentos del complemento y trombina procedentes del suero que resultan tóxicas para el nervio periférico.<sup>13,15,16</sup>

La presencia de gammapatía monoclonal es un elemento indispensable para el diagnóstico de esta enfermedad.

La cadena pesada es usualmente IgG o IgA y las cadenas ligeras son del tipo lambda, a diferencia de lo que ocurre en el Mieloma múltiple donde las cadenas ligeras son del tipo kappa.<sup>9,11,17</sup> El caso que nos ocupa tiene la particularidad de tener un doble patrón monoclonal IgG e IgA lambda confirmado mediante inmunofijación por lo que nos pareció de interés su reporte ya que no existe un precedente similar en la literatura revisada.

### Reporte del caso

#### Historia de la enfermedad actual:

Se trata de una paciente femenina de 36 años de edad con antecedentes de epilepsia controlada con tratamiento farmacológico. La enfermedad comenzó en diciembre 2008 al presentar sensación de adormecimiento de los miembros inferiores que posteriormente se acompañó de disminución de la fuerza muscular de igual localización con la instauración de pies péndulos bilaterales. Esta debilidad fue progresando paulatinamente, comprometiendo la marcha hasta llegar a la silla de ruedas. En noviembre 2009 presentó manifestaciones similares en ambas miembros superiores con compromiso de las habilidades manipulativas y la presencia de atrofia importante de la musculatura intrínseca de ambas manos.

#### Examen físico:

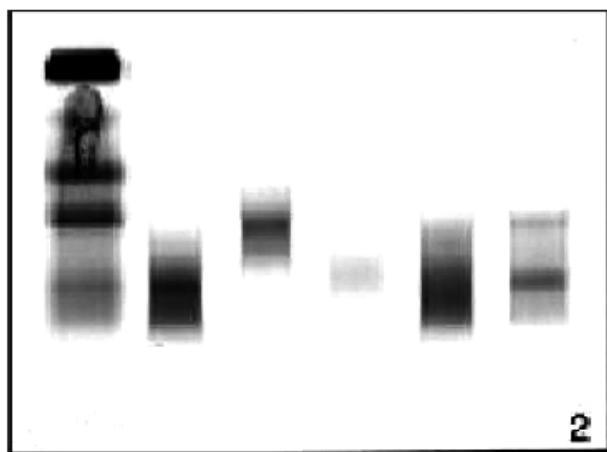
El examen físico general revela signos vitales dentro de límites normales, tensión arterial de 120/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 72 latidos por minutos, pulsos periféricos presentes, simétricos y sincrónicos y frecuencia respiratoria de 18 respiraciones por minutos, en piel se aprecian lesiones redondeadas de color rojo vino de tipo angiomasas que hacen relieve (Figura 1) y además se constatan edemas blandos de ambos miembros inferiores.

Al examen neurológico las funciones psíquicas superiores fueron normales, no alteraciones meníngeas, cerebelosas ni de pares craneales, tampoco se apreciaron movimientos involuntarios. Los movimientos voluntarios activos y la fuerza muscular se encontraron muy disminuidos a nivel distal de las extremidades, 1/5 según la Medical Research Council (MRC), así también se constató la presencia de hipotonía severa de igual distribución, y arreflexia osteotendinosa generalizada. Al explorar la sensibilidad se halló compromiso de todas las modalidades de la sensibilidad con una distribución en guantes y calcetines.

En ambas manos se apreció una importante atrofia de la musculatura de la región tenar, hipotenar e interóseos.

#### Exámenes complementarios:

Los estudios hemoquímicos y hemocitométricos realizados fueron normales, excepto por la presencia de hormonas tiroideas T3 y T4 disminuidas con TSH elevada con valores de 1.34 nmol/l, 66 nmol/L y 5.82 UI/L respectivamente, además de dosificación en suero de ácido fólico (2.47 pg/ml) y vitamina B12 (182 ng/ml) disminuidos.



**Figura 3.** Inmunofijación en la que se evidencia una doble repuesta gamma monoclonal con cadenas pesadas IgG e IgA y cadenas ligeras Lambda.



**Figura 4.** Resonancia Magnética Nuclear de columna dorsal en vista sagital y ponderada en T1 en la que se aprecia una lesión hipointensa en la porción anterior del cuerpo vertebral de D7 con bordes irregulares.

Se realizó estudio de conducción nerviosa motora y sensitiva con electrodos de superficie explorándose los nervios medianos, peroneos profundos y surales en los que se encontró ausencia total de respuesta, lo cual corresponde a un trastorno neuropático mixto con compromiso axonal y mielínico severo.

El análisis citoquímico del líquido cefalorraquídeo mostró un líquido de aspecto turbio, opalescente con pH 9 y una marcada hiperproteinorraquia: 500 mg/dl. La electroforesis sérica de proteínas evidenció una ligera elevación de la alfa globulina 2 y componente monoclonal en la banda gamma (Figura 2) y mediante inmunofijación se demostró una doble respuesta gamma monoclonal con cadenas pesadas IgG e IgA y cadenas ligeras lambda (Figura 3).

Se realizó un rastreo óseo encontrándose a nivel de la columna dorsal una disminución de la densidad del cuerpo de la 7ma vértebra dorsal (D7), lo cual se corroboró en estudio de Resonancia Magnética Nuclear donde se apreció una hipointensidad de señal en todas las secuencias de igual localización (Figura 4). Por este motivo se realizó una gammagrafía ósea que mostró captación intensa del

radiofármaco a nivel de D7 y de ambas rótulas.

#### Discusión:

La forma más típica de presentación del síndrome de POEMS es la polineuropatía de predominio motor como en el caso que nos ocupa.8,9,11,12 Nuestra paciente, además del trastorno polineuropático, cumple con otros criterios para el diagnóstico de esta entidad según lo planteado por Dispenzieri y cols.3,8,9 Cumple con tres de los criterios mayores necesarios para el diagnóstico que son lesiones óseas, polineuropatía y gammapatía monoclonal, aunque con la particularidad de presentar una doble respuesta monoclonal lo cual no ha sido reportado con anterioridad en la literatura revisada. Entre los criterios menores presenta edema en miembros inferiores, angiomas glomeruloides, hipotiroidismo, pérdida de peso y niveles bajos de ácido fólico y vitamina B12.

Las lesiones óseas de nuestra paciente son de tipo osteolíticas lo cual ha sido descrito previamente,18 aunque lo más frecuente es que se trate de lesiones osteoescleróticas o de tipo mixtas e incluso puede no encontrarse lesiones visibles a nivel óseo.9,10

Los cambios reportados a nivel de la piel en este síndrome son múltiples e incluyen hiperpigmentación, engrosamiento de la piel, cambios esclerodérmicos e hipertricosis, además de edemas periféricos y angiomas glomeruloides como los descritos en nuestro caso.10,19

Estas alteraciones de la piel responden a la elevación del factor de crecimiento del endotelio vascular que origina por una parte aumento de la permeabilidad vascular y extravasación del líquido al espacio intersticial y por otro lado hiperplasia del propio endotelio produciendo tortuosidad de los vasos de la piel y dando el aspecto, de glomérulos, desde el punto de vista histopatológico.14,15

La organomegalia se presenta hasta en el 50 por ciento de los casos, en nuestra paciente no se encontró, pero la ausencia de la misma no excluye el diagnóstico. Lo más frecuente es la hepatomegalia y la adenomegalia. La presencia de hiperplasia linfonodular debe hacer sospechar la posibilidad de una enfermedad de Castleman.9,11

Las alteraciones endocrinas presentes en este síndrome generalmente están relacionadas con disfunción del eje hipotálamo-hipofisario cuyas manifestaciones más frecuentes son: Hiperprolactinemia, amenorrea, acromegalia, diabetes, insuficiencia suprarrenal e hipotiroidismo. 20 A nuestra paciente se le realizó diagnóstico de hipotiroidismo, cuya endocrinopatía es muy frecuente en asociación con este síndrome,20,21 aunque dada su alta prevalencia en la población general no se considera suficiente como único criterio menor.3

El Síndrome de POEMS tiene generalmente un curso crónico con una supervivencia superior a los 10 años. El pronóstico depende de la intensidad de las manifestaciones sistémicas y del momento evolutivo en que se realice el diagnóstico.9 No existen en estos momentos ensayos clínicos controlados y randomizados en pacientes con Síndrome de POEMS pero según la opinión de expertos existen terapias que parecen ser beneficiosas entre ellas se cita la radioterapia en caso de lesiones osteoescleróticas simples o múltiples limitadas a un área pequeña, así como tratamiento sistémico con corticoesteroides y quimioterápicos del tipo del Melfalán con muy buena respuesta en un porcentaje elevado de casos,22,23 además se reportan resultados alentadores con el empleo de trasplante autólogo de células madre.22,24 En contraste con la CIDP la inmunoglobulina endovenosa y la plasmáferesis no producen beneficio clínico.9

Este síndrome es poco frecuente, pero no debemos dejar de sospecharlo ante todo paciente con cuadro de polineuropatía de franco predominio motor de evolución crónica. En esta situación se impone la búsqueda de gammapatía monoclonal mediante la electroforesis de proteínas con inmunofijación, así como la realización de un rastreo óseo para detectar posibles lesiones osteoescleróticas.

#### Bibliografía:

1. Hsu HL, Liu KL. Osteosclerotic myeloma with POEMS syndrome. QJM 2010 Jan 3.
2. Goranova-Marinova VS, Chernev KG, Goranov SE. Poems syndrome--a rare variant of plasma cell dyscrasia. Case report and review of literature. Folia Med (Plovdiv) 2009 Apr; 51(2):5-11.
3. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. Blood 2003 Apr 1; 101(7):2496-506.
4. CROW RS. Peripheral neuritis in myelomatosis. Br Med J 1956 Oct 6; 2(4996):802-4.
5. Morley JB, Schwieger AC. The relation between chronic polyneuropathy and osteosclerotic myeloma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1967 Oct; 30(5):432-42.
6. Mayo CM, Daniels A, Barron KD. Polyneuropathy in the osteosclerotic form of multiple myeloma. Trans Am Neurol Assoc 1968; 93:240-2.
7. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, Resnick DL. 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 (Baltimore) 1980 Jul; 59(4):311-22.
8. Dispenzieri A. POEMS Syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005; 360-7.
9. Dispenzieri A. POEMS syndrome. Blood Rev 2007 Nov; 21(6):285-99.
10. Molina Martin LA, Mustelier BR, Lestayo OF, Molina Martin JC, Hernandez SY. [POEMS syndrome without myeloma, a case report and review of the literature]. Rev Neurol 2004 Apr 1; 38(7):694-7.
11. Silberman J, Lonial S. Review of peripheral neuropathy in plasma cell disorders. Hematol Oncol 2008 Jun;26(2):55-65.
12. Ashawesh K, Prasad MY, Murthy N, Fiad TM. Polyneuropathy in POEMS syndrome. Eur J Haematol 2008 Nov; 81(5):403.
13. Nobile-Orazio E, Terenghi F, Giannotta C, Gallia F, Nozza A. Serum VEGF levels in POEMS syndrome and in immune-mediated neuropathies. Neurology 2009 Mar 17; 72(11):1024-6.
14. Gutgemann I, Stevens K, Loftus D, Schmidt-Wolf IG, George TI. VEGF and osteosclerosis in POEMS syndrome. Ann Hematol 2008 Mar;87(3):243-5.
15. Dyck PJ, Engelstad J, Dispenzieri A. Vascular endothelial growth factor and POEMS. Neurology 2006 Jan 10; 66(1):10-2.
16. Scarlato M, Previtali SC, Carpo M, Pareyson D, Briani C, Del BR, et al. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. Brain 2005 Aug; 128(Pt 8):1911-20.
17. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. Clin Chem 2009 Aug; 55(8):1517-22.
18. Chandia M, Salomone C, Bertin P, Gonzalez S. [POEMS syndrome with an isolated lytic lesion and glomeruloid hemangiomas: report of one case]. Rev Med Chil 2009 May; 137(5):680-4.
19. Phillips JA, Dixon JE, Richardson JB, Fabre VC, Callen JP. Glomeruloid hemangioma leading to a diagnosis of POEMS syndrome. J Am Acad Dermatol 2006 Jul; 55(1):149-52.
20. Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A, Basu A, Montori VM, Brennan MD. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience. Mayo Clin Proc 2007 Jul; 82(7):836-42.
21. Dun XY, Zhou F, Xi H, Yuan ZG, Hou J. Thyroid function and its clinical significance in POEMS syndrome. Leuk Lymphoma 2009 Dec;50(12):2013-6. Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S.
22. a S. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2008; (4):CD006828.
23. Dispenzieri A, Gertz MA. Treatment options for POEMS syndrome. Expert Opin Pharmacother 2005 Jun;6(6):945-53.
24. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Suzuki Y, Kikkawa Y, Sawai S, et al. Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. Neurology 2008 Nov 18; 71(21):1691-5.