



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y NEUROFISIOLÓGICA DE PACIENTES CON
EL SÍNDROME POEMS EN UNA INSTITUCIÓN DE TERCER NIVEL DE
ATENCIÓN: ESTUDIO RETROLECTIVO DE 10 AÑOS**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DR. LUIS EDUARDO LEE CHEN

Director de Tesis:

Dr. Erwin Chiquete Anaya

Médico Adscrito del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador

Ciudad Universitaria, CD. MX. 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y NEUROFISIOLÓGICA DE PACIENTES CON
EL SÍNDROME POEMS EN UNA INSTITUCIÓN DE TERCER NIVEL DE
ATENCIÓN: ESTUDIO RETROLECTIVO DE 10 AÑOS**



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Benítez de León Rosales
Director de enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Carlos Gerardo Cantú Brito
Jefe de Servicio

Departamento de Neurología y Psiquiatría
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Felipe Vega Borda

Profesor titular del curso de Neurología clínica
Departamento de Neurología y Psiquiatría
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Edwin Chiquete Anaya
Director de tesis

Departamento de Neurología y Psiquiatría
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Luis Eduardo Lee Chen

Residente de tercer año de Neurología Clínica
Departamento de Neurología y Psiquiatría
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

CONTENIDO

I.	Resumen	4
II.	Antecedentes	6
III.	Planteamiento del problema	15
IV.	Justificación	18
V.	Hipótesis	20
VI.	Objetivos	20
VII.	Metodología	
	• Tipo de diseño	21
	• Área de estudio	21
	• Universo y muestra.....	21
	• Definiciones operacionales y conceptuales	21
	• Criterios de inclusión.....	29
	• Criterios de exclusión	29
	• Técnicas e instrumento de recolección de datos	29
	• Consideraciones éticas	30
VIII.	Plan de análisis de los resultados	31
IX.	Resultados	32
X.	Discusión	45
XI.	Conclusiones	47
XII.	Bibliografía	48

I. Resumen

Antecedentes: el síndrome POEMS también conocida de enfermedad de Crow-Fukase es una gamapatía monoclonal con afección multisistémica, es rara de predominio en hombres de edad productiva, en dónde la neuropatía es un criterio obligatorio, que puede ser progresiva y llevar a los pacientes hasta el encamamiento de no recibir un diagnóstico y tratamiento oportuno. Por este contexto se hace muchas veces dificultoso llegar a integrar el diagnóstico de manera oportuna.

Objetivo: describir las características clínicas y electrofisiológicas de pacientes con el síndrome POEMS y buscar las potenciales asociaciones entre la expresión clínica y las variables de los estudios de electro-diagnóstico.

Métodos: estudio retrospectivo-transversal de todos los casos atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con diagnóstico de síndrome de POEMS de 2009-2019

Resultados: Se encontraron 11 casos con diagnóstico de síndrome POEMS. Las características clínicas fueron comparables a reportes previos de la literatura. Según el patrón neurofisiológicas la mayoría de pacientes tuvieron patrón axonal, las características promediadas describen mayor afección en velocidad de conducción nerviosa y latencias más que en amplitudes. El predominio de la afección fue en miembros inferiores y de manera simétrica. Existe una tendencia a afectar más sistemas en los pacientes con neuropatía con patrón desmielinizante. El período de tiempo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico fue mayor en el grupo con patrón desmielinizante.

Conclusiones: Se observó en esta serie de casos que el patrón de afección de la neuropatía podría sugerir desmielinización de origen con inicio en miembros inferiores, pero el periodo de latencia desde el inicio de síntomas al momento del diagnóstico podría sugerir una teoría alterna. El patrón desmielinizante se asoció a mayor cantidad de sistemas afectados. El periodo de latencia al diagnóstico fue mayor en el grupo desmielinizante.

II. Antecedentes

El síndrome POEMS, también conocido como síndrome de Crow-Fukase, es un desorden multisistémico que incluye como parte del síndrome la sobrecarga de volumen, lesiones óseas, afección renal, papiledema, trombocitosis o policitemia y/o hipertensión pulmonar.

El síndrome de POEMS fue descrito por primera vez en Scheinker en 1938, es hasta 1956 por Crow quién describió un paciente con signos y síntomas correspondientes y mieloma. En 1968 por Crow y Fukase reportan un grupo de pacientes con Síndrome POEMS, pero no fue llamada de esta forma hasta 1980 por Bardwick quién adjudicó por primera vez el acrónimo. Fue hasta el año 2003 que Dispenzieri propuso los criterios diagnósticos tratando de unificar el conjunto de signos y síntomas^{1,2}.

➤ Epidemiología

Se presenta con más frecuencia en hombre con una relación 1.4 a 1, con edad promedio de 45 años. Se estima que la prevalencia es aproximadamente 0.3 por 100 000 habitantes según reportes en Japón³.

➤ Patología

La biopsia de nervio usualmente no es necesaria para realizar el diagnóstico de síndrome POEMS, pero en este síndrome se ha encontrado una desmielinización extensa en nervios periféricos, troncos, raíces dorsales y ventrales, sin afección de cordones posteriores. Primariamente respetando el axón, siendo este vulnerable por las alteraciones de la irrigación de los nervios que

se presume los afecta de manera secundaria⁷. Otros autores presumen la presencia de afección mixta desmielinizante y axonal.

➤ Patogénesis

Hasta el momento no existe una explicación completa sobre la etiopatogenia del síndrome que explique a cabalidad cada uno de sus componentes. Se sabe que el síndrome POEMS es una afección multisistémica, pero al igual que en la afección al nervio periférico, la patogenia está mediada por la proteína M, a través de la vía del complemento, afectando la irrigación del nervio provocando la afección de la mielina que recubre los axones. Esta Hipótesis se apoya por la presencia de infiltrados de citoquinas inflamatorias, IL-6, TNF y VEGF encontrados en evaluaciones histopatológicas en diversos estudios, más que por invasión de células plasmáticas⁷, como consecuencia de manera directa o indirecta afectando células endoteliales produciendo los cambios en la microvasculatura llevando a los cambios isquémicos que se traducen a daño neuropático crónico.

No se sabe por qué la afección sobre la mielina en autopsias predomina de manera proximal y no afecta con los cuerpos celulares, pero el daño axonal podría sugerir o no un cambio secundario.

A su vez se teoriza que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) serviría como marcador diagnóstico y de respuesta terapéutica¹.

➤ Clínica y Criterios diagnósticos

Para realizar el diagnóstico de síndrome POEMS debe tener 3 criterios mayores y 1 criterio menor.

Criterios mayores:

1. Polineuropatía

Dentro de los hallazgos encontrados en el síndrome se presentan como criterios indispensables la presencia de neuropatía periférica con afección motora y sensitiva, usualmente inicia con síntomas neuropáticos positivos, prominentemente dolor y en miembros inferiores, los síntomas son de predominio motor por lo que veremos una marcha neuropática con pasos altos al caminar (marcha equina). La presentación es simétrica y dependiente de distancia. Típicamente se describe el patrón electrofisiológico desmielinizante, pero pudiendo progresar a polineuropatía axonal en casos avanzados.

2. Paraproteinemia

La presencia de gamapatía monoclonal es uno de los criterios mayores obligatorios, con un patrón IgG/IgA lambda en el 75% de los pacientes que son analizados por electroforesis con inmunofijación. La presencia de proteína M en orina.

3. Factor de crecimiento vascular endotelial

Es un criterio mayor no mandatorio, un nivel mayor de 200 mg/dl tiene una especificidad del 95% y sensibilidad del 68%⁵. Se ha comparado su presencia en otras patologías como vasculitis, gamapatía u otras neuropatías encontrándose una elevación significativa en el síndrome POEMS más su presencia no realiza el diagnóstico, ni su ausencia no lo descarta completamente. Una vez realizado el diagnóstico, se puede utilizar como guía de respuesta terapéutica³⁰.

4. Otros criterios mayores incluyen la enfermedad de Castleman y lesiones óseas de los cuáles debe tener al menos uno de ellos para cumplir los requisitos de criterios mayores.

Criterios menores:

1. Organomegalia

La presencia de organomegalia se explica más frecuentemente a expensas de bazo en el 70%, hígado en el 47% y linfadenopatía en 43%, pudiendo en ser combinadas en el 11%.

2. Endocrinopatía

Por la alta prevalencia de distiroidismo y diabetes mellitus, estas no se incluyen como criterios diagnósticos de síndrome POEMS, se reportan en orden de frecuencia la impotencia sexual, ginecomastia, afección de paratiroides o pancreáticas.

3. Cambios en la piel

Los cambios en la piel se representan con lesiones hiperpigmentadas, engrosadas, hipertrichosis y hemangiomas. En menor frecuencia la presencia de rubor y uñas blancas y engrosadas son la presentación cutánea más frecuente. Se considera un fenómeno paraneoplásico, mas no se conoce el mecanismo por el cual ocurren, si se han relacionado a la presencia del factor de crecimiento vascular endotelial.

4. Sobrecarga hídrica

Este elemento se describe hasta en el 87% de los pacientes. En orden de frecuencia se presenta como edema periférico en miembros pélvicos, ascitis, con derrame pericárdico, pleural o una combinación simultánea.

5. Pulmón

Además del derrame pleural que es la afección más común en el pulmón, la hipertensión pulmonar definida como una presión sistólica pulmonar arriba de 40 mmHg.

6. También como criterios menores incluye la presencia de papiledema que se encuentra en el 50% de los casos de síndrome POEMS, trombocitosis reactiva y policitemia.

Existen otros signos y síntomas que no son criterios, pero podrían encontrarse como la pérdida de peso, dedos en palillo de tambor, trombosis, diarrea y bajos niveles de vitamina B12^{6,7,1}. Insuficiencia renal que se presenta con proteinuria mayor de 500 mg en 24 h, microhematuria en el 20% y/o disminución de la tasa de filtración glomerular debajo de 60 ml/min/1.73m².

➤ Evaluación de paraclínicos para neuropatía

-Electro neurografía y electromiografía:

Típicamente la neuropatía en el síndrome POEMS se sugiere es primariamente desmielinizante que se caracteriza por disminución de las velocidades de conducción nerviosa, prolongación de latencias y escasos bloqueos de la conducción. Se encuentra también diferentes grados de afección de daño axonal que se relaciona con disminución en los potenciales motores y sensitivos de acción compuesta. Es frecuente encontrar daño heterogéneo en la evaluación neurofisiológica es decir axonal y desmielinizante⁸, de predominio en miembros inferiores y simétrico.

La neuropatía en este síndrome se caracteriza por ser de afección longitud dependiente. El daño axonal es de predominio de nervios motores y de miembros pélvicos. En enlentecimiento es más prominente en segmentos intermedios del nervio que en porciones distales⁶.

-Punción lumbar:

Se encuentran anormalidades en el líquido cefalorraquídeo en el 50% de las ocasiones aproximadamente, caracterizado principalmente por hiperproteinorraquia arriba de 50 mg/dl. Son hallazgos inespecíficos e inconsistentes. Podría ser de mayor ayuda diagnóstica en los casos con desmielinización o daño axonal es limítrofe y que apoye la posibilidad que la patología es inmunomediada. También podría ser útil para detectar células malignas como abordaje de infiltración linfoproliferativa cómo parte del diferencial de gamapatías.⁹.

-Estudios patológicos:

La biopsia de nervio, la cual usualmente se realiza del sural, además de demostrar los hallazgos ya vistos en los estudios neurofisiológicos, con diferentes grados de afección de tipo crónica tanto desmielinizante como axonal, podría realizarse como parte del abordaje de un diferencial diagnóstico, como sería en el caso de infiltración linfoproliferativa al nervio, vasculitis o hallazgos que podrían sugerir otra patología^{10,11}.

➤ Estratificación de riesgo

Pacientes con síndrome POEMS se han estratificado de acuerdo a su riesgo, los factores tomados en cuenta son: edad mayor de 50 años, hipertensión pulmonar, efusión pleural, tasa de filtración glomerular menor a 30 ml/min/1.73²; un factor se considera leve, 2 factores medio y 3 a 5 se considera alto riesgo².

➤ Diagnóstico diferencial neurofisiológico

Desde el punto de vista neurológico, la neuropatía el cuál es un criterio mayor indispensable para realizar el diagnóstico de síndrome POEMS, también uno de los síntomas iniciales más frecuentes de los principales diagnósticos diferenciales es la polineuropatía desmielinizante crónico idiopática (CIDP).

No es raro que ante el diagnóstico de una neuropatía desmielinizante crónica se considera el CIDP como una posibilidad diagnóstica. Se pueden observar prominente enlentecimiento de las velocidades de conducción en porciones intermedias que distales de nervios. Al contrario de CIDP que tiene un patrón multifocal involucrando proximales y distales¹. En síndrome POEMS es raro ver bloqueos de la conducción y con frecuencia el daño axonal severo es dependiente de distancia.

Del diferencial de gamapatías monoclonales con polineuropatía periférica considerar también el mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y amiloidosis¹⁸. A diferencia del síndrome POEMS, el mieloma muestra un patrón clínico que es simétrico sensitivo o sensitivo-motor leve de tipo axonal, en la macroglobulinemia de Waldeström el patrón es simétrico, progresivo y sensitivo motor de tipo desmielinizante, amiloidosis además de la neuropatía sensitiva axonal, puede tener síntomas autonómicos, insuficiencia cardiaca, renal, macroglosia y pérdida de peso. La Enfermedad de Castleman puede ser variable el daño axonal o desmielinizante y simular un CIDP.

Un abordaje diferencial amplio de patología desmielinizante y/o axonal polineuropático debe incluir etiologías infiltrativas, inflamatorias tipo vasculitis o enfermedades del tejido conectivo, tóxico/metabólicas, hereditarias, vasculares son menos probables en el contexto de un paciente con afección multisistémica como es el síndrome POEMS¹⁹.

➤ Tratamiento

No existe un tratamiento estandarizado, la tendencia es que la presencia de afección en la médula ósea o 3 o más plasmocitomas se debe manejar como enfermedad sistémica, en este caso si el paciente es capaz de tolerar trasplante de médula ósea y quimioterapia sería la primera línea. Si la afección es focal con 2 o menos plasmocitomas el tratamiento debe incluir radioterapia como primera línea.

La quimioterapia puede estar a base de un agente alquilante como melfalán, hay evidencia de tratamiento con bortezomid, ciclofosfamida, el último esquema disminuye el riesgo de neuropatía. También reportan el uso de la talidomida o lenalidomida como inhibidores de tumores secretores de citoquinas como IL-6, los cuáles se están considerando de acuerdo a diferentes opiniones, la

lenalidomida como primera línea de manejo^{2,12,13,14}. En reportes de casos con resultados discrepantes los anticuerpos monoclonales dirigidos al VEGF como el bevacizumab³¹.

Por la rareza del síndrome no existen estudios clínicos que comparen las diferentes terapias, impresionaría que las terapias tienen respuestas y sobrevida razonables, aunque los pacientes con alto riesgo se benefician de trasplante de médula ósea²⁰.

El manejo multidisciplinario es esencial en el cuidado del paciente con síndrome POEMS. Según la severidad de la neuropatía debe incluirse en el manejo de la discapacidad el uso de órtesis, andaderas, adaptaciones en casa, terapia física, terapia ocupacional y apoyo psicológico.

➤ Seguimiento

El seguimiento del síndrome POEMS se realiza a través de biopsia y aspirado de médula ósea, electroforesis de proteína y proteína M en orina y suero, la respuesta con factor de crecimiento vascular endotelial, radiológico a través de PET en busca de lesiones óseas. La neuropatía se puede seguir clínicamente a través de escalas de evaluación clínica como por ejemplo ONLS (*overall neuropathy limitation scale*) la cual es subjetiva a diferencia de las velocidades de conducción nerviosa y electromiografía¹².

➤ Pronóstico

El síndrome POEMS es una enfermedad con afección multisistémica de curso crónico, progresivo. Se reporta una sobrevida del 94% a 5 años¹². La afección renal con una tasa de filtración glomerular menor a 60 mg/ml/min y aumento de la presión de la arteria pulmonar aumentan la vulnerabilidad del enfermo. De las causas de muerte que se reportan como más frecuente está la insuficiencia renal aguda, procesos infecciosos, falla cardiorrespiratoria o eventos vasculares cerebrales¹⁵.

La presencia de Trombocitosis y proliferación de células plasmáticas dentro de la médula ósea predispone a eventos cerebrovasculares isquémico con un riesgo de 13.4% a 5 años¹⁶.

Se han encontrado correlaciones entre los diferentes hallazgos en el síndrome POEMS y su pronóstico, donde se correlacionó las manifestaciones sistémicas del síndrome POEMS con la presencia de lesiones óseas¹⁷.

La historia natural de la neuropatía es que progrese hasta inhabilitar al paciente para la marcha, pudiéndose limitar la progresión hasta en el 75% de los casos con tratamiento temprano.

Buscamos que exista asociación entre el patrón neurofisiológico de la neuropatía y el perfil clínico del paciente con síndrome POEMS.

III. Planteamiento del problema

El síndrome POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes) es un desorden de células plasmáticas con afección sistémica cuyo acrónimo describe las características del síndrome: polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios en la piel, aunque no todos los sistemas afectados están en relación al acrónimo. Para realizar el diagnóstico no existe un estudio confirmatorio, se requiere la presencia de 3 criterios mayores los cuales son: polineuropatía, el desorden de células plasmáticas, lesiones óseas, la presencia de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y/o Enfermedad de Castleman y al menos uno de seis criterios menores en donde se incluye la organomegalia, edema periférico, endocrinopatía, cambios cutáneos, papiledema y policitemia según Dispenzieri, et al³.

Se presenta con más frecuencia en hombre con una relación 1.4 a 1, con edad promedio de 45 años. Se estima que la prevalencia es aproximadamente 0.3 por 100 000 habitantes según reportes de Japón³. Es una enfermedad rara, lo cual hace que sea menos frecuente incluida en el diagnóstico diferencial de una neuropatía desmielinizante, inclusive en múltiples reportes siendo erróneamente diagnóstica y tratada.

La neuropatía además de ser un criterio mayor, invariablemente aparece en el síndrome POEMS, también suele ser uno de los síntomas iniciales que se presenta con afección sensitiva, motora, distal, simétrica llegando a afectar las 4 extremidades incluso podría progresar, lo que hace posible al momento de la evaluación clínica y neurofisiológica que se confunda con otras enfermedades como el síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía crónica desmielinizante inflamatoria u otras gamapatías que también podrían tener un patrón parecido.

A nivel del nervio periférico se considera que la neuropatía es de tipo desmielinizante, de acuerdo a estudios neurofisiológicos existe desmielinización de los segmentos intermedios más que en los distales y daño axonal en predominio distal tanto en nervios motores como sensitivo. Pudiendo ser frecuente que se encuentre de manera mixta en muchas ocasiones. Histopatológicamente se ha demostrado esta distribución, aunque no se conoce la causa de la distribución de esta afección⁴. Se hace complejo el diagnóstico de síndrome POEMS por la inespecificidad de los estudios neurofisiológicos y patológicos.

Es la evolución natural en la mayoría de los casos que progrese hasta incapacitar la marcha de paciente. Usualmente por la rareza del síndrome y la inespecificidad de los síntomas hay un retraso en el diagnóstico, siendo una patología tratable, pudiéndose evitar que progrese hasta el encamamiento en el 75% de los casos con tratamiento oportuno, teniendo un mejor pronóstico de hasta 14 años de sobrevida.

Al tomar en cuenta los criterios menores por ser inespecíficos podría ser una variable de confusión para el diagnóstico, si no se llegara a integrar una gamapatía como posibilidad diagnóstica.

Dentro de las hipótesis probables que podría explicar la afección multiorgánica es que se deba a procesos inflamatorio, en relación con el aumento de citoquinas, interleucinas y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), más que la infiltración de células plasmáticas¹. Se ha encontrado una relación diagnóstica con alta sensibilidad y especificidad ante la presencia del VEGF en síndrome POEMS, además de guía de respuesta terapéutica.

Al ser un síndrome con poca prevalencia existe poca investigación al respecto. La investigación acerca de la neuropatía en el síndrome POEMS se ha enfocado a caracterizar sus síntomas, desde el punto neurofisiológico e histopatológico a caracterizar el tipo de afección al nervio. No

encontramos hasta el momento de la realización de este escrito, en publicaciones previas búsqueda de asociaciones potenciales entre el patrón de afección en los distintos nervios afectados y el perfil clínico en el síndrome POEMS, nos propusimos realizar un estudio dedicado a dicha asociación.

IV. Justificación

El síndrome POEMS es una patología de baja prevalencia, la neuropatía está presente en el total de las personas que la padecen, cuyo diagnóstico diferencial es amplio y en repetidas ocasiones se reporta que reciben un tratamiento no correspondiente a la patología, mientras que la historia natural de la neuropatía es progresiva hasta inhabilitar al paciente para la marcha, pudiéndose limitar la progresión hasta en el 75% de los casos al iniciar tratamiento temprano y prolongar la sobrevida, la cual se documenta de hasta de 14 años.

Hasta el momento de la revisión no se encontraron estudios acerca de los tipos de afección neuropática buscando potenciales asociaciones con el perfil clínico en el síndrome POEMS. Se desea conocer la relación que existe entre el perfil clínico del síndrome POEMS cómo son sus características, síntomas, signos, órganos afectados y las características neurofisiológicas de la neuropatía para poder dar una mejor caracterización diagnóstica temprana y por ende un tratamiento correspondiente. A través de la publicación ayudaríamos a complementar la limitada de cantidad de casos del síndrome POEMS publicados y las características neurofisiológicas de la neuropatía. Además, corroborar con la literatura ya publicada la fisiopatología de la neuropatía, a través de la caracterización de los patrones neuropáticos. El estudio de potenciales asociaciones del patrón neurofisiológico podría ofrecer nuevos puntos de vista acerca del abordaje de diagnóstico, nuevos potenciales factores de riesgo asociados a cada patrón de neuropatía no tomados en cuenta hasta el momento, a largo plazo inclusive podría tomar en cuenta dentro de la toma de decisiones para las distintas opciones de tratamiento y sobre el pronóstico del síndrome POEMS.

Los resultados serán diseminados a través de posters y publicaciones en revistas indexadas para que estén disponibles a las distintas disciplinas involucradas en esta patología para beneficio de la comunidad médico-científico, para la investigación y primordialmente aportar a la salud de los pacientes con diagnóstico de síndrome POEMS, a través de un diagnóstico y tratamiento temprano mejorando el pronóstico funcional y la sobrevida.

V. Hipótesis

H1. Existe en el síndrome POEMS una asociación potencial entre el patrón de la neuropatía y el perfil clínico de los pacientes.

VI. Objetivos

Objetivo general:

- Describir las características clínicas y electrofisiológicas de pacientes con el síndrome POEMS y buscar las potenciales asociaciones entre la expresión clínica y las variables de los estudios de electro-diagnóstico.

Objetivos específicos:

- Describir las características clínicas, laboratorio y electrofisiológicas de una serie de pacientes con síndrome POEMS.
- Mencionar los nervios periféricos evaluados en estudios de electro-neurografía, sus características y clasificarlos de acuerdo con su patrón neurofisiológico.
- Identificar el perfil clínico del grupo de pacientes con síndrome POEMS y las potenciales asociaciones de acuerdo con las características neurofisiológicas de los nervios afectados.
- Establecer el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico en relación al patrón neuropático.
- Comparar las características clínicas del presente estudio con las observadas en reportes previos descritos en la literatura (Jian, et al.⁶ Nakanishi, et al.¹⁷ Dispenzieri²⁰).

- Comentar las características neurofisiológicas de la neuropatía y compararlas a estudios previos reportados en la literatura (Ju-Hong, et al.¹²).

VII. Metodología

Tipo de estudio: Estudio retrolectivo, descriptivo y transversal.

Área de estudio: Se realizó el estudio en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Universo y muestra: Todos los expedientes médicos con diagnóstico consignado de síndrome POEMS atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el periodo de tiempo de 2009 a 2019. La muestra será igual al Universo.

Tabla 1

Definiciones operacionales y conceptuales

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Valor
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contado desde su nacimiento	Años consignados en el expediente de un paciente al momento del diagnóstico.	En años.
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	El consignado en el expediente.	Masculino

Tiempo al diagnóstico	Periodo de tiempo desde el inicio del primer síntoma hasta el momento del diagnóstico.	El consignado en el expediente del inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico.	En meses.
Polineuropatía axonal	Afección patológica a múltiples nervios periféricos por degeneración del axón.	Disminución de la velocidad de conducción a no menor de 90%, cuando la amplitud >30% o disminución de la velocidad a no menos de 60% cuando la amplitud es menor del 30% del normal.	Polineuropatía axonal
Polineuropatía desmielinizante	Afección patológica a múltiples nervios periféricos por degeneración de la vaina de mielina.	-Latencia motora prolongada >50% en 2 nervios, excluyendo patología del n. mediano -Reducción de la velocidad de conducción nerviosa >30% en nervios de miembros inferiores -Prolongación de la latencia de la onda F >30% en 2 nervios. -Bloqueo de la conducción >50% proximal CMAP Vs distal.	Polineuropatía desmielinizante.

-Dispersión temporal
 >30% aumento entre pico
 CMAP negativo
 proximal y distal.

Latencia distal motora

El tiempo que toma la conducción nerviosa desde el sitio del estímulo hasta llegar a la unión neuromuscular.

Representa el tiempo desde el inicio de la deflexión del estímulo del potencial de acción motor (CMAP) hasta la base de la curva graficada en el estudio de velocidades de conducción nerviosa.

Dependiendo del nervio estimulado puede ser normal o prolongado en milisegundos (ms).
 Los valores distales normales son:
 -N. Mediano < 3.8
 -N. Cubital < 3.8
 -N. Peroneo < 4.7
 -N. Tibial < 4.7
 -N. Radial < 3.8

Los valores proximales normales son:
 -N. Mediano < 7.5
 -N. Cubital < 7.1
 -N. Peroneo < 13.5
 -N. Tibial < 13.5
 -N. Radial < 5.5

Velocidad de conducción nerviosa motora

Es la medida de velocidad de la conducción más rápida a través del axón en un nervio motor estudiado, luego

Distancia entre un estímulo proximal y uno distal, dividido entre la diferencia de la latencia proximal menos la distal en metro/s (m/s).

Dependiendo del nervio estimulado puede estar normal o disminuida en metros/s (m/s).
 Los valores normales son:
 -N. Mediano >49

	de un estímulo eléctrico.		-N. Cubital >49 -N. Peroneo >49 -N. Tibial >41 -N. Radial >44
Potencial de acción motora (CMAP).	La amplitud de la curva que refleja el número de fibras despolarizadas tras el estímulo eléctrico medida en el curso del nervio presináptico, la unión neuromuscular y la fibra muscular.	Tras la estimulación nerviosa corresponde a la medida desde la base de la deflexión hasta su pico, medido en milivoltios.	Dependiendo del nervio estimulado puede estar normal o disminuida en milivoltios (mV). -N. Mediano >5 -N. Cubital >5 -N. Peroneo > 3 -N. Tibial > 5 -N. Radial >5
Velocidad de conducción nerviosa sensitiva	Es la medida de velocidad de la conducción más rápida a través del axón en un nervio sensitivo estudiado, luego de un estímulo eléctrico.	La velocidad de conducción nerviosa es calculada midiendo la distancia entre los electrodos y dividiéndola entre la latencia de inicio.	Dependiendo del nervio estimulado puede estar normal o disminuida en metros/s (m/s). Los valores normales son: -N. Mediano >49 -N. Cubital >50 -N. Peroneo >41 N. Sural >40 -N. Radial >5

Potencial de acción sensitivo (SNAP)	Es un potencial compuesto que representa la sumación del grupo de fibras individuales.	Se mide la amplitud desde la base hasta el pico de onda producida por el estímulo eléctrico, representación de la sumatoria de fibras despolarizadas.	Dependiendo del nervio estimulado puede estar normal o disminuida en milivoltios (mV). -N. Mediano >12 -N. Cubital >12 -N. Peroneo > 15+/-8 -N. sural > 12 -N. Radial >12
Latencia distal sensitiva	Representa el tiempo de la conducción de un nervio sensitivo, desde el estímulo hasta el sitio de registro.	Es el tiempo desde el estímulo hasta el pico de la onda trifásica.	Dependiendo del nervio estimulado puede ser normal o prolongado en milisegundos (ms). Los valores distales normales son: -N. Mediano < 3 -N. Cubital < 3 -N. Peroneo < 3.8 -N. sural < 3 -N. Radial < 3
Organomegalia	Crecimiento anormal de un órgano.	Crecimiento anormal de un órgano, tamaños normales para un adulto son los siguientes: Bazo: 12 cm Hígado: 10 a 12.5 cm craneocaudal, 20 A 23 cm diámetro transverso. Riñón: 10 a 14 cm. Nódulo linfático: 1 cm.	La presencia de organomegalia: -Hígado -Bazo -Riñón -Enf. De Castleman. -Adenopatía -Plasmocitomas -Hepatoesplenomegalia y linfadenopatía.

Endocrinopatía	Disfunción del eje hormonal/endocrino.	La presencia de signos o síntomas y/o paraclínicos correspondiente a disfunción de glándulas endocrinas: disfunción sexual, pancreática, y paratiroides, tiroides.	La presencia de disfunción en órganos sexuales (hipogonadismo, ginecomastia) pancreáticas (diabetes mellitus), desórdenes de paratiroides (hiperparatiroidismo), tiroidea (hiper o hipotiroidismo), Insuficiencia adrenal.
Clona de células plasmáticas	Producción anormal de inmunoglobulinas.	La presencia de un patrón monoclonal en electroforesis en sangre, proteína M en orina o en aspirado de médula ósea.	-Patrón monoclonal IgA, IgG o IgM en electroforesis en sangre. -Presencia de Proteína M en orina en (%). Células plasmáticas en médula ósea en (%).
Cambios en la piel	Anormalidades cutáneas.	Evaluación clínica de patología por dermatólogo.	Presencia de lesiones cutáneas: -Lesiones hiperpigmentadas. -Engrosamiento cutáneo. -Hipertriosis -Hemangioma -Uñas blancas y engrosadas. -Rubor -Fenómeno de Raynaud.

Sobrecarga de volumen	Expansión anormal de líquido extracelular.	Presencia de edema periférico, ascitis, efusión pleural, efusión pericárdica o la combinación simultánea.	Presencia de: -Edema periférico -Ascitis -Efusión pleural -Efusión pericárdica. -Combinación simultánea.
Hipertensión pulmonar	Presión aumentada en el sistema de arteria pulmonar con aumento de la resistencia vascular pulmonar.	Presencia de hipertensión pulmonar, con presencia de presión sistólica pulmonar arriba d 40 mmHg por ecocardiograma.	-Hipertensión pulmonar presente.
Lesiones óseas	Presencia de lesiones óseas tipo escleróticas o líticas.	Lesiones óseas escleróticas, líticas o plasmocitomas y el número que presenta documentado por estudios de imagen.	-Osteoescleróticas. -Líticas -mixtas
Falla renal	Afección de parénquima renal con afección membranoprolif erativa, consecuentemen te con disminución de la tasa de	Síntomas o signos renales y alteración de tasa de filtración glomerular y proteinuria en 24 hora. Además del cálculo de la tasa de filtración glomerular con la ecuación de CKD-EPI.	-Proteinuria normal: menor a 150 mg/d. 150 -500 mg/d moderado 500-3500 mg/d severo. -Tasa de filtración glomerular <60 en ml/min/1.73m ²

	filtración glomerular y/o proteinuria.		
Trombocitosis	Hiperproducción de megacariocitos en médula ósea, reactivo al proceso sistémico.	En hemograma, presencia de más de 450 000 plaquetas/mcl	Conteo de plaquetas en hemograma con más de 450 000 plt/mcl
Papiledema	Visión borrosa, diplopía o dolor ocular. Edema de papila a la oftalmoscopia.	Presencia de edema de papila identificada por oftalmólogo.	Presencia de papiledema.
Policitemia	Síntoma de plétora, por exceso de glóbulos rojos en sangre.	Presencia en hemograma hemoglobina en mujeres mayor a 14 g/dl y en hombres mayor a 17 g/dl.	Más de 15 g/dl Hb en mujeres o 17 g/dl en hombres.
Pérdida de peso significativa.	Pérdida de peso significativa no justificada.	Pérdida de peso de más de 4.5 kg o 10 lb en un periodo menor a 1 año	Pérdida de peso mayor a 4.5 kg o 10 lb consignada en el expediente.
Fatiga	Cansancio, somnolencia, agotamiento, extenuación, debilidad.	Fatiga como parte del síndrome constitucional en donde se engloba la astenia, anorexia, pérdida de peso.	Presencia de fatiga consignada en el expediente.
Proteinorraquia	La presencia de hiperproteinorraquia sugiere un	Presencia de más de 50 mg/dl de proteína en líquido cefalorraquídeo	Proteínas en líquido cefalorraquídeo arriba de 50 mg/dl.

	proceso inflamatorio en el sistema nervioso central.	obtenido en punción lumbar.	
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	Proteína producida por células que estimulan la formación de vasos sanguíneos. Se sobre expresa en síndrome POEMS.	Niveles de VEGF consignado en laboratorio, siendo patológico arriba de 200 mg/dl.	Nivel de VEGF consignado en expediente.

Criterios de inclusión:

- Todo expediente con diagnóstico consignado de síndrome POEMS que cumplan con los criterios diagnósticos según Dispenzieri et al. (3 criterios mayores y 1 criterio menor).
- Poseen todos los datos necesarios que corroboren el diagnóstico de síndrome POEMS.
- Diagnóstico realizado en el periodo de junio 2009 a junio 2019.
- Mayor de 18 años de edad.

Criterios de exclusión:

- Pacientes en evaluación aún no conclusiva de síndrome POEMS.
- Síndrome POEMS atípico sin neuropatía.

Técnicas e instrumento de recolección de datos:

Se solicitó a registros médicos todos los expedientes con diagnósticos de Síndrome POEMS. Luego se procedió a revisar para descartar aquellos que no cumplan con los criterios de inclusión y exclusión. Los datos de los expedientes seleccionados fueron revisados exclusivamente por el autor del trabajo y el cual utilizó una hoja de captura de datos para extraer la información necesaria para el estudio. En los formularios de recolección se utilizó un método de codificación que sólo fue conocido por el autor, para proteger la confidencialidad de los mismos.

Consideraciones éticas

Debido a que se trata de un estudio retrospectivo y nos basaremos en datos consignados en el expediente clínico, el mismo no representará riesgo alguno para el bienestar de los pacientes. No se analizarán datos personales o de contacto que permitan identificar de forma personal a los individuos, por lo que no se vulnera su privacidad.

El estudio se llevará a cabo siguiendo las normas dictadas por la Declaración de Helsinki y las normas de Buenas Prácticas Clínicas.

Para realizar este estudio se solicitó la anuencia del jefe del Servicio de Neurología y se solicitó la aprobación por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

El autor da fe de que toda la información obtenida de los expedientes clínicos fue utilizada exclusivamente con propósito de investigación, ajustándose a las normas y criterios del Código Nacional de Ética y de las del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, manteniendo en todo momento la confidencialidad de los datos personales de los pacientes incluidos en el estudio.

VIII. Plan de análisis de los resultados

Todas las operaciones estadísticas fueron realizadas con el programa informático para análisis de datos Epi Info 7.2.3.1 para Windows. Con la información recolectada se procedió a presentar los datos mediante tablas y se analizaron los resultados con medidas de tendencia central y se presentaron a través de tablas y se describieron en la discusión del trabajo.

Los datos demográficos se presentaron como frecuencias relativas simples en la forma de porcentajes. Las variables cuantitativas continuas de distribución normal se analizaron como promedios y desviación estándar, mientras que las de distribución no paramétrica se presentaron como medianas con límites mínimo y máximo, o con rangos intercuartilares, según sea el caso.

IX. Resultados

- Características del síndrome POEMS

Según objetivo específico 1, se incluyeron a 9 hombres y 2 mujeres (ver tabla 2) con una relación de 4.5. La media de edad fue de 43 años (rango, 80 y 27), 36% fueron diagnosticados luego de los 40 años de edad.

Neuropatía

El síntoma inicial más común fueron los síntomas neuropáticos en el 54% de los casos. El total de los pacientes tuvo síntomas neuropáticos sensitivo y déficit motor. El patrón más frecuente fue el tipo axonal 45%, desmielinizante 36% y 18% se presentaron con neuropatía mixta al momento del diagnóstico. En ningún paciente se realizó biopsia de nervio.

Organomegalia

Organomegalia estuvo presente en el 72% de la muestra. Adenopatía fue lo más frecuente en 7 pacientes (63%), hepatomegalia 27%, esplenomegalia 27%, Enfermedad de Castleman 27%. El 36% tuvieron organomegalia en más de 1 órgano.

Endocrinopatía

Afección de tiroides y del eje gonadal fue lo más frecuente en el 54%. Sólo 1 paciente tuvo alteración de pruebas del eje adeno-pituitaria. Diabetes mellitus se encontró en el 27% de los pacientes. Hipotiroidismo en el 54% de los casos.

Discrasia de células plasmáticas

El 100% de la muestra tuvo evidencia de desorden proliferativo monoclonal. Con más frecuencia se encontró pico monoclonal IgG lambda.

Cambios en la piel

Se encontró con alteraciones en el 72% de la muestra. En orden de frecuencia se diagnosticó la presencia de hemangiomas, telangiectasias y engrosamientos de piel.

Sobrecarga de volumen

Varias formas y combinaciones de sobrecarga de volumen afectando hasta el 72% de los pacientes. Efusión pleural fue la más frecuentemente descrita, seguido en frecuencia por edema periférico y ascitis.

Papiledema

Se observó papiledema en el 27% de los pacientes evaluados.

Pulmón

Se encontró hipertensión pulmonar en el 18% de los evaluados.

Lesiones óseas

Se documentaron 5 pacientes con lesiones osteoescleróticas y 2 pacientes con lesiones mixtas (45% y 18% respectivamente). No se observaron lesiones osteoblásticas.

Factor de crecimiento vascular endotelial.

Se encontró elevado (usando referencia como normal <200 pg/ml) en el 90% de los pacientes. La media para nivel de VEGF fue de 3870 pg/ml (rango entre 93 y 10088 pg/ml).

Tabla 2

Características de los pacientes con síndrome POEMS y sus frecuencias.

Características Clínicas		Estudio Actual n=11 (%)
Edad mediana de inicio de síntomas	En años.	43
Sexo	Masculino	9 (81)
Polineuropatía	total	11(100)
	Axonal	5(45)
	Desmielinizante	4(36)
	Mixta	2(18)
Organomegalia		8(72)
	Hepatomegalia	3(27)
	Esplenomegalia	3(27)
	Linfadenopatía	7(63)
Endocrinopatía	Enfermedad de Castleman	3(27)
	Eje gonadal	6(54)
	Eje adrenal	1(9)
	Prolactina aumentada	3(27)
	Ginecomastia o galactorrea	NA
	Diabetes mellitus	3(27)
Discrasia de célula plasmática monoclonal	Hipotiroidismo	6(54)
	Pico monoclonal	11(100)
	IgA-λ	1(9)
	IgG-λ	5(45)
	IgM-λ	1(9)
	IgG-κ	4(36)
Cambios en la piel	IgA-κ	1(9)
		8(72)
	Hiperpigmentación	2(9)
	Acrocianosis y plétora	NA
	Hemangioma/telangiectasia	3(27)

	Hipertricosis	1(9)
	Engrosamiento	2(18)
Papiledema		3(27)
Sobrecarga de volumen		8(72)
	Edema periférico	5(45)
	Ascitis	5(45)
	Efusión pleural	6(54)
Lesiones óseas		7(63)
	Osteoesclerótica	5(45)
	Lítica	NA
	Mixta	2(18)
Hipertensión pulmonar	>40 mmHg en la arteria pulmonar	2(18)
Trombocitosis	>450 000 plt	1(9)
	Hb > 15g/dl en mujeres o >17 g/dl en hombres.	1(9)

FUENTE: datos del autor

- Estudios Neurofisiológicos

Resultado 2, se realizaron estudios de electro neurografía en 11 pacientes (ver tabla 3), evaluándose un total de 110 nervios; sensitivos, medianos, ulnares y surales. La evaluación motora sobre los nervios medianos, ulnares, fibulares, tibiales de manera bilateral; que incluyó velocidad de conducción, latencia y amplitud. 36 nervios no condujeron información ante el estímulo, los cuales no se tomaron en cuenta para el análisis de los datos. La tendencia a ser más afectados la latencia, velocidad que la amplitud motora en miembros y más en miembros inferiores que superiores. Sin diferencia inter lado significativa.

No se evocó amplitud motora en 22 de los estímulos sobre nervios motores, todos de los miembros inferiores. Estando disminuida en el 59% de las amplitudes restantes analizadas. La velocidad de conducción nerviosa se encontró sin respuesta en 34 de las ocasiones, disminuida en el 79% de la

velocidad normal, con parecida distribución entre miembros superiores e inferiores, en un rango de 22 a 100m/s, con una media porcentual de enlentecimiento del 93%. Latencias estuvieron prolongadas más severamente en nervios ulnares que en nervios medianos motores y más afectados en tibiales que en nervios peroneos. Más prolongadas también las latencias en miembros superiores que inferiores. No se encontraron bloqueos de la conducción.

El promedio de amplitudes de nervios sensitivos en miembros superiores era normal, a nivel del nervio sural había una disminución del 52% de la amplitud. La velocidad de conducción nerviosa sensitiva con disminución más en miembros superiores que inferiores, con promedio del 83% respecto a la normalidad, sin diferencia entre el mediano y el ulnar. La latencia de nervios sensitivos estuvo prolongada 225% en promedio, siendo esta más prolongada que en miembros superiores.

Tabla 3

Características neurofisiológicas de estudios de electro-neurografía.

		Estudio actual		
		N	Mediana ±DE distal	Mediana±DE (%)
Latencia motora (ms)	Mediano	20	4,615±1,18	121,44±31
	Ulnar	22	5,3±4,5	139,47±118,4
	Tibial	12	4,45±2,1	94,7±44,7
	Peroneo	10	4,28±0,7942	91,1±16,8
VCN motora (m/s)	Mediano	20	40,55±9,5	82,6±19,3
	Ulnar	22	42,5±14,9	86,7±30
	Tibial	12	37,2±5,9	84,6±13,4
	Peroneo	10	49,4±20,7	120,4±50,5
CMAP (mV)	Mediano	22	4,4±1,87	
	Ulnar	22	4,7±2,8	
	Tibial	12	5,1±2,7	

SNAP (mV)	Peroneo	10	3,52±0,71	
	Mediano	21	15,09±11,56	
	Ulnar	20	16,65±9,65	
VCN sensitivo (m/s)	Sural	10	6,8±3,98	
	Mediano	21	39,09±9,77	78,18±19,549
	Ulnar	20	39,35±11,57	78,7±23,14
	Sural	12	38,7±13,9	94,39±34,87
Latencia sensitiva (ms)	Mediano	20	7,5±12,32	
	ulnar	20	5,21±5,41	
	sural	10	7,62±9,95	

FUENTE: datos del autor

- El perfil clínico de síndrome POEMS y sus potenciales asociaciones.

Resultado 3, según el patrón de la neuropatía (ver tabla 4) entre el grupo con patrón axonal y desmielinizante no hubo diferencia de organomegalia, si fue menos frecuente en el grupo mixto. Endocrinopatía fue más frecuente en el grupo de desmielinizante 63% dónde predominó la disfunción gonadal, la prolactina y el hipotiroidismo. Se observó mayor frecuencia de diabetes mellitus en el grupo con patrón axonal. No impresionó predominio de afección de piel entre los grupos de patrones neuropáticos. 2 de 3 pacientes con papiledema tenían patrón axonal. El 72% de la sobrecarga hídrica independientemente del sitio se presentó en el grupo con patrón desmielinizante. Lesión Osteoesclerótica fue la más frecuente, sin diferencia entre grupos. La pérdida de peso fue encontrada 75% de las veces en el grupo con patrón axonal. La trombocitosis, policitemia y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) aumentado se encontró más en desmielinizante que en los otros grupos. El número de características diagnósticas que son criterios mayores diagnósticos, 3 pacientes del grupo axonal tuvieron 4 criterios, a diferencia de 1 del grupo con patrón desmielinizante. Según el número de características que son criterios

menores diagnósticos 4 pacientes tuvieron 3 criterios menores en el grupo axonal. Del grupo con patrón desmielinizante se observó 2 pacientes uno con 5 y otro con 7 criterios diagnósticos menores.

Tabla 4

Patrón neurofisiológico y características clínicas

		Axonal N (%)	Desmielinizante N (%)	Mixto N (%)	Total
Edad de inicio de síntomas	Media de edad.	49	44	35	43
Sexo	Femenino	1(50)	1(50)		2
	Masculino	4(44)	3(33)	2(22)	9
Organomegalia	Hepatomegalia	1(33)	2(66)		3
	Esplenomegalia	1(33)	2(66)		3
	Linfadenopatía	4(57)	2(28)	1(14)	7
	Enfermedad de Castleman	2(66)	1(33)		3
	Eje gonadal	1(17)	4(66)	1(17)	6
	Eje adrenal		0 1(100)	0	1
Endocrinopatía	Prolactina aumentada		3(100)		3
	Diabetes mellitus	3(10)			3
	Hipotiroidismo	1(17)	4(66)	1(17)	6
Discrasia de célula plasmática monoclonal	Proteína M en electroforesis de proteína	5 IgG (45)	IgG 2 IgA2	2 IgG (18)	11
	Hiperpigmentación		2(100)		2
Cambios en la piel	Hemangioma/telangiectasia	1(33)	1(33)	1(33)	3
	Hipertrichosis			1(100)	1
	Engrosamiento	1(50)	1(50)		2

Papiledema	Presente	2(66)	1(33)		3
Sobrecarga de volumen	Edema periférico	1(20)	3(60)	1(20)	5
	Ascitis	1(20)	3(60)	1(20)	5
	Efusión pleural	2(33)	2(33)	2(33)	6
Lesiones óseas	Osteoclerótica	3(43)	3(43)		7
	Esclerótica y lítica		1(50)	1(50)	2
Hipertensión pulmonar	>40 mmHg en la arteria pulmonar		2(100)		2
Pérdida de peso	>4.5 kg o 10 lb.	3(75)	1(25)		4
Fatiga	Presente		1(100)		1
Trombocitosis	>450 000 plt		1(100)		1
Policitemia	Hb > 15g/dl en mujeres o >17 g/dl en hombres.		1(100)		1
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	>200mg/dl	3(33)	4(44)	2(22)	9
Número de Características diagnósticas de Sd. POEMS (criterios mayores)	2				
	3	1(50)		1(50)	2
	4	3(60)	1(20)	1(20)	5
	5		1(100)		1
Número de características diagnósticas de Sd de POEMS (criterios menores)	3	4(100)			4
	4				
	5		1(50)	1(50)	2
	6				
	7		1(100)		1
	8				

FUENTE: datos del autor

- **Tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas y el diagnóstico**

Resultado 4, en promedio fue mayor el tiempo entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico de síndrome POEMS en el grupo de pacientes con patrón desmielinizante con 18 meses, 10 meses para los axonales y 8 meses (ver tabla 5) para los pacientes con patrón mixto. Siendo la neuropatía uno de los primeros síntomas iniciales del cuadro, seguido por lesiones cutáneas, síntomas constitucionales y sobrecarga hídrica.

Tabla 5

Tiempo en meses desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico según patrón neurofisiológico de la neuropatía.

Neuropatía	Tiempo promedio en meses
Axonal	10
Desmielinizante	18
Mixto	8

FUENTE: datos del autor

- **Comparación de características del síndrome POEMS con reportes previos de la literatura**

Resultado 5, (ver tabla 6) el promedio de edad al momento del diagnóstico de síndrome POEMS fue de 43 años, acorde al reportado en la literatura. La gamapatía monoclonal y la polineuropatía se presentaron en el 100% de los pacientes, a diferencia de lo esperado, el patrón más frecuentemente encontrado fue el axonal con el 45%, el desmielinizante 36% y el mixto en el 18%,

según estudios patológicos el patrón de la neuropatía en el Síndrome POEMS es típicamente desmielinizante, con degeneración axonal secundaria, Aunque se ha reportado el hallazgo de afección mixta, inclusive en etapas tempranas^{10,11}. La organomegalia se encontró en el 72% de los casos y cantidades parecidas entre los grupos desmielinizante y axonal, siendo la linfadenopatía la más frecuente en el 63%. La disfunción del eje gonadal fue el más frecuentemente afectado en el 54%. A pesar de no ser criterios diagnósticos y concuerda con lo reportado en la literatura, el hipotiroidismo y la diabetes mellitus tuvieron alta frecuencia también. Al igual que los estudios de Nakanishi, et al.¹⁷ y Dispenzieri²⁹ el pico monoclonal usualmente es IgG/IgA-lambda. A pesar de que el papiledema es un hallazgo reportado hasta en el 64% de los casos, sólo lo encontramos en el 27%. La sobrecarga hídrica fue uno de los síntomas más frecuentemente encontrados, presentándose en el 72% de la muestra, a expensas de efusión pleural, distribución que no se reporta así en estudios previos. No se presentaron lesiones líticas aisladas, osteoesclerótica fue lo más frecuente, al igual que en los reportes publicados previamente.

Tabla 6

Características sindromáticas de los pacientes en el presente estudio y en 3 series de casos previas

Características Clínicas		Estudio				
		Actual* n=11 (%)	Jian ^{6**} n=99 (%)	Nakanishi ^{17***} n=102 (%)	Dispenzieri ^{29****} n=99 (%)	
Edad mediana de inicio de síntomas		En años.	43	45	46	51
Sexo	Masculino	9 (81)	58(58)	67(67)	62(62)	
Polineuropatía	total	11(100)	98(99)	102(100)	99(100)	
	Axonal	5(45)				
	Desmielinizante	3(27)				
	Mixta	2(18)				
Organomegalia		8(72)	85(86)	NA	50(50)	
	Hepatomegalia	3(27)	47(47)	80(82)	24(24)	
	Esplenomegalia	3(27)	70(71)	36(39)	22(22)	
	Linfadenopatía	7(63)	74(75)	62(65)	26(26)	
	Enfermedad de Castleman	3(27)	24(24)	19(63)	11(73)	
Endocrinopatía	Eje gonadal	6(54)				
	Eje adrenal	1(9)				
	Prolactina aumentada	3(27)				
	Ginecomastia o galactorrea	NA				
	Diabetes mellitus	3(27)				
	Hipotiroidismo	6(54)	42(42)		14(14)	
Discrasia de célula plasmática monoclonal	Pico monoclonal	11(100)	99(100)		99(100)	
	IgA-λ	1(9)	65(71)	29(41)	44(52)	
	IgG-λ	5(45)	20(22)	38(54)	40(48)	
	IgM-λ	1(9)			1(1)	

	IgG-κ	4(36)	2(2)	1(1)	0
	IgA-κ	1(9)	1(1)	3(4)	0
Cambios en la piel		8(72)	87(88)		67(68)
	Hiperpigmentación	2(9)			
	Acrocianosis y plétora	NA			
	Hemangioma/telangiectasia	3(27)			
	Hipertrichosis	1(9)			
	Engrosamiento	2(18)			
Papiledema		3(27)	56(64)	56(62)	29(29)
Sobrecarga de volumen		8(72)	87(88)	NA	29(29)
	Edema periférico	5(45)	84(85)	91(91)	24(24)
	Ascitis	5(45)	54(55)	53(62)	7(7)
	Efusión pleural	6(54)	43(43)	36(40)	3(3)
Lesiones óseas		7(63)	27(27)	56(50)	97(97)
	Osteoclerótica	5(45)	19(19)	31(55)	46(46)
	Lítica	NA	8(8)	8(14)	2(2)
	Mixta	2(18)	0	17(30)	49(49)
Hipertensión pulmonar	>40 mmHg en la arteria pulmonar	2(18)	36(36)	NA	5(5)
Trombocitosis	>450 000 plt	1(9)	54(55)	NA	53(54)
Policitemia	Hb > 15g/dl en mujeres o >17 g/dl en hombres.	1(9)	9(9)	NA	18(18)

*Datos del autor

**Jian, et al.6

***Nakanishi, et al.17

****Dispenzieri20

- Comparación de características neurofisiológicas con reportes previos de la literatura

Resultado 6, en este estudio, el análisis promediado de las características neurofisiológicas, reflejan un daño mixto axonal y desmielinizante tanto de miembros superiores e inferiores, con

alteración de latencia, amplitud y velocidad de conducción, pero de predominio motor más que sensitivo y más en miembros inferiores que superiores, de manera simétrica. En la literatura se reportan escasos bloqueos de la conducción, no se describe este hallazgo en ninguno de los casos.

Encontramos más frecuentemente patrón de afección desmielinizante en miembros superiores, que inferiores. A diferencia del estudio de JU-Hong, et al.¹² no encontramos mayor disminución de la amplitud en miembros inferiores, sino las superiores. Aunque de los 36 estímulos producidos sin respuesta, la mayoría si ocurrió en miembros inferiores, sugiriendo el inicio de mayor afección en miembros inferiores.

Al igual se describe previamente, encontramos un promedio de velocidad de conducción nerviosa de 42 m/s equivalente en promedio a 93% de la velocidad normal, con amplitudes motoras promediadas normales, sugiriendo nuevamente el predominio del patrón desmielinizante de inicio.

Tabla 7
Comparación de características neurofisiológicas

		Estudio actual			Ju-Hong M. et al ¹²		
		N	Mediana ±DE distal	Mediana±DE (%)	N	Mediana ± DE (%) distal	Mediana+/- DE (%)
Latencia motora (ms)	Mediano	20	4,615±1,18	121,44±31	12	5.1±1.24	146.97±35.66
	Ulnar	22	5,3±4,5	139,47±118,4	12	3.73±1.11	141.41±42.13
	Tibial	12	4,45±2,1	94,7±44,7	6	6.78±3.29	126.55±61.43
	Peroneo	10	4,28±0,7942	91,1±16,8	10	4.99±1.06	101.84±21.6
VCN motora (m/s)	Mediano	20	40,55±9,5	82,6±19,3	12	32.82±8.97	60.63±16.57
	Ulnar	22	42,5±14,9	86,7±30	12	32.84±10.52	61.07±19.57

	Tibial	12	37,2±5,9	84,6±13,4	6	29.63±11.71	78.42± 30.98
	Peroneo	10	49,4±20,7	120,4±50,5	10	29.49±8.49	67.97±19.56
CMAP (mV)	Mediano	22	4,4±1,87		12	5.84±3.74	
	Ulnar	22	4,7±2,8		12	6.68±3.1	
	Tibial	12	5,1±2,7		6	5.18±6.54	
	Peroneo	10	3,52±0,71		10	1.38±1.97	
SNAP (mV)	Mediano	21	15,09±11,56		8	9.9±6.31	
	Ulnar	20	16,65±9,65		9	10.29±2.81	
	Sural	10	6,8±3,98		8	9.69±6.8	
VCN sensitivo (m/s)	Mediano	21	39,09±9,77	78,18±19,549	8	34.83±5.09	98.82±14.45
	Ulnar	20	39,35±11,57	78,7±23,14	9	33.93±5.05	87.57±13.03
	Sural	12	38,7±13,9	94,39±34,87	8	32.09±3.39	93.52±9.89
Latencia sensitiva (ms)	Mediano	20	7,5±12,32		NA		
	ulnar	20	5,21±5,41		NA		
	sural	10	7,62±9,95		NA		

*Datos del autor

**Ju-Hong, et al.¹²

X. Discusión

Las características clínicas, laboratorio tuvieron tendencia a la concordancia de frecuencias de los sistemas afectados con respecto a lo reportado previamente en la literatura.

La características electro-neurográficas promediadas en este estudio describieron un daño mixto con predominio en la prolongación de las latencias y disminución de las velocidades de conducción nerviosa, que en la amplitud de los nervios motores. De manera individual encontramos un predominio de pacientes con afección el axonal en el 45%, desmielinizante 36% y el mixto en el 18%. Cuando lo anteriormente reportado es la predominancia desmielinizante y mixto para los casos más crónicos, apoyando la teoría de una afección axonal secundaria. La mayoría de los

estímulos que no condujeron fueron de miembros inferiores, infiriendo mayor afección de estos. No hubo diferencia franca de afección entre los lados; lo que sugiere el inicio de la afección en los miembros inferiores de tipo desmielinizante de manera simétrica.

Al contrario del estudio de Ju-Hong, et al.¹² se encontró mayor prolongación de latencias y mayor disminución de las velocidades en las 4 extremidades que en este estudio; además las amplitudes motoras en nuestro estudio en miembros inferiores estuvieron menos afectas y más afectadas en miembros superiores que en el estudio de Ju-Hong, et al.¹². La prolongación de las latencias estuvo más prolongada en nervios ulnares que medianos y más en tibiales que en peroneos, que discrepa cómo lo reporta Ju-Hong, et al.¹². No se encontraron bloqueos de la conducción, los cuales se describen más frecuentemente en otro tipo de patología nerviosa con patrón desmielinizante.

El grupo con patrón desmielinizante poseía con más frecuencia mayor número de sistemas afectados en comparación del grupo con patrón axonal y mixto. Las características más frecuentemente que afectaron a pacientes con neuropatía con patrón desmielinizante fueron: endocrinopatías, sobrecarga hídrica, presencia de trombosis y mayor aumento del factor de crecimiento vascular endotelial; en el grupo con patrón axonal encontramos más frecuencia de afección con papiledema y mayor pérdida de peso.

La latencia entre el inicio de síntomas al diagnóstico de síndrome POEMS en las neuropatías con patrón desmielinizante fue mayor que en las neuropatías con patrón axonal o mixto. Hallazgo que podría explicarse por la rareza del síndrome, la multiplicidad de sistemas afectados y la inespecificidad de la afección neuropática. También podría contraponerse a la teoría que describe

el daño axonal secundario sobre los nervios, ya que se encontró la mayor latencia en el grupo con patrón desmielinizante.

XI. Conclusiones

El síndrome POEMS es una enfermedad multisistémica que en orden frecuencia involucra nervio periférico, discrasia de células plasmáticas, lesiones óseas, también pudiendo afectar el riñón, hígado, pulmones, corazón, sistema linfático, entre otros.

El patrón de la neuropatía impresiona que es primariamente desmielinizante, de inicio en miembros inferiores, simétrico y predominio motor. Aunado también se encontraron datos que sugieren afección axonal, pero en menor prominencia sugiriendo que sea secundaria. En contradicción de lo mencionado, se encontró mayor tiempo de latencia entre el momento del diagnóstico y el inicio de los síntomas en el grupo de neuropatía con patrón desmielinizante, lo que podría apoyar a que la afección no sea necesariamente axonal de manera secundaria, sino mixto. No se documentaron bloqueos de la conducción.

Según el patrón neuropático, encontramos mayor cantidad de sistemas afectados en el grupo de pacientes con afección neuropática con patrón desmielinizante. Pudiendo ser la presencia de un patrón desmielinizante junto a este conjunto de características, posibles datos clínicos que podrían sugerir un diagnóstico más temprano y desfavorecer el pronóstico de los pacientes con síndrome POEMS, además de considerarse nuevas posibilidades acerca de la patología en la afección neuropática, estos hallazgos podrían ser de base para continuar el análisis de estas variables de manera prospectiva en grupos más numerosos de pacientes con síndrome POEMS

XII. Bibliografía

1. Cerri F, Falzone Y, Riva N, Quattrini A. An update on the diagnosis and management of the polyneuropathy of POEMS syndrome. *J Neurol.* 2019; 266:258-267.
2. Keddie S, Lunn M. POEMS syndrome. *Curr Opin Neurol.* 2018; 31:551-558.
3. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2017;814-829.
4. Liu M, Zou Z, Guan Y, Li J, Zhou D, Cui L. Motor nerve conduction study and muscle strength in newly diagnosed POEMS syndrome. *Muscle & Nerve.* 2015; 51:19-23.
5. Michelle L, Mauermann M. The Peripheral Neuropathies of POEMS Syndrome and Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2018; 32:153-163.
6. Li J, Zhou D, Huang Z, Jiao L, Duan M, Zhang W, Yong-Qiang Z. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with POEMS syndrome in China. *Ann Hematol.* 2011; 90:819-826.
7. Koike H, Sobue G. Crow-Fukase syndrome. *Neuropathology.* 2000;20: S69-S72.
8. Ju-Hong M, Yoon-Ho H, Kwang-Loo L. Electrophysiological features of patients with POEMS syndrome. *Clinical Neurophysiology.* 2005; 116:965-968.
9. Hadden R, Nobile-Orazio E, Sommer C, et al. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral nerve Society. *J Periph Nerv Sys.* 2006; 11:9-19.
10. Kulkarni G, Mahadevan A, Taly Ab, Yasha T, Sangeetha K, Nalini A, Satishchandra P, Veerendrakumar M, Shankar S. Clinicopathological profile of polyneuropathy,

- organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes (POEMS) syndrome. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2011; 18:356-360.
11. Hadden R, Nobile-Orazio E, Sommer C, et al. Paraproteinaemic demyelinating neuropathies. *European Handbook of Neurological Management*. 2011. vol.1, 2th Ed.
 12. Li J, Dao-Bin Z. New advances in the diagnosis and treatment of POEMS syndrome. *British J Haematol*. 2013; 161:303-315.
 13. Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *The Cochrane collaboration Library* 2012;6.
 14. Nobile-Orazio E, Bianco M, Nozza A. Advances in the Treatment of Paraproteinemic Neuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19-43.
 15. Chen W, Xu-Fei H, Cai Q. Prognostic study for overall survival in patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Leukemia*. 2016.
 16. Dupont S, Dispenzieri A, Mauermann M. Cerebral infarction in POEMS syndrome. Incidence, risk factors and imaging characteristics. *Neurology*.2009;73:1308-1312.
 17. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y. The Crow-Fukase syndrome: A study of 102 cases in Japan. *Neurology*.1984;34:712-20.
 18. Miralles D, Fallon J, Talley N. Plasma-Cell discrasia with polyneuropathy. The Spectrum of POEMS Syndrome. *NEJM* 1992; 327:1919-1923.
 19. Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.2012;83:476-479.

20. Wang C, Huang XF, Cai QQ, Cao XX, Duan MH, Cai H. Prognostic study for overall survival in patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Leukemia*.2017;31:100–6.
21. Hao Zhao, Xu-fei H, Xue-min Gao. What is the best first-line treatment for POEMS syndrome: autologous transplantation, melphalan and dexamethasone, or lenalidomide and dexamethasone? *Leukemia*.2019;33:1023-1029.
22. Singh D, Wadhwa J, Kumar L. POEMS Syndrome: Experience with Fourteen Cases. *Leukemia & Lymphoma*, 2003;44:1749-1752.
23. Soubrier M, Dubost J, Sauvezie B. POEMS Syndrome: A study of 25 Cases and a Review of the Literature *Am J Med*. 1994;97:543-553.
24. Morrow J, Schaefer E, Huston D. POEMS Syndrome. Studies in a patient with a IgG-k M protein but No polyneuropathy. *Arch Intern Med*. 1982; 142:1231-1234.
25. Sung J, Kuwabara S, Ogawara K. Patterns of nerve conduction abnormalities in POEMS syndrome. *Muscle & Nerve*. 2002;26:189-193.
26. Vital A. Paraproteinemic Neuropathies. *Brain Pathology*. 2001; 11:399-407.
27. Ropper A, Gorson K. Neuropathies Associated with paraproteinemia. *NEJM*. 1998;338:1601-1607.
28. Koike H, Lijima M, Mori K. Neuropathic pain correlates with myelinated fiber loss and cytokine profile in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79:1171-1179.
29. Dispenzieri A, Kyle R, Martha Q. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome: Presented in abstract form at the 41st annual meeting of the Am Society of Hematol LA, December 3-7, 1999. *Blood*.2003;101:2495-2506.

30. Kiddie S, D'Sa S, Foldes D. POEMS neuropathy: optimizing diagnosis and management. *Pract neurol.* 2018; 18:278-290.
31. Brown R, Ginsberg L. POEMS syndrome: clinical update. *J Neurol.* 2019;266-268-277.