

11233

9

2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

I . M . S . S .

"SINDROME DE POEMS: PRESENTACION DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA."

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Titulo de ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA CLINICA

p r e s e n t a

DR. BARTOLO REYES BAEZ



MEXICO, D. F.

1991

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

INDICE

INDICE	I
INTRODUCCION	II
OBJETIVOS	IV
CASO CLINICO	1
DISCUSION	6
ETIOLOGIA Y PATOGENESIS	8
CUADRO CLINICO	12
EXPLORACION FISICA	16
LABORATORIO	20
RADIOLOGIA	23
ANATOMIA PATOLOGICA	25
TRATAMIENTO	29
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFIA	34

INTRODUCCION:

En 1968 Shimpo y Cols. presentaron el caso de un paciente con un síndrome multisistémico caracterizado por polineuropatía, anasarca, alteraciones en la piel, disfunción endócrina, disglobulinemia y organomegalia asociado a un plasmocitoma, en una conferencia clínica bajo la dirección del Profesor M. Fukase (1); posterior a esta presentación, empezaron a aparecer en la literatura varios reportes de casos similares, por lo que en 1973 Yodoi, Takatsuki y Wakisawa (2) sugirieron la presencia de un nuevo síndrome; curiosamente la totalidad de los casos reportados eran procedentes de Japón, sin embargo en una revisión ulterior y más profunda de la literatura se encontró un caso similar anterior al presentado en la conferencia de M. Fukase y que había sido reportado por Crow en 1956 (3). Al pasar el tiempo varios casos similares empezaron a aparecer en la literatura fuera de Japón (1); en 1981 Bardwick (4) dirigió la atención a lo que él consideró las características más sobresalientes de este síndrome y propuso el acrónimo "POEMS" para facilitar su reconocimiento y que corresponde a las siglas de las características clínicas más frecuentemente encontradas en ese entonces, esto es: Polineuropatía (P), Organomegalia (O), Endocrinopatía (E), proteína Monoclonal en sangre (M) y cambios en la piel -Skin changes- (S). Debido a todos estos antecedentes, a la asociación de mieloma múltiple -o plasmocitoma-, polineuropatía, anasarca, cambios en la piel y endocrinopatía, se le puede encontrar en la

literatura anglosajona con diversos epónimos, entre los mas frecuentemente encontrados tenemos: Síndrome de Shimo, de Crow-Fukase, de Takatsuki, Discrasia japonesa de células plasmáticas, Síndrome de PEP (Polineuropatía progresiva asociada a pigmentación cutanea, Edema y discrasia de células Plasmáticas). Sin embargo a partir de 1981 existe una tendencia a la aceptación general -por lo menos en la literatura anglosajona- del epónimo Síndrome de POEMS propuesto por Bardwick.

OBJETIVO:

Inicialmente el mayor número de reportes de casos procedía de Japón (1) y se llegó a considerar que en su etiopatogenia influían factores hereditarios o ambientales, sin embargo en la actualidad es posible encontrar reportes de casos no japoneses con relativa facilidad; En México existe solo un reporte de un caso con este síndrome (5). El objetivo del presente estudio es presentr el caso de un paciente con este síndrome al cuál tuvimos la oportunidad de atender y que probablemente representa el segundo reporte en México, así como revisar la literatura, principalmente de los casos no japoneses y comparar los datos clínicos y paraclínicos de estos reportes con los del caso que se presenta.

CASO CLINICO:

Se trató de un hombre de 47 años de edad, mexicano, sin antecedentes heredofamiliares de importancia en relación con su padecimiento, originario y residente del Distrito Federal, de nivel socioeconómico bajo, de oficio carpintero, con tabaquismo y alcoholismo de 30 años de evolución, llegando a fumar hasta siete cigarros al día y bebedor de tipo semanal, fumador de cannabis en forma esporádica también desde hace 30 años.

Fue sometido a laparotomía exploradora a los 27 años de edad por una herida por arma blanca, no se conocía diabético o hipertenso, negó exposición a otro tipo de tóxicos.

Su padecimiento se inició siete meses antes de su ingreso y se caracterizó por disestesias distales en las cuatro extremidades, seguida de debilidad también distal en las extremidades, predominando en las inferiores, progresiva hasta impedirle la deambulacion; aunado a lo anterior resarrolló impotencia, pérdida ponderal de aproximadamente 20 kilos y cefalea generalizada de moderada intensidad sin nauseas ni vómito, motivo por el que fue atendido en otro Hospital del cual nos fue referido.

A su ingreso estaba conciente, orientado en sus tres esferas, con facies de enfermo grave, se apreció hiperpigmentación cutánea e hipertrichosis, tenía dudoso tinte icterico en escleróticas, los campos pulmonares se auscultaron limpios y los ruidos cardiacos eran rítmicos, de intensidad y frecuencia normales; tenía hepatomegalia, el bazo no

se logró palpar, tenía discreto edema en las extremidades; llamó la atención la apariencia de la piel, la cual estaba de consistencia "como acartonada". La exploración neurológica mostró funciones mentales superiores conservadas, el fondo de ojo reveló papiledema bilateral, el resto de pares craneales fueron normales, la exploración del sistema motor reveló una cuadriparesia de predominio distal con un grado 3/5 (no lograba vencer la gravedad contra resistencia), las masas musculares estaban hipotónicas con los reflejos miotáticos prácticamente abolidos, tenía ambas manos "en garra" con una hipoestesia importante en guante y calcetín; no encontramos datos de afección corticospinal, las pruebas cerebelosas no fueron valorables por la paresia, existió imposibilidad para la marcha, tampoco se detectaron datos de compromiso meníngeo.

Los exámenes de laboratorio fueron los siguientes:

Biometría hemática: Globulos rojos 4.91 mill./ml.; Hemoglobina 13.2 g/dl.; Glóbulos blancos 6700 por ml. con la siguiente diferencial: Linfocitos 21%, segmentados 77%, Bandas 2% y anisocitosis +; VGM de 83; CMHG 32.1 y plaquetas 246 000 por ml. Química sanguínea: Glucosa 104 mg/dl; Urea 65 mg/dl; Creatinina 1.0 mg/dl; Sodio 130 mEq/L; Potasio 5.5 mEq/L; Ac. Úrico 4.0 mg/dl.

En orina: pH 5; con 0 a 1 leucocito por campo.

Otros: Bilirrubina directa 0.0; indirecta 0.2 mg/dl; TGP 4 u; IgG 1500 mg/dl. (normal 800 a 1500), IgA 472 mg/dl. (normal 90

a 325 mg/dl.), IgM 123 mg/dl. (normal 45 a 150), C3 54 mg/dl (55 a 120), C4 20 mg/dl (20 a 50).

El líquido cefalorraquídeo mostró aspecto como agua de roca, proteínas de 95 mg/dl; cloro 130; Glucosa 60 mg/dl; no se observaron células. No se detectaron bandas oligoclonales. El estudio de ELISA Vs. cisticercos y tuberculosis en L.C.R. fue negativo.

Los resultados de las pruebas de función endocrina fueron los siguientes: Pruebas de función tiroidea in vitro T3 10 ng/dl. (90 a 190) T4 1 ng/dl. (5 a 12.5); TSH 7.8 uU/ml. (0 a 5). Las pruebas de función tiroidea in vivo: El gammagrama tiroideo mostró una imagen tiroidea aumentada de tamaño, conservada morfología y situación normal, con captación normal del fármaco. Cortisol sérico matutino 29 ng/ml. (60 a 230).

Los resultados de otros estudios hormonales fueron los siguientes: Hormona luteinizante 0.9 ng/ml (1.5 a 2.5 ng/ml), Hormona estimulante del folículo 1.7 ng/ml (0.8 a 2.0 ng/ml), Testosterona 0.6 ng/ml (3.0 a 8.0 ng/ml), Prolactina 10.8 ng/ml (3.0 a 7.0 ng/ml).

El estudio de médula ósea mostró cambios reactivos y alteraciones megaloblásticas.

No se detectó proteína de Bence-Jones en orina.

Las radiografías de cráneo fueron normales. La radiografía de tórax reveló la presencia de algunos granulomas calcificados y una imagen de mayor densidad en la porción posterior del sexto arco costal del lado derecho.

El electrocardiograma mostró bloqueo incompleto de la rama izquierda del haz de His con crecimiento ventricular izq. y complejos de bajo voltaje.

El estudio electromiográfico fué anormal y reveló una polineuropatía severa de tipo axonal que afectaba a las cuatro extremidades.

Una tomografía axial computarizada de craneo simple y contrastada fué normal.

La determinación de VIH por el método de ELISA fué neegativo.

La biopsia de nervio sural reveló desmielinización severa.

Los cultivos de exudado faringeo reportaron menos de 100 000 colonias de St. viridans y Neisseria sp. El urocultivo mostró tambien menos de 100 000 colonias de St. epidermidis, St. viridans y Klebsiella pneumoniae.

Los resultados de otros estudios hormonales fueron: Hormona luteinizante 0.9 ng/ml (1.5 a 2.5 ng/ml), Prolactina 10.8 ng/ml (3 a 7 ng/ml), testosterona 0.6 ng/ml (3.0 a 8.0 ng/ml).

La evolución del paciente fué relativamente estable, una vez que se descartó proceso séptico y para tratar de compensar la insuficiencia suprarrenal se inició la administración de esteroides, con lo que presentó cierta mejoría sintomática. Treinta días despues de su ingreso presentó en forma relativamente súbita diaforesis, cianosis peribucal y datos de insuficiencia respiratoria seguido de deterioro del estado de

alerta que culminó en paro cardiaco irreversible a las maniobras habituales de reanimación.

Se envió el cuerpo para estudio necroptico.

DISCUSION:

En base al cuadro clinico de nuestro paciente pudimos agrupar las alteraciones que presentaba en:

Polineuropatía: Que se manifestó en el por alteraciones sensoriales de predominio distal y que fueron basicamente hipoestesia y disestesia, disminución progresiva de la fuerza muscular, cambios tróficos manifestados por atrofia de masas musculares en las extremidades y posturas características de las manos así como ausencia de los reflejos osteotendinosos, y que posteriormente se confirmó por medio de estudios electrofisiológicos y de anatomía patológica.

Organoomegalia: La cual fué clinicamente evidente y manifestada por hepatomegalia, misma que posteriormente se confirmó por medio de estudios de ultrasonido y de medicina nuclear.

Endocrinopatía: Manifestada clinicamente por impotencia, astenia, adinamia, pigmentación característica de la piel, e hiponatremia, y que se confirmó despues al encontrar por medio de laboratorio, disminución de T3 y T4, disminución de la testosterona y del cortisol sérico matutino, así como aumento de la prolactina serica.

Proteínas séricas monoclonales: En este paciente no se logró documentr la presencia de gamopatía monoclonal ni de proteína de Bence-Jones en orina, sino unicamente aumento de la IgA sérica así como IgG en límites normales superiores, sin embargo como

veremos posteriormente la gamopatia monoclonal puede presentarse tardiamente en el transcurso de la evolucion de este sindrome o incluso faltar.

Cambios en la piel: Los cambios en la piel de este paciente eran una de los datos clinicos mas sobresalientes por su singularidad y que nosotros atribuimos a la confluencia de multiples factores tales como cambios tróficos debidos a la polineuropatia, al hipotiroidismo, a la disfuncion suprarrenal y al edema periférico.

En base a lo anterior consideramos que el paciente era portador del sindrome de POEMS, por lo que decidimos estudiarlo y reportarlo como tal.

ETIOLOGIA Y PATOGENESIS:

No existe por el momento una teoría que explique todas y cada una de las manifestaciones de este desconcertante síndrome. No obstante, algunos autores se han dedicado a la ardua tarea de encontrar un factor común a todas las manifestaciones clínicas que es posible encontrar en la mayoría de los pacientes, las conclusiones a las que han llegado son las que pasaremos a describir a continuación.

En 1974 Imawari y Cois. (2) revisaron los todavía escasos reportes existentes en la literatura hasta esa fecha, practicamente todos procedían de Japón y de los seis que describieron encontraron cuatro pacientes que presentaron mieloma (plasmocitoma) solitario productor de inmunoglobulina "G" y "M", en base a estos hallazgos ellos propusieron que este síndrome podría ser causado por efectos remotos del plasmocitoma o mieloma atípico a través de las inmunoglobulinas secretadas por ellos; el hecho de que este síndrome no se presentara en la totalidad de los casos de mieloma, sino solo en los casos japoneses encontrados por ellos lo atribuyeron a factores genéticos o raciales. En 1981 Bardwick y Cois. (4) reconocieron este síndrome en pacientes americanos de varios grupos étnicos y, en base a su minucioso y exhaustivo estudio de los dos pacientes reportados por ellos propusieron que el síndrome podría ser explicado por una infiltración tisular por elementos celulares o por paraproteínas o por la presencia de daño vascular, pero no lograron confirmarlo en los pacientes que presentaron, lo que sí

demonstraron fué que los factores etnicos o raciales o geneticos era poco probable que jugaran un papel reelevante en este síndrome; consideraron poco probable la exposición a una toxina ambiental o endógena pero tampoco lo pudieron descartar. Estuvieron de acuerdo en que los anticuerpos anormales (auto anticuerpos ?) podrían estimular o interferir con los receptores de tejidos neuronales o endócrinos; sin embargo ellos fueron incapaces de demostrar anticuerpos antineuronales o antigliales, tambien fueron incapaces de unir las inmunoglobulinas de estos pacientes con tejidos endócrinos de animales, o de bloquear la respuesta a la ACTH en cultivo de células adrenocorticales bovinas.

Nakanishi y Cols. (1) en su extensa revisión de 102' casos procedentesde japón encontraron una relación directa entre la proliferación de celulas plasmáticas y las variadas manifestaciones de este síndrome; ellos postularon que las células plasmáticas podrían secretar alguna sustancia tóxica para muchos órganos tales como el sistema nervioso central y periférico, sistema endócrino, huesos así como al sistema reticular e inmunopoyético.

Viard y Cols. (6) reportaron un caso con este síndrome que presentó una sorprendente similaridad con esclerosis sistémica progresiva, con lesiones renales y depositos perivasculares de material no amiloide e importante desmielinización en el sistema nervioso periférico; no lograron demostrar depósitos de

inmunoglobulinas a nivel renal por lo que sugirieron un mecanismo de toxicidad vascular directa para tratar de explicar algunas características de este síndrome.

Semle y Cois. (7) reportaron los hallazgos con microscopia de luz y electrónica en un caso con síndrome de POEMS y, conforme a dichos hallazgos no propusieron alguna nueva teoría, unicamente concluyeron que la polineuropatía presente en practicamente todos los casos con síndrome de POEMS debía ser de etiología diferente a la de la polineuropatía asociada con mieloma multiple, aunque la proliferacion de células plasmáticas fuera una característica común a ambas. Hyman y Cois. (8) reportaron un caso de síndrome de POEMS asociado a coagulopatía; la polineuropatía tambien presente en su caso la atribuyeron a la presencia de IgA con cadenas "Kappa".

Fam y Cois. (9) atribuyeron las manifestaciones clínicas en este síndrome a efectos remotos del mieloma a travez de proteínas monoclonales, particularmente a las portadoras de cadenas ligeras "lambda".

Reulecke y Cois. (10) reportaron un caso tambien con síndrome de POEMS y lograron lo que otros autores habian intentado infructuosamente varios años antes, esto es, lograron demostrar en el suero de su paciente anticuerpos que posteriormente pudieron unir a tejido hipofisario en el laboratorio. Consideraron que la hipófisis y tal vez las estructuras relacionadas con el eje hipotálamo-hipófisis podrian

ser el blanco primario de tales anticuerpos, las lesiones específicas en estas estructuras podrían inducir endocrinopatía secundaria, los cambios en piel los atribuyeron a disfunción suprarrenal y aunque no lograron demostrar anticuerpos contra los componentes del sistema nervioso periférico, la polineuropatía la atribuyeron a hipotiroidismo.

Loeb y Cols. (11) reportaron el caso de un paciente con ascitis de difícil manejo en el cual se integró además síndrome de POEMS y sugirieron un defecto difuso en el endotelio vascular. Si bien no lograron demostrar el mecanismo de este aumento de la permeabilidad vascular, trataron de explicarlo nuevamente a través de daño o alteración del endotelio capilar debido a la presencia de paraproteínas monoclonales.

Como podemos observar, el hecho de que existan varias teorías para explicar la afección sistémica en el síndrome de POEMS, indica que aún estamos lejos de poder llegar a un conocimiento pleno de la etiopatogenia de este síndrome; sin embargo vale la pena hacer notar que la mayoría de los autores están de acuerdo en que se trata de un factor circulante que, si bien no ha sido aún identificado, existe evidencia creciente que es una sustancia en estrecha relación con las inmunoglobulinas o por lo menos procedente del mieloma.

CUADRO CLINICO:

Una de las principales características de este síndrome es la variedad de signos y síntomas que presenta. En relación a los primeros reportes, los últimos aparecidos en la literatura muestran un número creciente de elementos clínicos, da la impresión de que entre mas intencionadamente se busquen síntomas, mas se encontrarán y que entre más sofisticados sean los métodos para buscar anomalías biológicas, mayor número de estas alteraciones serán halladas.

Los principales síntomas reportados por los autores incluyen: Debilidad, edema, hirsutismo, cambios en la piel, ginecomastia, impotencia, fiebre, diaforesis, crecimiento linfático, disminución de la agudeza visual, pérdida de peso, dorsalgia, diarrea, disnea u ortopnea, crisis convulsivas, mialgias y/o artralgias, fatiga, epistaxia, etc. La forma de presentación es variada, sin embargo se aprecia una tendencia a que la primera sintomatología sea atribuible a la polineuropatía es decir, debilidad o impotencia, sin embargo el primer síntoma puede ser epistaxis o ascitis. En lo que respecta al tiempo de evolución este es variable, siendo el mas corto de 2 meses (4) y el mas largo reportado es de 9 años (8) con una media de 24.2 meses, sin embargo es difícil de precisar exactamente el inicio de la sintomatología, como sucede en algunas otras enfermedades sistémicas. Las características finas de cada síntoma no se mencionan en la mayoría de los reportes (incluyendo este) sin

embargo es posible hacer un análisis de cada uno.

La debilidad es un síntoma reportado practicamente por la totalidad de los autores (2,4,5,7,8,9,10,11 y 13), es de predominio distal que puede afectar a las cuatro extremidades pero es mas común que sea en los pies y se acompañe de hiperestésias, hipoestésias y/o disestésias, lo que integra el cuadro característico de la polineuropatía. Nuestro paciente presentó alteraciones sensoriales de varios meses de evolución de predominio distal y que fué seguido de debilidad, al igual que los casos reportados previamente en la literatura.

El edema de las extremidades, aunque no se reporta en todas las series (2,9,10 y 11) el predominio es en las extremidades inferiores, aunque también se ha reportado como generalizado e incluso anasarca. Nuestro paciente también presentó edema en las extremidades, el cual fué de predominio distal, era edema duro y no constituía la molestia principal en él.

Los cambios en la piel reportados consisten en hiperpigmentación de la misma y cambios en la consistencia (2,4,5,8,9,10 y 11) a tal grado que existe un caso reportado (que probablemente no sea el único) en el que este síndrome se presentó como una esclerosis sistémica progresiva (esclerodermia), es frecuentemente esta zona hiperpigmentada y engrosada la que presenta incremento del vello (hipertrichosis) como lo reportan algunos autores. Nuestro paciente también presentó cambios notables en la piel, su coloración era muy

característica hiperpigmentada y con un color citrino discreto añadido, la textura era "acartonada" que aunado al edema duro añadido, le daba una consistencia muy característica a la palpación, no fué posible realizar biopsia de la misma para comparar los cambios patológicos con los reportados previamente.

La ginecomastia reportada por Imawari (2) era dolorosa. Nuestro paciente clinicamente no presentaba datos de ginecomastia, sin embargo la determinación de prolactina en suero era superior al límite esparado para hombres, tampoco hubo datos de galactorrea. La impotencia está reportada en la mayoría de los casos (2,4,5,7,9 y 12) de los hombres que presentaron este síndrome. En el caso que presentamos actualmente la impotencia si estuvo presente practicamente desde el inicio del padecimiento pero unicamente fué revelada por el interrogatorio dirigido.

La pérdida de peso (4,5,6 y 7) de estos pacientes en un caso fué atribuida a anorexia (11), en los demás casos reportados no se menciona algún otra causa atribuible. En nuestro caso, fué la pérdida ponderal una de las manifestaciones mas constantes desde el inicio del padecimiento, llamó la atención la cuantía de la misma. La fiebre no es un síntoma común en este síndrome (2 y 5). Nuestro paciente no presentó en ningun momento de su hospitalización alguna elevación termica de importancia, el interrogatorio dirigido tampoco la reveló.

No existen mas datos disponibles para tratar de hacer semiología del resto de los síntomas.

Los síntomas neurológicos que pueden presentarse como ya se mencionó son: debilidad, disestesia, cefalea y/o crisis convulsivas. Nuestro paciente presentó únicamente síntomas muy sugestivos de polineuropatía y discreta cefalea, no se documentaron en ningún momento la presencia de crisis convulsivas.

HALLAZGOS EN LA EXPLORACION FISICA:

En lo que se refiere a los datos de la exploración física, los signos clínicos reportados por los autores también muestran una amplia variedad y son los siguientes: Polineuropatía (2,4,5,7,8,9,10,11,12), cambios en la piel como endurecimiento o hiperpigmentación (2,4,5,6,8,9,10,12), nódulos linfáticos (2,4,5,6,7,8,9,10,11), organomegalia (4,5,6,7,8,9,10,11,12), edema en las extremidades (2,7,9,10,11), papiledema (4,5,6,7,9,11), ginecomastia (2,4,7,9), atrofia testicular (4,5,7,9,12), ascitis (4,5,6,9,11), hirsutismo (2,4,7) y derrame pleural (4,6,7,9,10), otros menos comunes incluyen: Hipertermia (2,5), atrofia de extremidades (4,7,12), diaforesis (4), galactorrea (4), pericarditis (6), fracturas patológicas (8), datos de lesión coriticospinal y/o síndrome cerebeloso (5), arritmias cardíacas (3) y amenorrea (10).

Como ya se mencionó anteriormente la polineuropatía en estos pacientes está representada por debilidad de las extremidades, hipoestesia y/o disestesia distales (en "guante y calcetín") y disminución de los reflejos osteotendinosos, a lo que en la mayoría de los casos de pacientes en hombres se añade impotencia; en el caso que atendimos, los signos y síntomas de polineuropatía fueron la principal forma de manifestación del síndrome y que a juzgar por su apariencia en el examen físico en el cual presentaba importante atrofia de masas musculares y deformidades en las manos (mano en "garra"), esta polineuropatía

era de larga evolución y de suma gravedad, como así lo demostraron los estudios electrofisiológicos que posteriormente se comentarán.

Los cambios en la piel confirman los datos del interrogatorio, es decir, engrosamiento e hiperpigmentación así como hipertrichosis; los cambios en la piel de nuestro paciente ya fueron comentados anteriormente.

Los nódulos linfáticos, revisando los reportes que se presentan en la literatura, predominaron en la mitad superior del cuerpo, esto es cervicales o axilares aunque en algunos casos se reportaron linfadenopatía generalizada (4,7,9). En el caso que se presenta no se confirmó definitivamente la presencia de crecimiento linfático.

La atrofia de las extremidades se ha atribuido a la polineuropatía subyacente, sin embargo existe la posibilidad de que esta no sea la única causa de la emaciación de las masas musculares. En nuestro paciente si logramos detectar clínicamente la presencia de importante atrofia de las extremidades y la atribuimos a la polineuropatía subyacente, sin embargo no logramos descartar del todo, otro tipo de neuropatía diferente por ejemplo: Una neuropatía tóxica crónica (dadas las características y los antecedentes del paciente), una neuropatía por desnutrición o inclusive una manifestación paraneoplásica.

La atrofia testicular se presentó en cinco de siete pacientes, no mencionan los autores explicación alguna para este

trastorno. En nuestro paciente no se logró documentar la presencia de atrofia testicular a pesar de tener bajos sus niveles de testosterona.

El papiledema que es un signo frecuentemente encontrado en los reportes tampoco tiene por el momento una explicación fisiopatológica razonable, el paciente que presentamos sí tenía en el fondo de ojo datos inequívocos de papiledema pero, como se mencionara posteriormente se logró descartar una lesión ocupante de espacio intracraneal.

La ascitis estuvo presente en casi la mitad de los casos reportados que analizamos (45.4%), en un caso reciente esta ascitis fué refractaria al manejo médico convencional y el paciente falleció a probablemente debido a complicaciones secundarias a la instalación de un shunt peritoneal de Denver. En nuestro paciente no se detectó la presencia de líquido peritoneal ni clínicamente ni con la ayuda de ultrasonido.

El derrame pleural es también un hallazgo frecuente en este tipo de pacientes, y la pericarditis está reportada aún más a menudo, se ha considerado que probablemente tengan un fondo fisiopatogenico bastante similar. En nuestro paciente probablemente la causa del fallecimiento fue tamponamiento cardiaco secundario a pericarditis, la cual no fué detectada por clínica ni por la radiografía simple de torax, probablemente la única manifestación fue en el electrocardiograma por la presencia de complejos QRS de bajo voltaje.

La galactorrea al igual que la hipertensión se han atribuido a disfunción endócrina.

No encontramos explicación, ni los autores la mencionan, para los datos de disfunción cerebelosa o de lesión corticospinal.

DATOS DE LABORATORIO:

Los hallazgos de laboratorio mas frecuentemente encontrados en nuestra revisión son los siguientes:

La biometría hemática por lo general no presenta grandes alteraciones. En reportes aislados lo que logramos encontrar fue policitemia (13), linfocitos plasmocitoides (13), y aumento del tiempo de coagulación (7), la velocidad de sedimentación globular si estuvo anormal en la mitad de los pacientes reportados (2,4,6,8 y 9) con un rango de 18 a 55 mm/h. El factor reumatoide solo lo encontramos alterado en dos pacientes reportados (4,8). No se menciona otro tipo de anormalidades de este tipo.

La glucosa sanguínea unicamente estuvo aumentada en dos de los 11 pacientes reportados (4,8), no se mencionan alteraciones en los niveles de nitrógeno de urea. y la creatinina estuvo aumentada mas frecuentemente que la glicemia (4,6,7 y 12) en algunos casos en asociación con daño renal.

Las inmunoglobulinas practicamente en todos los casos de la literatura estuvieron por arriba de los valores normales de 11 casos reportados, seis presentaron aumento de la IgA con cadenas lambda y uno con cadenas kappa, y cinco con IgG con cadenas lambda; dos casos presentaron aumento de ambas IgG e IgA. En ninguno de estos casos se logró documentar la presencia de proteína de Bence-Jones en orina.

En lo que respecta a la presencia de disfunción endócrina, en cuatro pacientes reportados se encontró aumento de la Hormona

tirotrófica (4,5,7,8), los estrógenos estuvieron aumentados en cuatro casos (2,7,9,10), las gonadotropinas estuvieron disminuidas en tres pacientes (2,9,10), la testosterona disminuida en tres (2,9,12) de los siete masculinos reportados. La prolactina estuvo aumentada en dos pacientes (9,11), un hombre y una mujer. En nuestro paciente se logró documentar la presencia de aumento de la hormona tirotrófica, y de la prolactina; así como disminución de algunas gonadotropinas, cortisol sérico matutino, testosterona y de T3 y T4.

En lo que respecta a estudios de gabinete, las radiografías simples demostraron lesiones osteolíticas en varias partes del esqueleto en cinco pacientes (4,5,8,9,10), con cierto predominio en el esqueleto axial o por lo menos en las partes óseas proximales, y lesiones osteoescleróticas en seis pacientes (4,5,6,8,9,10). Los estudios con radioisótopos demostraron la presencia de lesiones osteoblásticas en dos pacientes (6,7). En el paciente que presentamos logramos detectar una imagen de mayor densidad en la porción posterior del sexto arco costal del lado Der. que bien pudiera corresponder a una lesión osteoesclerótica.

El estudio de líquido cefalorraquídeo fué anormal en prácticamente todos los pacientes en los que se estudió siendo las anomalías principales hiperproteinorraquia en seis de los once pacientes reportados (2,4,5,6,7,9) con un rango de 74 hasta 295 mg/dl, y la presión de apertura del líquido cefalorraquídeo durante la punción lumbar también estuvo aumentada en la mayoría

de los casos en los que se estudió (2,4,7) con un rango entre 150 y 230 mm de agua. En nuestro paciente unicamente se documentó la presencia de hiperproteinorria.

RADIOLOGIA:

Existen alteraciones oseas en el Síndrome de POEMS que pueden evidenciarse por medio de estudios radiográficos, los cambios encontrados se han descrito como lesiones escleróticas, líticas o combinación de ambas. Las lesiones escleróticas corresponden a imágenes radiopacas o de mayor densidad y las líticas a zonas de lucidez o menor densidad.

La serie mayor de casos reportados hasta el momento actual es la de Nakanishi y Cols. (1) quienes reportan que de un total de 102 pacientes, 55 presentaron alteraciones oseas demostrables en las radiografías simples, de las cuales 31 fueron lesiones escleróticas, 7 líticas y 17 mixtas, esto es, líticas y escleróticas; los mismos autores notaron una predilección de estas lesiones por ciertas áreas tales como columna vertebral, pelvis y arcos costales.

En los reportes de casos existe también una proporción similar de alteraciones oseas, Imawari (2) no encontró alteraciones oseas demostrables radiológicamente en su paciente, Bardwick (4) en dos de sus paciente demostró también zonas locales de esclerosis en clavículas arcos costales, húmero, femur, columna lumbar, torácica y pelvis, así como la presencia de fracturas patológicas; este mismo autor dirige la atención a ciertas áreas de proliferación osea peculiar, que consisten en lesiones escleróticas de tamaño variable (algunos milímetros a varios centímetros) alternado con otras lesiones pequeñas (menos

de un centímetro) radiolúcidas rodeadas de esclerosis -lesiones en anillo- y áreas de destrucción ósea focal con proliferación en espículas, particularmente en la columna vertebral, y sugiere que este tipo de lesiones podría ser patognomónico del síndrome de POEMS.

Los hallazgos radiológicos reportados por otros autores no son muy distintos de los originales y, la mayoría consisten en lesiones líticas y blásticas en pelvis y cuerpos vertebrales (5), lesiones osteoescleróticas pequeñas en pelvis y cabeza de femur (6), lesiones líticas en sacro (9), o bien los estudios radiológicos se reportaron como normales (12).

Otro tipo de anomalías radiológicas son las que corresponden a las alteraciones asociadas tales como imágenes de derrame pleural, derrame pericárdico, hepatomegalia, esplenomegalia, presencia de líquido en cavidad abdominal o fracturas patológicas.

En el presente caso las alteraciones radiológicas consistieron en la presencia de una imagen de mayor densidad en la porción posterior del sexto arco costal del lado derecho que podría corresponder a una zona de osteoesclerosis, no se evidenció por medios radiográficos la presencia de derrame pericárdico que probablemente condicionó el deceso del paciente por taponamiento cardíaco.

ANATOMIA PATOLOGICA:

Se han realizado escasos estudios completos de anatomía patológica ya que la mayoría de los autores enfocan sus estudios a los órganos o sistemas más afectados; a continuación trataremos de analizar los hallazgos reportados.

Nakanishi (1) enfocó su estudio histopatológico a los nódulos linfáticos, los cambios que encontró fueron: Proliferación "arborescente" de capilares con hiperplasia de células endoteliales y engrosamiento de las paredes causada por proliferación de células en husos, que denominó angioesclerosis; rosetas de células plasmáticas maduras en el tejido interfollicular, e histiocitosis sinusal.

Uno de los pacientes de Bardwick (4) tuvo la biopsia de nervio sural normal y el otro presentó degeneración axonal.

El estudio necróptico del paciente de Ariza (5) reveló mieloma osteoesclerótico de la pelvis y cuerpos vertebrales, los riñones los reportó con glomérulos hipercelulares con aumento del mesangio y atrofia tubular; congestión hepatoesplénica; testículos pequeños con atrofia y detención de la espermatogénesis; glándula tiroidea ligeramente aumentada de tamaño sin otras alteraciones; páncreas sin alteraciones; afección grave de las raíces de la cola de caballo, con infiltrado linfocitario principalmente en la periferia de los vasos, desmielinización e hiperplasia de las células de Schwann; en el parénquima cerebral se observaron hemorragias perivasculares antiguas e infiltrado linfocitario

moderado perivascular en el espacio de Virchow-Robin; en el corazón había hipertrofia de células miocárdicas con áreas de fibrosis, infiltración adiposa, macrófagos con hemosiderina, zonas de necrosis y trombos de fibrina, el pericardio y endocardio no mostraron alteraciones y en pulmones había neumonía bacteriana y trombos de fibrina; no se encontró amiloidosis. Viard (6) reportó en riñón lesiones glomerulares isquémicas caracterizadas por mesangiolisis, alteraciones en la membrana basal glomerular; fibrosis intersticial difusa, lesiones vasculares serias con con endarteritis fibrosa, arteriolosclerosis y depósitos amorfos no amiloideos.

Semle (7) enfoca el reporte de su caso a los hallazgos histopatológicos con microscopía de luz y electrónica. En una biopsia por aspiración de médula ósea encontró focos de células plasmáticas de apariencia madura; en otra biopsia de nódulo linfático encontró hipertrofia e hiperplasia folicular reactiva con moderado estrechamiento microvascular en el tejido al rededor de los nódulos linfáticos. Los nódulos intraabdominales mostraron linfadenopatía reactiva con pequeños focos de células plasmáticas en los espacios intersinuales. Una biopsia de cuádriceps mostró grandes grupos focales de fibras anguladas atroficas compatibles con neuropatía crónica, también encontró un número importante de fibras atroficas redondeadas y fibrosis endomisial intensa. La luz de los pequeños vasos capilares endomisiales no pudo ser visualizada. Las vénulas y venas no

estaba afectadas. La biopsia de nervio mostró una pérdida casi total de las fibras mielinizadas y laminación concentrica así como depósitos de colágeno en la membrana basal de los vasos endoneurales. Las fibras no mielinizadas también estaban disminuidas.

También Gherardi (15) enfoca su reporte de tres pacientes con Sínd. de POEMS a los hallazgos de anatomía patológica, entre los que incluye: Lesiones nerviosas periféricas que consistieron en desmielinización segmentaria y degeneración axonal, con la formación de láminas de mielina no compactadas; hiperplasia angiofolicular de los nódulos linfáticos, cambios vasculares no inflamatorios; en piel lo que encontró fue esclerosis hialina de las papilas dérmicas; y en adenohipófisis la presencia de numerosas células con reactividad positiva para anticuerpos anti alfa-MSH.

Bergouignan (16) también reportó la formación de láminas de mielina no compactadas así como degeneración mielino-axonal en sus pacientes con Sínd. de POEMS.

Sano y Cols. (17) dirigieron la atención a los hallazgos a nivel renal, que en realidad no se diferenciaron mucho de los reportes previos, esto es, reportó la presencia de proliferación mesangial y engrosamiento de las paredes de los capilares glomerulares muy similares a las de la glomerulonefritis membranoproliferativa.

En el estudio necrótico de nuestro paciente los principales hallazgos fueron Neumonitis por broncoaspiración escasa, líquido pericárdico (300 ml.), un trombo en aurícula derecha, hepato y esplenomegalia, glándula suprarrenal derecha atrofica, gastritis y enteritis isquémica; en relación a los hallazgos en sistema nervioso los que se detectaron fueron los siguientes: Degeneración pigmentaria en neuronas de la corteza cerebral, microadenoma de hipófisis, cromatolisis central en las motoneuronas de las astas anteriores de la médula espinal predominantemente en los segmentos dorsal y lumbar y desmielinización focal en los nervios periféricos.

Probablemente el hallazgo mas reelevante fué el microadenoma de hipófisis ya que la atrofia de la glándula suprarrenal derecha y la desmielinización focal o segmentaria eran datos hasta cierto punto esperados y el resto de los hallazgos podrian estar en relación con la causa del fallecimiento.

TRATAMIENTO:

Se han reportado diversas formas de manejo de los pacientes con Síndrome de POEMS las cuales varían dependiendo principalmente de la forma de presentación o de la predominancia de algun componente. Uno de los pacientes reportados por Imawari (2) se recuperó rápidamente despues de la resección del plasmocitoma, otro recibió tratamiento con esteroides y fué seguido por lo menos ocho años mostrando mejoría sintomática y otro paiente falleció dos años despues de habersele diagnosticado el Síndrome.

De los pacientes reportados por Bardwick (4), uno que desarrolló ascitis y datos de mala absorción intestinal mejoró en forma significativa tambien con la administración de esteroides, se menciona que la ascitis disminuyó en dos semanas y la diarrea desapareció completamente, tambien mejoró la polineuropatía que presentaba. El mismo Bardwick desde entonces llamó la atención hacia la posibilidad de que la plasmaféresis podría ser de utilidad en el tratamiento de este tipo de pacientes.

Dalakas (13) en su reporte de casos de polineuropatía asociada a gamopatía monoclonal trata de explicar la polineuropatía como resultado de la disrupción de la barrera sangre-nervio con penetración pasiva al parénquima endoneural de la inmunoglobulina completa o mas selectivamente de las cadenas ligeras y propone un manejo con drogas antilinfocíticas o con

plasmaféresis para eliminar los factores antifibra nerviosa putativos; también menciona en su artículo los resultados de un reporte preliminar en el que observaron mejoría en cuatro de cinco pacientes tratados con drogas antilinfocíticas. En su extensa revisión de 102 casos, Nakanishi (1) observó que la extirpación quirúrgica del mieloma (plasmocitoma) extramedular, radioterapia local a la lesión osteoesclerótica localizada o el tratamiento con prednisona en pacientes con este síndrome con proteína mono o policlonal, significó una importante mejoría -por lo menos temporalmente- de la neuropatía, hiperpigmentación cutánea y edema así como de otros signos y síntomas.

El paciente reportado por Fam (9) con un plasmocitoma productor de IgA lambda del sacro recibió un curso de radioterapia a la lesión (4000 rads en cuatro semanas), el cual resultó en una mejoría gradual de sus síntomas y una disminución de los niveles de IgA, además de este régimen recibió melfalán y prednisona en forma intermitente y según el autor con este manejo presentó una importante mejoría clínica, con resolución de la ascitis, del edema, neuropatía, papiledema y proteinuria así como disminución aún mayor del nivel de IgA, la mejoría también se documentó por tomografía computarizada del sacro, la cual mostró importante reducción de la lesión sacra.

Schulz y Cols. (12) en la discusión del caso que presentaron de este síndrome asociado a policitemia vera mencionan una serie de terapias para el manejo del Sínd. de POEMS entre las que se

incluyen: Plasmaféresis, azatioprina, melfalán, prednisona, ciclofosfamida, radioterapia o combinación de ellas, todas ellas con resultados variables, por ejemplo, en la mayoría de los reportes se menciona mejoría con el tratamiento con esteroides no así en el de Ariza (5) en el que se menciona que no existió mejoría sino que continuó con deterioro progresivo hasta el deceso o, el caso que presentamos en el cual hubo mejoría subjetiva ya que desarrolló pericarditis la cual fué la causa del deceso.

En la literatura revisada solo existe un reporte de tratamiento de un paciente con Sind. de POEMS con plasmaféresis, se trató de un paciente reportado por Silberstein (13) el cual era portador de un mieloma osteoesclerótico que no respondió al manejo con prednisona y melfalán, se le efectuaron un total de seis recambios, al parecer tampoco hubo respuesta y el paciente falleció. La conclusión a la que ellos llegan es que si se trata de un producto anormal producido por la enfermedad el responsable del cuadro clínico, se necesita un esquema mas intensivo de recambio para conseguir una depleción sostenida de tal sustancia soluble; o bien que ni el aumento de la permeabilidad vascular o las manifestaciones clinicas responden al retiro de la sustancia soluble o son causados por tal sustancia producida por la neoplasia.

CONCLUSIONES:

De acuerdo a lo reportado en la literatura por los autores ya citados anteriormente y de acuerdo con los datos encontrados en nuestro paciente podemos concluir:

1.- El Síndrome de POEMS es una patología poco frecuente, o por lo menos poco diagnosticada, principalmente en los países occidentales.

2.- La etiopatogenia de este padecimiento no se conoce en el momento actual, sin embargo existe evidencia creciente en relación a la participación del sistema inmunopoyético a travez de inmunidad humoral, que teóricamente puede explicar si no todas, muchas de las manifestaciones clínicas en estos pacientes.

3.- Todos los casos reportados se encuentran entre la 3a. y 6a. década de la vida, afectando más frecuentemente a los hombres (2:1).

4.- La duración del padecimiento es variable, pudiendo ser subaguda (meses) a crónica (años).

5.- El cuadro clínico también es variable, los síntomas predominantes fueron: Debilidad (91%), cambios en piel (72%), impotencia (54%), dolores articulares (45%), pérdida ponderal

(36%) y diarrea (27%); y los signos mas frecuentemente encontrados fueron: Neuropatía (91%), viceromegalia (91%), crecimiento linfático (81%), cambios en piel (72%), papiledema (63%), edema en extremidades (54%) y ascitis (54%).

6.- Es posible detectar multiples alteraciones endócrinas por medio de laboratorio.

7.- Se asocia con mieloma solitario o múltiple.

8.- No se conoce un tratamiento cien por ciento eficaz para el manejo de los pacientes con este síndrome, se han tratado con esteroides, azatioprina, melfalán, ciclofosfamida, plasmaféresis, resección del plasmocitoma (cuando es solitario), radioterapia o combilación de ellas, sin embargo los mejores resultados reportados son con prednisona, resección del plasmocitoma y radioterapia.

9.- El pronóstico de estos pacientes es variable, la sobrevida de varia entre 8 meses (el caso actual) y más de 20 años.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al: The Crow-Fukase syndrome: A study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984;34:712-20.
- 2.- Imawari M, Akatsuka N, Ishibashi M, et al: Syndrome of Plasma Cell Discrasia, Polineuropathy, and Endocrine Disturbances. *Ann of Int Med* 1974;81:490-493.
- 3.- Crow R S: Peripheral neuritis in mielomatosis. *Br Med J* 1956;2:802-804.
- 4.- Bardwick P, Zvainfler G, Newman G, et al: Plasma Cell Discrasia with Polineuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M Protein, and Skin Changes: The POEMS Syndrome. *Medicine* 1980;59:311-322.
- 5.- Ariza R, Frati A, Perales G: Síndrome de POEMS , Hipersensibilidad del Seno Carotideo y Daño Miocárdico. *Rev. Med. IMSS* 1987;25:183-191.
- 6.- Viard J P, Lesavre P, Boccitard C, et al: POEMS Syndrome Presenting as Systemic Sclerosis. *Am J of Med* 1988; 84:524-528.
- 7.- Semble E, Chaila V, Holt D, Pisko E: Light and Electron Microscopic Findings in POEMS, or Japanese Multisystem Syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 1986;29:286-291
- 8.- Hyman B, Westrick M: Multiple Myeloma With Polineuropathy and Coagulopathy. *Arch Intern Med* 1986;146:993-994
- 9.- Fam A, Rubinstein J, Cowan D: POEMS Syndrome: Study of a Patient with Proteinuria, Microangiopathic Glomerulopathy and Renal Enlargement. *Arthritis and Rheumatism* 1986;29:233-241
- 10.- Reulecke M, Dumas M, Meier C: Specific antibody activity against neuroendocrine tissue in a case of POEMS syndrome with IgG gammopathy. *Neurology* 1988;38:614-616
- 11.- Loeb J, Hauger P, Carney J, Cooper A: Refractory Ascitis Due to POEMS Syndrome. *Gastroenterology* 1988;96:247-249.
- 12.- Schulz W, Domenico D, Nand S: POEMS Syndrome Associated With Policitemia Vera. *Cancer* 1989;63:1175-1178
- 13.- Dalakas M, Engel W: Polyneuropathy with Monoclonal Gamopathy: Studies of 11 Patients. *Ann Neurol* 1981;10:45-52
- 14.- Silberstein L, Duggan D, Berkman E: Therapeutic trial of plasma exchange in osteosclerotic myeloma associated with the POEMS syndrome. *J Clin Apheresis* 1985;2:253-7

15.- Gherardi R, Baudrimont M, Kujas M, et al: Pathological findings in three non-japanese patients with the POEMS Syndrome. Virchow Arch 1988;413:357-365.

16.- Berguognan F, Massonnat R, Vital C, et al: Uncompacted lamellae in three patients with POEMS Syndrome. Eur Neurol 1987;27:173-181.

17.- Sano M, Terasaki T, Koyama A, Narita M, Tojo S: Glomerular lesions associated with the Crow-Fukase Syndrome. Virchow Arch 1986;409:3-9.