

Síndrome de POEMS: caso en paciente de comunidad indígena colombiana

POEMS syndrome: case in a patient from a colombian indigenous community

Autora

- ❖ Luisa Fernanda Amaya Zuleta. Médico General de la Fundación Universitaria San Martín.
Correo electrónico: luisa1amayaz@gmail.com

Resumen

El POEMS (Polirradiculoneuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, trastorno de proliferación clonal de células plasmáticas-M- y cambios cutáneos-S-) es un síndrome paraneoplásico generado por una alteración a nivel de las células plasmáticas (neoplasia de células plasmáticas) subyacente. El diagnóstico es retrasado en la mayoría de los casos, debido a que es un síndrome raro, por la existencia de síntomas variados y por la presencia de otros trastornos hematológicos y neurológicos con alteraciones similares. Los principales criterios diagnósticos son: polineuropatía, desorden proliferativo monoclonal de las células plasmáticas, enfermedad de Castleman, lesiones escleróticas óseas, aumento de los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) sérico. El tratamiento se dirige al manejo de la discrasia de células plasmáticas, siendo el *gold estándar* la quimioterapia a dosis altas, más el trasplante de células madre. A continuación, se presenta el caso de una paciente de 39 años de comunidad indígena y nacionalidad colombiana, con antecedente patológico de úlceras crónicas en miembros inferiores, con alta sospecha de síndrome de POEMS.

Palabras clave: Síndrome de POEMS, polineuropatía, organomegalia, paciente comunidad indígena, diagnóstico y tratamiento.

Abstract

POEMS (Polyradiculoneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, clonal proliferation disorder of plasma cells-M- and skin changes-S-) is a paraneoplastic syndrome generated by an alteration at the level of the underlying plasma cells (plasma cell neoplasia). Diagnosis is delayed in most cases, due to the fact that it is a rare syndrome, due to the existence of varied symptoms and the presence of other hematological and neurological disorders with similar alterations. The main diagnostic criteria are: polyneuropathy, monoclonal plasma cell proliferative disorder, Castleman's disease, sclerotic bone lesions, increased levels of serum vascular

endothelial growth factor (VEGF). Treatment is directed at the management of plasma cell dyscrasia, with high-dose chemotherapy being the gold standard, plus stem cell transplantation. Next, the case of a 39 year old patient from an indigenous community and Colombian nationality is presented, with a pathological history of chronic ulcers in the lower limbs, with a high suspicion of POEMS syndrome.

Keywords: *POEMS syndrome, polyneuropathy, organomegaly, indigenous community patient, diagnosis and treatment.*

Introducción

POEMS es un síndrome paraneoplásico caracterizado por la presencia de una discrasia de células plasmáticas subyacente que genera una afectación multiorgánica. El acrónimo POEMS describe varias de las características del síndrome: Poliradiculoneuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, (Monoclonal plasma Cell Disorder) Desorden de células plasmáticas y (Skin) Cambios en la Piel. Conviene precisar que no todas las características definidas en el acrónimo son requeridas para realizar el diagnóstico. Existen otras importantes características del síndrome que no se encuentran incluidas en el acrónimo las cuales son: Papiledema, sobrecarga de volumen (edemas), lesiones óseas escleróticas, trombocitosis /eritrocitosis, aumento de los niveles séricos de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), predisposición a trombosis, funciones anormales a nivel pulmonar y enfermedad de Castleman en un 15% de los pacientes (variante del síndrome de POEMS), caracterizado por la hiperplasia de los ganglios linfáticos. A nivel fisiopatológico hay sobreproducción crónica de citoquinas proinflamatorias (Interleucina 1 B, TNF alfa, Interleucina 6) y otras como el VEGF (1,2).

En el año 2019 se realizó una actualización de este síndrome el cual es poco frecuente. Su diagnóstico se basa en una buena historia clínica, examen físico y estudios que incluyen laboratorios, imágenes, estudio electrofisiológico, biopsia de medula ósea-cresta iliaca, ganglio linfático y de nervio periférico (2). El diagnóstico es confirmado mediante el cumplimiento de una serie de criterios con las siguientes condiciones (2,3):

En todos los casos deben estar presentes los dos criterios principales obligatorios, al menos uno de los tres, otros criterios mayores y al menos uno de los seis criterios menores. Veamos:

Criterios Obligatorios Principales

- Polineuropatía (típicamente desmielinizante): Se debe determinar la calidad y extensión de la afectación de la parte sensitiva, como de la función motora.
- Desorden Proliferativo Monoclonal de las células plasmáticas.

Otros Criterios Mayores (uno requerido)

- Enfermedad de Castleman.
- Lesiones Escleróticas óseas.
- Aumento de los niveles de VEGF sérico.

Criterios Menores

- Organomegalia: (Esplenomegalia, Hepatomegalia, linfadenopatias).
- Sobrecarga de volumen extravascular (edema, derrame pleural o ascitis).
- Endocrinopatía: adrenal, tiroidea, paratiroidea, pituitaria, gonadal, pancreática.
- Cambios en la piel: Hiperpigmentación, hipertrichosis, hemangiomas glomeruloides, plétora, acrocianosis, uñas blancas.
- Papiledema.
- Trombocitosis / Policitemia.

Otros síntomas

Pérdida de peso, hiperhidrosis, hipertensión pulmonar/ enfermedad restrictiva pulmonar, Trombosis, diarrea, bajos niveles de vitamina B12. Además, se debe en cuenta que cualquier paciente que tenga un diagnóstico de polineuropatía desmielinizante inflamatoria Crónica (PDIC) que no responda a la terapia estándar debe considerarse un posible paciente con síndrome de POEMS. Otros diagnósticos diferenciales incluyen Neuropatía por gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI), plasmocitoma solitario y Neuropatía amiloide de cadena ligera de inmunoglobulina (2,3).

De igual manera, se ha identificado el Propeptido N- terminal del colágeno Tipo I como un marcador novedoso para el diagnóstico de pacientes con POEMS en un valor de 70ng/ml con especificidad del 91,5% y sensibilidad del 80% y se han realizado estudios donde se evidencian los factores de coagulación circulantes como el fibrinopeptido A y el complejo

trombina-antitrombina aumentados durante la fase activa de la enfermedad (2). La biopsia de medula ósea revela hiperplasia de megacariocitos en un 54% y agrupamiento de megacariocitos en un 93%. Hay alteración en las cadenas ligeras libres cadena lambda 75 %y kappa 4% (2,3).

Porcentaje de las características más frecuentes

Polineuropatía 100%, discrasia de células plasmáticas 100%, edema periférico 24-89%, Organomegalia 45-85%, Endocrinopatía 67-84%, trombocitosis 54-88%, Cambios cutáneos 68-89%. Aproximadamente, el 50% de los pacientes tienen cambios en la medula ósea que la distinguen de una gammapatia monoclonal típica de significado indeterminado o mieloma de la medula ósea. La anemia y / o la trombocitopenia son particularmente inusuales a menos de que esté presente la enfermedad de Castleman (2,3). En cuanto a la epidemiología es un trastorno poco común con una prevalencia de aproximadamente 0,3 por 100.000. La incidencia máxima del síndrome de POEMS se da en la quinta y sexta década de la vida a diferencia del Mieloma Múltiple (MM) que tiene una incidencia máxima en la séptima y octava década (3).

El tratamiento está orientado al manejo de la discrasia de células plasmáticas. Este depende además de la extensión de las lesiones esqueléticas y la afectación de la medula ósea. En el caso de pacientes con dos o menos lesiones óseas, sin células plasmáticas clonales en la biopsia de la cresta iliaca, la radiación es el tratamiento de primera línea. La terapia sistémica debe aplicarse en pacientes con enfermedad generalizada, caracterizada por la afectación de la medula ósea difusa y/o más de tres lesiones esqueléticas. El *gold* estándar en el manejo es la quimioterapia a dosis altas más el trasplante de células madre. Esta estrategia muestra un buen control hematológico, además mejora la respuesta neurológica relacionada con la neuropatía (4).

En estudios se ha encontrado que la terapia basada en alquilantes también fue una buena opción para el POEMS. El Melafán en combinación con la dexametasona dio como resultado una alta respuesta en pacientes con síndrome de POEMS. Los inmunomoduladores como la Talidomida y la Lenalinadomida son candidatos para ser opciones de tratamiento porque suprimen la proliferación de las células plasmáticas monoclonales, también es anti VEGF y anticitocinas. Al igual que la Lenalidomida y la talidomida el Bortezomib también es eficaz en el síndrome de POEMS (4,7). Todas las

estrategias de tratamiento actuales se dirigen al clon de células plasmáticas subyacente, la excepción es Bevacizumab un anticuerpo monoclonal dirigido al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) sin obtener los resultados esperados (5).

Según un estudio de casos realizado en China desde 1946 hasta el 2016, la supervivencia fue de solo 5-7 años si no había un tratamiento exitoso. Se demostró una tasa de supervivencia de 10 años el 62% de los pacientes tratados con éxito. Así mismo, se encontró que las causas más comunes de muerte son insuficiencia cardiorrespiratoria, inanición progresiva, infección, insuficiencia renal, pero la relación exacta entre los síntomas anteriores y el pronóstico de la enfermedad aún no están del todo descritos. También, se demostró que los tres factores asociados con una supervivencia global superior fueron una edad más joven, una albumina > 3,2g/dl y la consecución de una respuesta hematológica completa (4). Por último, se evidenció que la supervivencia global depende de la presencia o ausencia de la enfermedad de Castleman y de las lesiones osteoescleróticas.

En otro estudio de cohorte se encontró que la supervivencia a 5 años tenía las siguientes relaciones: solo enfermedad de Castleman unicéntrica 90% muy buena, enfermedad de Castleman multicéntrica con herpes virus humano 8 (VHH-8) negativo más lesiones osteoescleróticas y síndrome de POEMS 90% muy buena. Solo enfermedad de Castleman multicéntrica sin síndrome de POEMS 65% buena. Enfermedad de Castleman y síndrome de POEMS sin lesiones óseas osteo escleróticas 27% muy deficiente. Con respecto a los factores asociados a la supervivencia y como un marcador del pronóstico de la enfermedad muy útil podemos encontrar la monitorización del VEGF como marcador pronóstico de la enfermedad (5).

Este documento tiene como objetivo evaluar las diversas manifestaciones clínicas del síndrome de Poems (Gammapatia) por medio de un caso clínico y su difícil diagnóstico, debido a las múltiples alteraciones con las que puede llegar a cursar además del hecho evidenciado en algunos paraclínicos y estudios adicionales, los cuales no solo están alterados en ésta patología, sino en otros de los diagnósticos diferenciales, lo que dificulta su identificación temprana. Por ende, en la mayoría de los casos es retrasado el diagnóstico y el tratamiento lo cual impacta en la mortalidad de los pacientes. Mediante un diálogo adecuado, previo a la publicación del caso, se realiza la aclaración de la lectura y firma del consentimiento informado por parte de la paciente.

Caso clínico

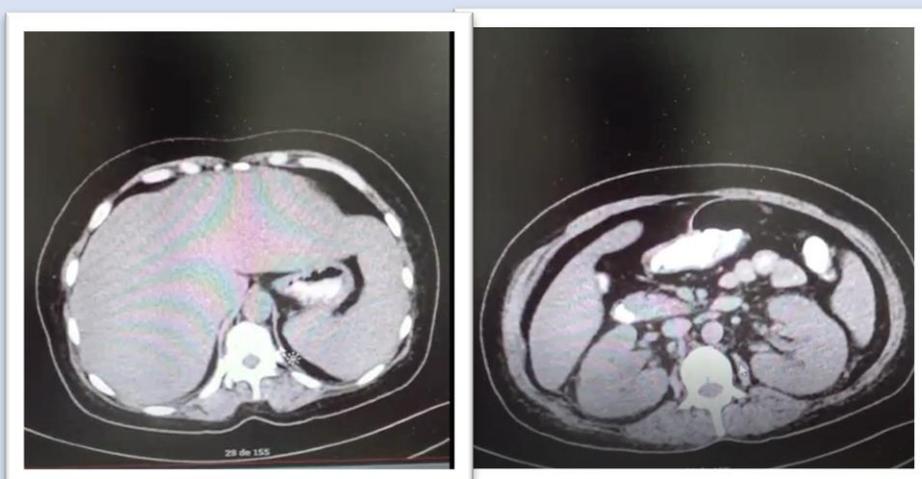
Paciente femenina de 39 años, de comunidad indígena y nacionalidad colombiana, con antecedentes patológicos y traumatológicos dados por úlceras crónicas en miembros inferiores y antecedente de trauma raquimedular con secuelas leves, quien consulta por cuadro clínico de 8 días de evolución consistente en astenia y adinamia, cefalea, edema, disestesias en miembros inferiores, dolor abdominal difuso, además de disnea de pequeños y medianos esfuerzos. Al examen físico, con hallazgos positivos dados por crépitos en ambos campos pulmonares. Requerimiento al ingreso de urgencias de oxígeno suplementario a bajo flujo, abdomen distendido, acropaquía, paresia de predominio en miembro inferior izquierdo, con los siguientes hallazgos en paraclínicos:

A nivel metabólico: elevación de glucosa, uroanálisis con glucosuria, HbA1c elevada en 11,9% realizando diagnóstico de diabetes de Novo no controlada. Adicionalmente, estudios de TSH y T4 libre bajos realizando diagnóstico hipotiroidismo central de Novo. Debido a requerimientos de oxígeno y síntoma de disnea, fueron realizados los siguientes estudios:

Radiografía de tórax con evidencia de cardiomegalia leve, mediastino libre con transparencia pleuropulmonar. Angiotac de tórax que descarta tromboembolismo pulmonar, signos de hipertensión pulmonar precapilar. Ecocardiograma con funciones biventriculares normales FEVI conservada en 61% sin otros hallazgos de relevancia.

Por síntoma de dolor abdominal fue realizado **TAC de abdomen** contrastado evidenciando esplenomegalia, nefromegalia con elevación de azoados, cuadro de dolor y elevación de nitrogenados que fue resolviendo durante la internación, debido a ajuste de aporte hídrico con cristaloides.

Imagen 1. Esplenomegalia, Nefromegalia.



Fuente: Archivo personal autora.

Se descartaron infecciones que pudieran estar asociadas citomegalovirus, hepatitis A, B y C negativas, sífilis, VIH negativo.

A nivel hematológico: con evidencia de anemia microcítica hipocrómica heterogénea en hemograma. Extendido de sangre periférica con poiquilocitosis moderada. Dacrocitos ++, esferocitos +, Ferritina: elevada. Hierro normal, saturación de transferrina elevada. LDH con leve elevación. Bilirrubinas normales. Se descartó hemocromatosis debido a no evidencia de depósitos de hierro en resonancias simples solicitadas (cerebral, abdomen, lumbar). Electroforesis de hemoglobina normal descartando cuadro de Hemoglobinopatía asociada.

Durante la estancia hospitalaria la paciente tuvo requerimientos de transfusión de 2 unidades de glóbulos rojos con posterior aumento de la hemoglobina. Se realizaron estudios adicionales con evidencia de crioglobulinas negativas. Ceruloplasmina normal descartando anemia secundaria a trastornos en el metabolismo del cobre. Llama la atención evidencia de Coombs directo fraccionado positivo IgG, con haptoglobina con niveles normales y bilirrubinas normales con posible cuadro de hemólisis por anticuerpos calientes secundario a proceso neoplásico vs enfermedad autoinmune.

Por sospecha de enfermedad autoinmune fueron realizados los siguientes estudios: ANCAS Negativo. Factor reumatoideo: menor de 10, ANAS negativos. Antígeno antinucleares: negativo, C3 levemente disminuido y C4 normal. HLA B27 negativo que hacen perder fuerza su diagnóstico.

De igual manera, por presencia de edema en miembros inferiores asociado a alteraciones en la pigmentación de la piel y úlcera en miembro inferior izquierdo fueron realizados estudios Doppler venoso de miembros inferiores, que descartó trombosis venosa profunda y superficial. Además, por debilidad en miembros inferiores, disestesias, fue realizado estudio de Electromiografía + Neuroconducción: no conclusivo por presencia de úlceras en miembros inferiores. Concepto por Neurología que diagnostica Polineuropatía: multifactorial: (metabólica, antecedente raquimedular).

Imagen 2. Placa extensa de atrofia blanca con esclerosis y extensa úlcera.



Fuente: Archivo personal autora.

Se observa placa extensa de atrofia blanca con esclerosis y extensa úlcera central de fondo limpio sin tejido de granulación, con compromiso de dermis reticular y fascia muscular. En otras partes del cuerpo se aprecia esclerosis con alteración en sal y pimienta en la pigmentación consecuencia de daño microangiopático de la piel.

Se realizaron estudios adicionales de extensión: elevación importante de Inmunoglobulinas IgG. Además, evidencia de IgA con leve elevación. Cadenas ligeras libres kappa y lambda elevadas. Relación índice kappa/ lambda en suero 1,17. Electroforesis de proteínas con aumento en la

región gamma. Proteína de Bence Jones: negativa, con proteínas total séricas disminuidas. Albumina disminuida en 2,3g/dl con alta sospecha de síndrome paraneoplásico.

Se consideró posible cuadro de vasculitis por IgA como enfermedad autoinmune, aunque la edad de presentación no es la usual ni las características de las lesiones en piel. Además, no había proteinuria significativa, no hematuria, no hipertensión y hubo mejoría paulatina de los azoados. Se considera paciente con alta sospecha diagnóstica de Síndrome de POEMS debido a que cumple criterios obligatorios y menores:

Cursa con polineuropatía de miembros inferiores tipo asimétrico crónico, además de electroforesis de proteínas con aumento en la región gamma, paraproteinemia dado de elevación de IgG e IgA. Con cadenas ligeras elevadas indicativo de alta sospecha diagnóstica de Gammapatía como es el POEMS, aunque sin evidencia de lesiones escleróticas óseas en el set de huesos largos solicitado. Además de presencia de múltiples criterios menores: Organomegalia (Esplenomegalia, Nefromegalia). Sobrecarga de volumen: Edemas, endocrinopatía: Hipotiroidismo central y diabetes mellitus tipo 2 de Novo. Cambios en la coloración de la piel y acropaquía.

Paciente con estancia prolongada hospitalaria con complicación infecciosa y deterioro hemodinámico por presentar bacteriemia por E Coli Foco primario urinario. En espera de confirmación diagnóstica mediante resultados en biopsia de medula ósea, de nervio periférico y de ganglios linfático debido a cuadro de anemia asociada, en conjunto con reporte de niveles de VEGF para iniciar tratamiento.

Discusión y Conclusión

El síndrome de POEMS cuenta con una amplia variedad de características y diversas presentaciones clínicas. Su diagnóstico se basa en el cumplimiento de una serie de criterios (basados en resultados de exámenes y hallazgos semiológicos). Es imprescindible que se encuentren presente los criterios obligatorios (Polineuropatía, Desorden Proliferativo Monoclonal de las células plasmáticas) en caso de que no se encuentren ambos se descartaría la presencia de este síndrome (2,3).

Se reafirma que el hallazgo de una paraproteinemia (Elevación de Inmunoglobulinas) generan un espectro de múltiples trastornos patológicos

por lo cual es importante la realización de biopsia de medula ósea y evaluar características clínicas asociadas para llegar a obtener el diagnóstico.

Existen otros diagnósticos diferenciales como la Macroglobulinemia de Waldenström que diferencia al síndrome de POEMS debido a la existencia de alteraciones en exámenes a pesar de estar asintomáticos. La presentación es más común en personas de la tercera edad, pueden llegar a cursar con síntomas constitucionales, características no evidenciadas en el caso clínico descrito (6).

Como se especifica en el presente caso clínico el síntoma de disestesias, dificultad para la marcha asociado a astenia y disnea de esfuerzo, es uno de los motivos de consulta que pueden llegarse a presentar además de alteración de resultado de inmunoglobulinas con elevación de Isotipo IgA o IgG y de las cadenas ligeras, cambios en la piel como la hiperpigmentación, edemas como es descrito en otro reporte de caso (7).

Adicionalmente, la diabetes mellitus ocurre en casi el 50 % de los casos, el hipotiroidismo en un 54% y la esplenomegalia en un 24%. Se considera que la sospecha clínica es de gran importancia y no debe subestimarse. En caso de no detección de alteraciones en los niveles de proteína monoclonal en suero u orina está indicada la tinción inmunohistoquímica de biopsia de medula ósea o de lesiones escleróticas óseas (7).

En el presente caso clínico hay datos atípicos los cuales se han descrito en otro reporte de caso como es la presencia de anemia (hallazgo no frecuente) así como la ausencia de lesiones osteoescleróticas típicas (8). En el contexto de nuestro caso clínico, se realizó el set de huesos largos sin lesiones óseas osteoescleróticas en plan de descartarse por completo con la tomografía por emisión de positrones. En este otro reporte de caso existen hallazgos similares como la presencia de esplenomegalia, la elevación de la cadena ligera Kappa considerando que en nuestro caso clínico hay elevación tanto de la cadena lambda y kappa, elevación de predominio de la cadena Kappa. Igualmente, fueron descartadas infecciones asociadas como hepatitis B y C, ceruloplasmina negativa y paraproteinemia con pico principalmente en la Inmunoglobulina IgG, además de hallazgos no frecuentes en el reporte de la electromiografía más neuro conducción. En caso de presentarse más casos atípicos es razonable ampliar los criterios de diagnóstico (8).

Si bien los hallazgos clínicos descritos en el presente caso nos generan alta sospecha de síndrome de POEMS debido a la presencia de criterios obligatorios y menores, es necesario realizar más estudios de extensión para corroborar el diagnóstico. Se concluye mediante este caso clínico el difícil diagnóstico, los múltiples diagnósticos diferenciales que se llegan a tener debido a la variedad de síntomas y alteraciones en imágenes y laboratorios, además del alto riesgo de complicaciones de los pacientes, debido a estancia hospitalaria prolongada e inicio tardío de tratamiento.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas

Protección de personas y animales: La autora declara que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento, se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes

Confidencialidad de datos: La autora declara que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: La autora declara que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación: No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial conflicto de interés(es): La autora manifiesta que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.



Referencias

1. Sociedad Argentina de Hematología. Síndrome de POEMS. En: Milovic, V. Chanley Márquez, M. y Korín, J. Coordinadores. Guías de diagnóstico y tratamiento. Argentina: SAH; 2019. p.156-158. Disponible en: <https://bit.ly/3fHNP8O>
2. Dispenzieri, A. POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. [Internet]. 2019

- [Consultado 10 julio 2021]; 94:812–827. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.25495>
3. Dispenzieri, A. Kourelis, T. Buadi, F. POEMS Syndrome Diagnosis and Investigative Work-up. *Hematol Oncol Clin N Am* [Internet]. 2018 [Consultado 10 julio 2021]; 32: 119–139. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.09.010>
 4. Wang Y., Huang L-B, Shi Y-H, Fu H, Xu Z, Zheng G-Q and Wang Y. Characteristics of 1946 Cases of POEMS Syndrome in Chinese. Subjects: A Literature-Based Study. *Front. Immunol.* [Internet]. 2019 [Consultado 10 julio 2021]; 10 (1428):1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01428>
 5. Brown, R., Ginsberg, L. POEMS syndrome: clinical update. *J Neurol.* [Internet]. 2019 [Consultado 10 julio 2021]; 266: 268–277). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9110-6>
 6. Tedeschi, A. Conticello, C. Rizzi, R., Benevolo, G. Laurenti, L., Petrucci, M.T. Zaja, F. Varettoni, M. Diagnostic framing of IgM monoclonal gammopathy: Focus on Waldenström macroglobulinemia. *Hematological Oncology* [Internet]. 2018 [Consultado 10 julio 2021]; 1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hon.2539>
 7. Blade, J., Cibeira, T. POEMS syndrome. *MedLink Neurology* [Internet]. 2021 [Consultado 10 julio 2021]; 1-28. Disponible en: <https://www.medlink.com/articles/poems-syndrome>
 8. Pulivarthi, S. Gurram MK. An atypical presentation of POEMS syndrome with IgG kappa type M protein and normal VEGF level: Case report and review of literature. *J Can Res Ther* [serial online] 2018 [cited 2021 Aug 31]; 14:679-81. [Consultado 10 julio 2021] Disponible en: <https://bit.ly/3zMtYxg>