

Enfermedad de POEMS con hipergammaglobulinemia policlonal

Jorge Arbelbide, Raúl Ledesma, Hernán Gioseffi, Elsa Nucifora



ARTICULO
ESPECIAL

Sección de Hematología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires

HEMATOLOGIA, Vol. 1 N° 2: 61-65
Mayo - Agosto, 1997

INTRODUCCION

La enfermedad de POEMS descrita por Crow en 1956 y Fukase en 1968 conocida como Sd de Crow Fukase o Enf. de Takatsuki es un desorden multisistémico que se caracteriza por la asociación de Poli-neuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, componente monoclonal (M) y cambios en la piel (S). El reemplazo del componente M por hipergammaglobulinemia policlonal (HP) es un hallazgo poco frecuente, incluso en los pacientes orientales donde tiene mayor prevalencia esta enfermedad¹. La discrasia de células plasmáticas que genera el componente M puede manifestarse ya sea como mieloma múltiple, plasmocitoma solitario o múltiple, siendo las lesiones predominantemente osteoesclerosantes. El espectro de formas de presentación del POEMS es variado, los 5 criterios clásicos pueden no estar presentes al comienzo del cuadro, es por esto que se describen formas completas e incompletas. La manifestación clínica de inicio más comunmente hallada está dada por la polineuropatía y el componente monoclonal que son los 2 criterios principales de inclusión para clasificar a los pacientes². Cuando estos 2 criterios están ausentes, como en el caso que presentamos, se generan dificultades diagnósticas para determinar cuál es la etiología que produce la organomegalia, la hiperpigmentación, las alteraciones endocrinas y los otros síntomas acompañantes de la enfermedad como el edema periférico, ascitis, dedos en palillo de tambor, fenómeno de Raynaud, policitemia, trombocitosis y fiebre. La presencia de enfermedad de Castleman en las biopsias ganglionares se asocia al POEMS en especial a la variante con HP¹. En 1992 se describió el desarrollo de cardiomegalia e insuficien-

cia cardíaca secundaria al POEMS, esta afectación se manifiesta con poca frecuencia en estos pacientes³.

PRESENTACION CLINICA

Paciente de 44 años, sexo masculino, oriundo de Formosa, sin antecedentes patológicos, que comienza un año previo a su internación presentando un síndrome de poliadenopatías con hepatoesplenomegalia de instalación progresiva. Se le agregan en los últimos 5 meses astenia, adinamia, disminución de la libido, impotencia sexual, hiperpigmentación de la piel y frialdad a nivel de las extremidades. Al examen físico se constata coloración oscura de la piel sin compromiso de mucosas, adenopatías inguinales, axilares, supraclaviculares y yugulares bilaterales pequeñas, indoloras, hepatoesplenomegalia, edemas 2/6 en miembros inferiores. Laboratorio (ver Tabla 1). Rx de tórax: aorta elongada y leve ensanchamiento del mediastino. Ecocardiograma: Hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI) con buena función contráctil y prolapso de válvula mitral. T.A.C. de tórax y abdomen: Ensanchamiento mediastínico por múltiples adenopatías, engrosamiento pleural y ganglios axilares. Hígado homogéneo con aumento de tamaño, esplenomegalia, adenopatías retroperitoneales y mesentéricas. Serología para sífilis, HIV, toxoplasmosis, chagas, brucelosis, leishmaniasis, hepatitis B y C son negativas. Inmunolectroforesis en sangre: normal, crioglobulinas: negativo, sideremia: 20 mg/dl, transferrina: 168 mg/dl, saturación de transferrina: 9%, ferritina: 79 ng/ml. Células LE, FAN, factor reumatoideo son negativos. PPD: +23 mm. Endoscopia digestiva alta: Normal. Biopsia de médula ósea: Celularidad 80%, relación mieloideritroide conservada, hiperplasia megacariocítica, leve aumento de plasmocitos (2-5%), no se observa granulomas, ni fibrosis. Biopsia ganglio inguinal: linfadenitis granulomatosa compatible con Linfogranuloma Venéreo (confirmado por PCR y serología para Chlamidia Trachomatis). Biopsia ganglio axilar: Enfermedad de Castleman, variedad hialino vascular. Inmunomarcación de ganglios (ver Tabla 2). Punción biopsia hepática: Parénquima con arqui-

tectura lobulillar conservada, sin fibrosis. Se realizaron dosajes hormonales (ver Tabla 3). Fondo de ojo: normal, Rx de silla turca: normal. Se da de alta con diagnóstico de enfermedad de Castleman e insuficiencia suprarrenal. Luego de varios meses de seguimiento con igual sintomatología comienza con aumento del tamaño de las adenopatías, marcado decaimiento, edemas en miembros inferiores y disnea que progresa en clase funcional hasta ser III-IV. Se interna presentando edemas 5/6 en miembros inferiores a predominio derecho, ingurgitación yugular con

TABLA 1
LABORATORIO

	1ra internación 19/09/95	2da internación 05/06/96
Hemoglobina	12,3 gr/dl	10,7 gr/dl
Hematocrito	35%	33%
Rto Blancos	4400 mm ³	4340 mm ³
Plaquetas	272.000 mm ³	430.000 mm ³
Reticulocitos	0,5%	0,6%
Eritrosedimentación	50 mm	64 mm
Creatinina	0,80 mg/dl	0,92 mg/dl
LDH	94 UI/L	95 UI/L
Colesterol	122 mg/dl	102 mg/dl
Proteínas Totales	6,50 g/dl	6,90 g/dl
Albumina	4,00 g/dl	3,90 g/dl
Gammaglobulina	1,29 g/dl	1,69 g/dl
Bilirrubina total	0,4 mg/dl	1 mg/dl
Bilirrubina directa	0,1 mg/dl	0,4 mg/dl
Inmunoelectroforesis sérica	Normal	Normal
Ig A		518 mg/dl
Ig G		1445 mg/dl
Ig M		116 mg/dl
Proteínas Bence Jones	Negativo	Negativo

reflujo hepatoyugular, ortopnea, se auscultan rales crepitantes pulmonares bilaterales, hepatoesplenomegalia y adenopatías. Laboratorio: (ver Tabla 1). Rx de tórax: Cardiomegalia con redistribución de flujo y derrame pleural derecho. ECG: Ritmo sinusal con trastornos en la repolarización de onda T y ST difusos. Ecocardiograma: Dilatación de 4 cavidades con hipokinesia difusa del VI, pericardio normal. Inicia tratamiento por insuficiencia cardíaca con diuréticos y enalapril con franca mejoría clínica. Ecodoppler de miembros inferiores: Ausencia de trombosis venosa profunda. Se realizan nuevos dosajes hormonales (ver Tabla 3). Los resultados muestran insuficiencia suprarrenal, hipogonadismo normogonadotrófico y hipotiroidismo, iniciándose tratamiento de suplementación hormonal. Presenta en el fondo de ojo: Edema de papila bilateral. Se realiza resonancia magnética (RMI) de cerebro y silla turca que muestra parénquima cerebral normal y hipófisis con tamaño disminuido. La punción lumbar mostró una presión de apertura de LCR de 25 cm de agua, glucorraquia: 69 mg/dl, proteinorraquia: 65 mg/dl, leucocitos: 1 y hematies 4. Se interpreta al cuadro compatible con Pseudotumor cerebral. Al examen neurológico sólo presentaba arreflexia rotuliana bilateral sin alteraciones sensitivas, se realiza electromiograma (EMG) siendo compatible con una polineuropatía mixta desmielinizante que afecta fibras motoras y sensitivas a predominio de miembros inferiores. El osteograma corporal muestra una lesión radiolúcida y esclerosante con engrosamiento cortical en diáfisis de fémur derecho, sin otras alteraciones óseas. En la punción-biopsia de la lesión se observa infiltración por plasmocitos siendo compatible con plasmocitoma; se realizó inmunomarcación (ver Tabla 2). Se repite luego del tratamiento para insuficiencia cardíaca la Rx de tórax donde persiste la cardiomegalia pero sin redistribución de flujo, ni infiltrados pulmonares. Ecocardiograma: persiste dilatación de 4 cavidades pero con mejoría de la función contráctil del VI. En base al cuadro clínico del paciente y los

TABLA 2
INMUNOFENOTIPIFICACION POR CITOMETRIA DE FLUJO

Ganglio	Inguinal %	Axilar %	Biopsia ósea	Plasmocitoma %
CD45	77	29,7	CD34	0,5
CD38	42,3	8,3	CD45	99,4
CD19	17,7	1,2	CD38	67
CD10	1,9	0,8	CD19	0,4
CD20	36,3	9,2	CD25	2,3
CD7	24,3	8,7	CD16	28,6
CD2	22,4	12,5	IgGcy**	82,5
CD5	34,7	26,3	IgGsup*	0,6
CD3	20,8	14,4	IgDcy**	93,3
CD4	16,2	0,7	IgDsup*	8
CD13	14	3,7	IgMcy**	70,4
CD16	2,2	2,3	IgMsup*	0,4
IgG		30	Kappa	36,9
IgM		30,7	Lambda	9,2
IgD		27,5	Kappa/Lambda	4
Kappa	60,3	69		
Lambda	20	23		

Sup* = superficie

Cy** = citoplasmática

TABLA 3
ESTUDIOS ENDOCRINOLÓGICOS

Fecha	22/09/95 1ra internación	21/06/96 2da internación	Valor Normal
Test de ACTH			
Cortisol Basal	0'	8,2	9,5
	30'	8,8	(7-21 ug%)
	60'	10,2	
ACTH		17,5	83
Prolactina		24,3	(hasta 57 pg/ml)
TSH		14,9	29,3
T4		3,5	9,6
Testosterona		2,1	(hasta 5uU/ml)
LH		3,8	(4-12 ug%)
FSH		6,8	(3,5-12 ng/ml)
GH	< 0,78	< 0,78	(2,6-6 mIU/ml)
			(hasta 5 ng/ml)
ACTH: Adenocorticotrofina	T4: Tiroxina	FSH: Foliculoestimulante	
TSH: Tirotrófina	LH: Luteinizante	GH: Somatotrofina	

datos encontrados se realiza el diagnóstico de la Enfermedad de POEMS. Se realiza radioterapia sobre la lesión osteoesclerosante a nivel del fémur y tratamiento de suplementación hormonal por sus insuficiencias endocrinas. Evoluciona en forma favorable con desaparición de los edemas, recuperación de su peso normal, disminución de la hiperpigmentación de la piel, de su organomegalia, actualmente se está reevaluando sus insuficiencias endocrinológicas luego de suspenderse el tratamiento sustitutivo.

DISCUSION

La enfermedad de POEMS es una entidad que ocurre con mayor prevalencia en personas de origen asiático, predominantemente entre los 40-50 años, comprometiendo con más frecuencia al sexo masculino. El POEMS con HP constituye una variante poco común en la raza caucásica, encontrándose el componente M monoclonal en el 94-100% de los casos, mientras que en la población japonesa el 75% (76/102 casos) tiene banda monoclonal y sólo el 11% (11/102 casos) presenta HP¹. Las manifestaciones clínicas están asociadas a la presencia de una discrasia de células plasmáticas (DCP), pero no se conocen con certeza los mecanismos fisiopatológicos involucrados en su génesis. El hallazgo de un acúmulo de plasmocitos en la biopsia de la lesión osteoesclerosante y el comportamiento (mejoría y resolución de los síntomas con el tratamiento radiante), nos hacen presumir que éste es el disparador del síndrome. Sin embargo, resulta interesante destacar que debido a no haber hallado un franco predominio de cadenas livianas no se pudo demostrar monoclonalidad. Aún no se conoce la patogenia que induce la presencia de gammapatía monoclonal de significado incierto (GMUS) y su evolución o no a mieloma múltiple (MM), pero es eviden-

te que en la selección de un clon de linfocitos B intervienen factores genéticos y ambientales. Hay evidencias que el rol del estímulo antigénico crónico como mecanismo desencadenante, podría estar asociado a la génesis del MM, GMUS y linfoma⁴. En Japón se encontró que algunos casos de POEMS con HP presentaban el antecedente de exposición a tricloroetileno y otras sustancias usadas en agricultura (solventes químicos y orgánicos)¹. En el POEMS se ha estudiado el rol de citoquinas como la IL-1 y la IL-6 por ser responsables de algunas manifestaciones clínicas y del mantenimiento del clon de células plasmáticas⁵. Se observó que el aumento de la IL-1 β activa al gen de la proopiomelanocortina, induciendo una anormal producción de alfa-melano-cito estimulante (MSH), siendo responsable de la hiperpigmentación de la piel. Produce anorexia actuando a nivel del sistema nervioso central y tiene actividad supresora sobre la función de la tiroides, testículos y células beta del páncreas. Existe una superposición de síntomas entre la enfermedad de Castleman y el POEMS dados por los niveles elevados de IL-6 que se expresan en ambas patologías, determinando la presencia de hepatomegalia (actuando como factor estimulante del hepatocito), trombocitosis (por su acción sobre la trombopoyesis), hipergammaglobulinemia policlonal (al inducir diferenciación de los linfocitos B hacia células productoras de anticuerpos) y proliferación vascular⁵. La razón por la cual el cuadro clínico que acompaña al POEMS no se manifiesta en otras DCP aún no se conoce con claridad.

Al comienzo del cuadro, la dificultad diagnóstica estuvo dada por la ausencia de los 2 criterios más representativos para clasificar al POEMS, como son la polineuropatía y el componente M monoclonal. La

presentación clínica caracterizada por hiperpigmentación, organomegalia, manifestaciones asociadas a la endocrinopatía y la presencia de síntomas acompañantes como el edema periférico, derrame pleural, dedos en palillo de tambor, trombocitosis y pérdida de peso, determinan un florido marco de diagnósticos diferenciales. El hallazgo de granulomas en la biopsia de ganglio inguinal obligó a descartar la presencia de enfermedades granulomatosas (tuberculosis, micosis, leishmaniasis, brucelosis), hasta que la serología positiva para *Chlamydia Trachomatis* confirmada posteriormente por PCR sobre la biopsia ganglionar hizo diagnóstico de Linfogranuloma Venéreo. La incidencia de organomegalia es mayor en el POEMS que en el MM, hallándose la esplenomegalia en el 52% y hepatomegalia en el 68% de los casos⁶. En las biopsias realizadas a nivel hepático es común no encontrar alteraciones específicas. La manifestación histológica más comunmente encontrada a nivel ganglionar es la Enfermedad de Castleman en un 60% de los casos, pudiendo comprometer el bazo en algunos pacientes⁶. En el Castleman, la variedad hialino-vascular es la más común (91% de los casos), se encuentra localizada, predominantemente a nivel intratorácico y tiene un curso benigno⁷, sin embargo en nuestro caso el compromiso resultó multisistémico pudiendo estar determinado por su asociación con el POEMS. La endocrinopatía se manifestó con síntomas de insuficiencia suprarrenal como astenia, adinamia, siendo en el primer dosaje caracterizada como una insuficiencia suprarrenal secundaria, ya que presentaba curva plana a la prueba de ACTH y una ACTH normal. En la evolución persiste con cortisol bajo pero va elevando el nivel de ACTH lo cual es más compatible con una insuficiencia suprarrenal primaria. La impotencia sexual y pérdida de la libido constituyen manifestaciones de su hipogonadismo normogonadotrófico (insuficiencia mixta) que se presenta asociado a una hiperprolactinemia leve. Los niveles de hormonas tiroideas al inicio son compatibles con hipotiroidismo primario. Está descrito en estos pacientes compromiso primario y/o secundario del eje hormonal, como se observa en la insuficiencia suprarrenal de este paciente; resulta interesante destacar particularmente el curso fluctuante que presenta esta endocrinopatía, lo cual ayudó en la orientación diagnóstica. Dentro de las alteraciones endocrinas del POEMS, la impotencia es la más frecuente estando presente entre el 78-100%, la ginecomastia entre 68-92%, la diabetes mellitus entre 28-48% y el hipotiroidismo entre el 45-59% de los casos⁶. La insuficiencia suprarrenal es la menos prevalente diagnosticándose en cerca del 9% de los pacientes⁸. La hiperpigmentación al comienzo del cuadro no se debió a insuficiencia suprarrenal,

dado que el nivel de ACTH fue normal, por lo que su presencia constituía una manifestación del POEMS. Se evidenció compromiso de la piel con engrosamiento y disminución de los pliegues, confirmando en la biopsia la presencia de fibrosis y cambios esclerodermiformes. No se encontró en este paciente hipertrichosis que está más reportada en pacientes asiáticos, ni angiomas cutáneos o la presencia de uñas blancas⁶. Dentro de alteraciones hematológicas, la trombocitosis se encuentra entre el 42-88% de los casos, por lo general es moderada oscilando entre 400.000-600.000 mm³ como en este reporter, a pesar de presentar esplenomegalia. El aumento en la eitrosedimentación está reportada en el 22-68 % de los pacientes asiáticos y japoneses. La policitemia no se encontró en este caso, pero sólo se manifiesta en el 12-19% de los reportes. La anasarca incluye la presencia de edemas periféricos, ascitis y derrame pleural en ausencia de falla renal, hepática o cardíaca, su incidencia es similar en los casos japoneses y asiáticos (91-97%)⁶. Al comienzo del cuadro la presencia de edemas se debió al POEMS, posteriormente con el desarrollo de insuficiencia cardíaca el paciente entra en anasarca. El mecanismo a través del cual se producen los edemas, ascitis y derrame pleural no está claro, recientemente se ha reportado el efecto del factor de permeabilidad vascular (FPV), el cual se encuentra con niveles elevados en el POEMS a diferencia de lo que ocurre en el MM y las enfermedades neurológicas⁹. Este FPV tiene varios efectos fisiológicos entre los que se incluye la neovascularización y el aumento de la vasopermeabilidad capilar que podrían tener un rol importante en la organomegalia y las alteraciones de la piel. El FPV puede inducir diferenciación osteoblástica favoreciendo la osteoesclerosis típica de las lesiones óseas del POEMS⁹.

La polineuropatía constituye la forma clínica de inicio más común en alrededor del 50% de los casos, lo cual constituye un criterio clínico muy útil para el enfoque diagnóstico. La mayoría de los pacientes presentan alteraciones motoras y/o sensitivas simétricas, bilaterales a predominio distal que van progresando en forma proximal, comprometiendo por lo general los miembros inferiores. La pérdida de los reflejos osteotendinosos profundos de los miembros inferiores está presente en la mayoría de los casos en tanto que es menos frecuente en los miembros superiores, lo que se evidencia en nuestro paciente. No se ha encontrado compromiso de los pares craneales ni del sistema autonómico. En ausencia de tratamiento la polineuropatía progresa lentamente en la mayoría de los pacientes. Las alteraciones del electromiograma son compatibles con una polineuropatía axonal, mixta sensitiva-motora de tipo desmielinizante. El papiledema se encuentra entre el 40-80% de los casos, y

se asocia con la presencia de edema periférico en forma significativa. La presencia del pseudotumor cerebral se puso de manifiesto en nuestro paciente en base al desarrollo de papiledema bilateral, aumento de la presión de apertura del LCR y la ausencia de lesiones ocupantes en la RMI de cerebro. El estudio del LCR tiene un recuento normal de células con aumento de la proteinorraquia (> de 50 mg/dl), esta alteración está presente entre el 86-100% de estos pacientes⁶. En la enfermedad de POEMS, las lesiones óseas pueden ser múltiples, estar ausentes o ser únicas como nuestro caso. Son preferentemente osteoescleróticas aunque también se pueden encontrar formas líticas o mixtas, a diferencia de lo que ocurre en el MM, donde sólo alrededor de un 3% son osteoescleróticas. En un trabajo japonés sobre 102 pacientes se encontraron alteraciones óseas en 55 casos (53%), la mayoría involucraba la columna, huesos de la pelvis y las costillas, la lesión fue solitaria en 25/50 casos (50%) y de estos en 22 se confirmó el plasmocitoma por biopsia¹. Resulta fundamental establecer el diagnóstico de la DCP, no sólo para apoyar el diagnóstico, sino también para determinar la actitud terapéutica. Se ha observado mejoría con la extirpación quirúrgica del plasmocitoma extramedular, el tratamiento con prednisona en pacientes con componente monoclonal o policlonal y la terapia radiante de las lesiones óseas cuando son solitarias como en nuestro caso. En la biopsia de médula ósea se puede encontrar un recuento de plasmocitos normal, aunque por lo general hay un aumento leve (2-5%) o moderado (5-10%), es poco frecuente observar recuentos superiores al 10%¹.

En el año 1992 se reporta el primer paciente de cardiomegalia y manifestaciones de insuficiencia cardíaca asociadas al POEMS. En ese caso la cardiomegalia resultó el único hallazgo de organomegalia, descartándose la presencia de causas secundarias como el depósito amiloide y la alteración de la función tiroidea³. El tratamiento quimioterápico con mejoría de la DCP se correlacionó con una franca mejoría de la cardiopatía y polineuropatía periférica. Previamente a este trabajo se había descrito compromiso de la función cardíaca secundario al depósito de material amiloide¹⁰. En nuestro caso el desarrollo de cardiomegalia e insuficiencia cardíaca quedó claramente demostrado y se logró una franca mejoría de la función cardíaca solamente con el tratamiento convencional. Si bien se documentó hipotiroidismo al comienzo del cuadro, en el momento que el paciente desarrolla la falla cardíaca los niveles de hormona tiroidea estaban en valores casi normales, la mejoría clínica se logró sin iniciar tratamiento sustitutivo, por lo cual resulta difícil atribuirle al hipotiroidismo la total responsabilidad en la patogenia

del cuadro. Al igual que el primer reporte, no se volvieron a observar síntomas cardiovasculares luego de completar la radioterapia.

CONCLUSION

El diagnóstico de la enfermedad de POEMS resulta sencillo cuando se cumplen con todos los criterios establecidos. La ausencia del componente monoclonal y la polineuropatía hacen difícil su confirmación, en especial cuando están presentes síntomas como edema periférico, ascitis, dedos en palillo de tambor, cambios esclerodermiformes, trombocitosis y insuficiencia cardíaca que establecen múltiples diagnósticos diferenciales, como en la presentación de nuestro caso. Las alteraciones endocrinas en el POEMS tienen un compromiso característico pudiendo afectar al eje gonadal en forma primaria y/o secundaria, esta manifestación fue la que permitió orientar el diagnóstico. La asociación entre la DCP y los síntomas clínicos queda demostrada una vez más en este reporte, siendo fundamental su diagnóstico para realizar el tratamiento. Si bien no se conoce con certeza la fisiopatogenia de esta entidad, debemos destacar la acción de la IL-1, IL-6 y el FPV, que si bien no explican todas las alteraciones asociadas al síndrome ayudan a comprender su génesis.

BIBLIOGRAFIA

1. Nakanishi T, Sobue Y, Toyokura Y, et al. The Crow-Fukase syndrome: A study of 102 cases in Japan. *Neurology*. 1984; 34: 712-20.
2. Miralles DG, O'Fallon J and Talley N. Plasma-Cell dyscrasia with polyneuropathy: The spectrum of POEMS syndrome. *N. England J. of Medicine*. 1992; 327: 1919-22.
3. Tanus T, Miller H. POEMS syndrome presenting with cardiomegaly and cardiomyopathy. *Journal of Internal Medicine* 1992; 231: 445-448.
4. Bergsagel D. The incidence and epidemiology of Plasma Cell Neoplasms. *Stem Cell* 1995; 13 (suppl 2): 1-9.
5. Gherardi RK, Belec L, Fromont M. Elevated levels of interleukin-1 beta and IL-6 in serum and increased production of IL-1 beta mRNA in lymphonodes of patients with Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M protein and skin changes (POEMS) syndrome. *Blood*, Vol 83, N9(May); 1994; 2587-2593.
6. Soubrier M, Dubost J, Sauvezie B, and the French Study Group on POEMS Syndrome. POEMS Syndrome: A study of 25 cases and a review of the literature. *AJM* 1994; 97: 543-551.
7. Shahidi H, Myers J, Kvale P. Castelman's Disease. *Mayo Clinic Proc* 1995; 70: 969-977
8. Stewart PM, McIntyre MA, Edwards CR. The Endocrinopathy of POEMS syndrome. *Scot Med J* 1989; 34: 520-522.
9. Osamu Watanabe, Kimiyoshi Arimura, Isao Kitajima. Greatly vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 1996 March; 347: 702.
10. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis I. The fibrilloses. *N. E. J. of Medicine* 1980; 302: 1333-43.