

Síndrome de POEMS con lesión lítica aislada y hemangiomas glomeruloides. Caso clínico

Mauricio Chandía^{1a}, Claudia Salomone², Pablo Bertín¹, Sergio González³.

POEMS syndrome with an isolated lytic lesion and glomeruloid hemangiomas. Report of one case

POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrine abnormality, M-protein, plasma cell dyscrasia, and skin lesions) is a rare atypical plasma cell dyscrasia with characteristic paraneoplastic manifestations. Glomeruloid hemangioma is a typical skin change pathogenetically related with elevated levels of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). We report a 69 year-old woman that presented cachexia associated with diabetes, hypothyroidism and severe sensitive motor polyneuropathy. Her skin changes included hyperpigmentation, acrocyanosis and glomeruloid hemangiomas. The subsequent study revealed a monoclonal gammopathy, lambda type; a unique lytic vertebral lesion and a clonal plasma cell proliferation. Treatment with prednisone 0.5 mg/kg and melphalan 0.25 mg/kg in cycles of 4 days every 4 weeks was started, but the patient was lost from follow up (Rev Méd Chile 2009; 137: 680-4).

(Key words: Paraproteinemias; Plasma cells; POEMS syndrome)

Recibido el 5 de agosto, 2008. Aceptado el 22 de enero, 2009.

Departamentos de ¹Hematología-Oncología, ²Dermatología y de ³Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^aResidente de Hematología

El síndrome de POEMS es un síndrome paraneoplásico poco frecuente secundario a una discrasia de células plasmáticas. La primera descripción data de 1938, cuando Scheinker en una autopsia describe a un hombre de 38 años con un plasmocitoma solitario y una polineuropatía sensitivo-motora¹. En 1980, Bardswick describió 2 pacientes y acuñó el término POEMS para referirse a las principales características clínicas de la

enfermedad (*Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy and skin changes*)². Durante las décadas 1980-89 y 1990-99 se publicaron series en Japón y Francia que establecieron los criterios para definir mejor esta entidad^{3,4}. En Chile hay 3 casos publicados que se han presentado con polineuropatía sensitivo motora progresiva asociado a diversas endocrinopatías y 2 de ellos con sobrevida de pocos meses. Las alteraciones cutáneas incluyeron hipertricosis y cambios escleróticos, no habiéndose documentado hemangiomas glomeruloides hasta ahora⁵⁻⁷.

Se presenta un caso de POEMS con hemangiomas glomeruloides y lesión osteolítica.

Correspondencia a: Dr. Mauricio Chandía. Departamento de Hematología-Oncología UC. Lira 85 4º piso. Santiago. Teléfono: 02-3543092. Fax: 02-6332544. E mail: mchcabas@gmail.com

CASO CLÍNICO

Mujer de 69 años, previamente sana, que ingresó para estudio de un cuadro de 1 año de evolución de baja de peso de 15 kg, debilidad muscular de extremidades inferiores, dolor con la marcha y posteriormente disminución de la fuerza para caminar y permanecer en bipedestación. Seis meses antes de su hospitalización se le diagnosticó diabetes mellitus tipo 2, iniciándose hipoglucemiantes orales y más tarde insulino terapia. Tres meses antes de su ingreso se diagnosticó hipotiroidismo e inició levotiroxina, con leve mejoría sintomática. Paralelamente progresó la sintomatología de extremidades inferiores, llevándola a la postración. En la piel se desarrolló hiperpigmentación generalizada y de las líneas de las manos y pápulas color rojo cereza en tronco y porción proximal de extremidades.

En el examen físico de ingreso se observó una acentuada desnutrición, acrocianosis espontánea de manos y los cambios cutáneos ya descritos, sin poliadenopatías ni organomegalias. Al examen neurológico con funciones superiores conservadas, severa paresia de predominio distal de extremida-

des superiores e inferiores, acentuada disminución del trofismo muscular y arreflexia generalizada, sin reflejos patológicos.

Sus exámenes mostraron un hemograma y perfil bioquímico normales y un estudio de autoinmunidad negativo (antiproteinasa 3 y MPO, ANA y ENA). La radiografía de columna dorsal evidenció una lesión osteolítica en T7, cuya biopsia fue negativa para neoplasia (Figura 1).

La citometría de flujo de la lesión lítica mostró un patrón de gammapatía monoclonal de significado incierto. El 0,2% de las células plasmáticas tuvieron CD38 positivo intenso, de las cuales 90% mostraron evidencias de clonalidad con coexpresión intensa de CD56 y restricción de cadena liviana lambda, en ausencia de expresión de CD20 y CD19. La electroforesis de proteínas en sangre mostró un componente M de 0,4 g/dl. El mielograma no mostró plasmocitosis. La electromiografía describió una polineuropatía axonal subaguda sensitivo motora. En el estudio endocrinológico se descartó insuficiencia suprarrenal y tiroiditis crónica autoinmune. La biopsia de una pápula eritematosa cutánea demostró múltiples telangiectasias dérmicas agrupadas con agregados de capilares

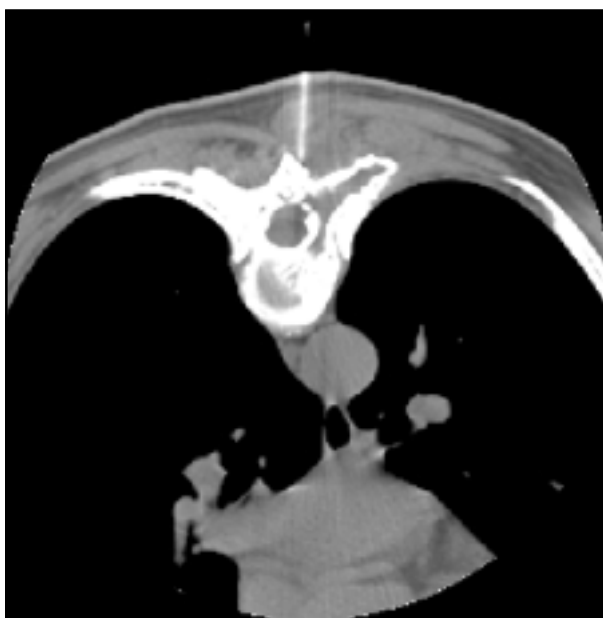


Figura 1. Biopsia transpedicular izquierda de lesión lítica de cuerpo de T7.

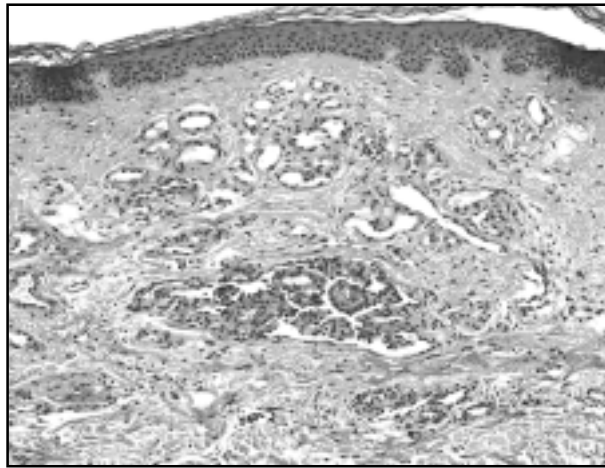


Figura 2. Microfotografía de la biopsia de piel que muestra hemangioma superficial con dilatación y proliferación capilar intraluminal con aspecto glomeruloide. HE, 100x.

intraluminales, compatible con hemangioma capilar superficial con componente gomeruloide (Figura 2).

La paciente inició tratamiento con melfalán y prednisona en ciclos de cuatro días cada cuatro semanas, presentando hiperglicemias controladas con insulina. Luego del alta no vuelve a control, desconociéndose su evolución clínica posterior.

DISCUSIÓN

Otras características clínicas del POEMS además de las señaladas en el acrónimo, corresponden a una combinación de edema de papila, sobrecarga de volumen extravascular, trombocitosis, policitemia, síndrome de hipercoagulabilidad y enfermedad de Castleman⁸.

Las endocrinopatías más frecuentes son en orden decreciente, hipogonadismo, alteraciones tiroideas, anormalidades del metabolismo glucídico e insuficiencia suprarrenal, pudiendo presentarse aisladas o en combinación⁸.

La paraproteína se produce en niveles generalmente menores de 3 g/dl y corresponde en 95% a cadenas lambda generalmente IgA o IgG. La proliferación clonal de células plasmáticas se presenta como un plasmocitoma esclerótico o como infiltración medular, generalmente menor de 5%⁸.

Las lesiones óseas aparecen en las radiografías en 97%. Las lesiones escleróticas están presentes en 47%, la presentación lítica y esclerótica en 51% y las lesiones líticas puras, como en este caso, sólo en 2% de los pacientes (Figura 1). Las características ya descritas y la mayor supervivencia global diferencian al POEMS del mieloma múltiple^{8,9}.

Las lesiones cutáneas asociadas al POEMS más comunes son la hiperpigmentación difusa, cambios esclerodermiformes, hipertrichosis, uñas de Terry, acropaquia, hiperhidrosis, fenómeno de Raynaud y angiomas⁸.

Los hemangiomas glomeruloides fueron descritos por primera vez en 1990 por Chan y cols¹⁰. Desde entonces se consideran marcadores cutáneos específicos del POEMS, si bien recientemente se han reportado casos excepcionales de pacientes con estas lesiones que no padecen del síndrome¹¹⁻¹⁴.

La mayoría de los angiomas de los pacientes con síndrome POEMS son compatibles histológicamente con angiomas en fresa convencionales, con capilares dilatados revestidos por células endoteliales. Sólo unos pocos casos muestran rasgos de hemangiomas glomeruloides, con vasos dérmicos dilatados rellenos de agregados de pequeños capilares simulando un glomérulo renal (Figura 2). Algunos pacientes tienen tanto hemangiomas en fresa como glomeruloides, y algunos de los primeros pueden presentar formación focal

de glomérulos, lo que sugiere que estas dos lesiones pueden representar estadios distintos del mismo proceso¹⁵.

Es posible que el depósito de inmunoglobulinas en el citoplasma de las células endoteliales estimule la proliferación de estas células en un patrón glomerular, por lo que los hemangiomas glomeruloides se consideran una lesión reactiva más que neoplásica. Se han demostrado además niveles elevados del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) y de su receptor, lo que también explicaría su patogenia¹⁶. Es posible que los niveles elevados del VEGF también expliquen la organomegalia, los derrames, el edema periférico y los cambios mesangioproliferativos en la biopsia renal. La detección de niveles elevados del VEGF tiene utilidad diagnóstica¹⁶.

En la génesis de la polineuropatía también están implicados los niveles de VEGF aumentados, los cuales disminuyen cuando se inicia el tratamiento. El VEGF activa la cascada de la coagulación, aumenta la permeabilidad microvascular y estimula la hipertrofia y proliferación de células endoteliales con microangiopatía secundaria, lo que favorece el daño de nervios periféricos¹⁷.

Se han descrito niveles elevados de IL-1 β , TNF α e IL-6 comparado con pacientes con mieloma. Los niveles de IL-6 disminuyen luego del tratamiento¹⁸.

En pacientes con plasmocitoma esclerótico dominante o con varias lesiones contiguas, la radioterapia a dosis de 40-50 Gy sería de primera elección. Luego de este tratamiento los síntomas sistémicos desaparecen dentro de un mes, pudiendo tardarse en mejorar la neuropatía hasta 6 meses¹⁹.

La terapia sistémica debe considerarse en pacientes con lesiones escleróticas difusas, ausencia de lesiones óseas, o falta de estabilización de la enfermedad 3 a 6 meses después de completar la radioterapia. No hay estudios aleatorizados que comparen terapia y las recomendaciones son principalmente empíricas.

El uso de melfalán y de prednisona produce alivio en 44% de los pacientes en la serie de la Clínica Mayo¹⁹. Se recomienda empíricamente una duración del tratamiento no menor de 12 a 24

meses. La quimioterapia del tipo VAD (vincristina, doxorubicina y dexametasona) y CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) producen alivio en 27%, pero muchos la evitan debido a su neurotoxicidad¹⁹. Con los corticoides se ha descrito alivio sintomático en 15% de los pacientes. El uso de plasmaféresis o de inmunoglobulinas no ha tenido efectos beneficiosos usados en forma aislada, pero sí como complemento al uso de ciclosporina y azatioprina.

El trasplante de médula ósea autólogo luego de melfalán en altas dosis, puede ser una alternativa en pacientes menores de 60 a 65 años en buena condición general. En una serie de la Clínica Mayo de 16 pacientes trasplantados, todos los cuales recibieron al menos tres líneas de tratamiento previas, se logró la mejoría o estabilización de la neuropatía en 14 de ellos. Durante el periodo peritrasplante 5 pacientes experimentaron episodios que requirieron intubación, incluso uno durante la cosecha de células madre, y otro grupo requirió ventilación no invasiva. A pesar de ello, sólo hubo una muerte relacionada al trasplante. La toxicidad se atribuyó a la alta frecuencia de alteraciones en los exámenes de función pulmonar previo al condicionamiento²⁰.

El bevacizumab se ha usado asociado a ciclofosfamida y corticoides desde 1998, con alivio sintomático y de la polineuropatía en casos aislados de pacientes refractarios a varias líneas de tratamiento. Sin embargo, ha habido reportes en los cuales los pacientes presentan exacerbación de la hipertensión pulmonar asociada a falla multiorgánica, atribuidos a disminución abrupta del lecho vascular en pacientes con hipertensión pulmonar crónica^{21,22}.

El uso de drogas inmunomoduladoras para el tratamiento del POEMS se fundamenta en su efecto tóxico contra las células plasmáticas, así como la reducción de la producción de citoquinas inflamatorias y antiangiogénicas²³. La talidomida ha tenido resultados deficientes dado el agravamiento de la polineuropatía. Al respecto, hay casos de tratamiento con lenalidomida en pacientes con severa polineuropatía, observándose respuestas clínicas desde el tercer ciclo y con baja toxicidad²³. No obstante, su alto costo limita su uso.

REFERENCIAS

1. SCHEINKER Y. Myelom und Nerveensystem: Über eine bisher nicht beschriebene mit eigentümlichen Hautveränderungen einhergehende Polyneuritis bei einem plasmazellulären Myelom des Sternums. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1938; 147: 247.
2. BARDWICK PA, ZVAIFLER NJ, GILL GN, NEWMAN D, GREENWAY DL, 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* 1980; 59: 311-22.
3. NAKANISHI T, SOBUE I, TOYOKURA Y. The Crow Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984; 34: 712-20.
4. SOUBRIER MJ, DUBOST JJ, SAUVEZIE BJ. Poems syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on Poems Syndrome. *IS J Med* 1994; 97: 543-53.
5. VIVEROS L, VALENZUELA MA, ROJAS D, CASTILLO J. Síndrome de Poems. Caso Clínico. *Rev Méd Chile* 1995; 122: 546-9.
6. GALLEGUILLOS V, RODRÍGUEZ MI, BRONFMAN L, NIKLITSHECK E, SILVA M. Síndrome de Poems: revisión a propósito de un caso. *Rev Méd Chile* 1991; 118: 789-92.
7. HORTA P, QUEVEDO I. Síndrome de Poems: Caso clínico. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 485-8.
8. DISPENZIERI A. POEMS syndrome. Review. *Blood Reviews* 2007; 21: 285-99.
9. KYLE R, RAJKUMAR V. POEMS Syndrome. www.uptodate.com v 16.1.
10. CHAN JK, FLETCHER CD, HICKLIN GA, ROSAI J. Glomeruloid hemangioma. A distinctive cutaneous lesion of multicentric Castleman's disease associated with POEMS syndrome. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 1036-46.
11. RONGIOLETTI F, GAMBINI C, LERZA R. Glomeruloid hemangioma. A cutaneous marker of POEMS syndrome. *Am J Dermatopatol* 1994; 16: 175-8.
12. YURI T, YAMAZAKI F, TAKASU K, SHIKATA N, TSUBURA A. Glomeruloid hemangioma is a specific marker of POEMS syndrome. *Pathol Int* 2008; 58: 390-5.
13. FORMAN SB, TYLER WB, FERRINGER TC, ELSTON DM. Glomeruloid hemangiomas without POEMS syndrome: series of three cases. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 956-7.
14. VÉLEZ D, DELGADO-JIMÉNEZ Y, FRAGA J. Solitary glomeruloid haemangioma without POEMS syndrome. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 449-52.
15. PHILLIPS JA, DIXON JE, RICHARDSON JB, FABRE VC, CALLEN JP. Glomeruloid hemangioma leading to a diagnosis of POEMS syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 149-52.
16. YAMAMOTO T, YOKOZEKI H. Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, Flt-1, in glomeruloid haemangioma associated with Crow-Fukase syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2007; 21: 417-9.
17. SCARLATO M, PREVITALI SC, CAMPO M, PAREYSON D, BRIANI C. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. *Brain* 2005; 128: 1911-20.
18. GHERARDI PK, BALAC L, MALAPERT D, ZUBER M, VIARD JP. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonist in POEMS syndrome. *Blood* 1996; 87: 1458-65.
19. DISPENZIERI A, KYLE RA, LACY MQ, RAJKUMAR SV, THERNEAU TM, LARSON DR ET AL. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003; 101: 2496-506.
20. DISPENZIERI A, MORENO-ASPITIA A, SUÁREZ GA, LACY MQ, COLON-OTERO G, TEFFERI 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. SAMARAS P, BAUER S, STENNER-LIEWEN F, STEINER R, ZWEIFEL M, RENNEN C ET AL. Treatment of POEMS syndrome with bevacizumab. *Haematologica* 2007; 92: 1438-9.
22. STRAUME O, BERGHEIM J, ERNST P. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood* 2006; 107: 4972-3.
23. DISPENZIERI A. Lenalidomide therapy in a patient with POEMS syndrome. *Blood* 2007; 110: 1075-6.