



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

**CARACTERIZACIÓN NEUROFISIOLÓGICA Y CLÍNICA DE PACIENTES CON
SÍNDROME DE POEMS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN “Salvador Zubirán”**

TESIS

Para obtener el diploma de la especialidad de Neurofisiología Clínica

Presenta

Dr. Ricardo Alexis Williams De Roux

Dr. Bruno Estañol Vidal

Dr. Horacio Sentés Madrid

Asesor de Tesis

Ciudad de México, 2016



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.

**CARACTERIZACIÓN NEUROFISIOLÓGICA Y CLÍNICA DE PACIENTES CON
SÍNDROME DE POEMS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN "Salvador Zubirán"**

MARCO TEÓRICO

Introducción:

El síndrome de POEMS es un síndrome paraneoplásico raro debido a un desorden subyacente de células plasmáticas. El acrónimo POEMS, que fue acuñado por Bardwick en 1980, [1] se refiere a varias, pero no a todas, las características del síndrome: polirradiculoneuropatía, organomegalia, endocrinopatía, desorden monoclonal de células plasmáticas y cambios cutáneos.

Hay tres puntos importantes que se relacionan con esta sigla memorable: (1) No se requieren de todas las características dentro de las siglas para hacer el diagnóstico; (2) existen otras características importantes no incluidas en el acrónimo POEMS, incluyendo: edema de papila, sobrecarga de volumen extravascular, lesiones óseas escleróticas, trombocitosis / eritrocitosis (PEST), los niveles de VEGF elevadas, una predisposición hacia trombosis, y pruebas de función pulmonar anormales; y (3) hay una variante de la enfermedad de Castleman del síndrome POEMS que puede asociarse con un desorden clonal de células plasmáticas. Otros nombres del síndrome POEMS que se utilizan con menos frecuencia son mieloma osteosclerótico, síndrome de Takatsuki o Síndrome de Crow-Fukase [2,3].

Epidemiología:

Inicialmente se pensaba que la enfermedad era más común en pacientes de ascendencia japonesa, dados los mayores informes iniciales procedentes de

Japón [2,3]. Sin embargo, en los últimos años, las grandes series también han sido reportadas en Francia, Estados Unidos, China y la India [4-8]. Una encuesta nacional de Japón en el año 2003 mostró una prevalencia de 0.3 casos por 100 000 habitantes[9].

Fisiopatología:

La patogénesis del síndrome no está bien comprendida. Existen características al momento de la presentación que son distintivas y que diferencian al síndrome de POEMS del mieloma múltiple habitual; entre éstas: (1) los síntomas principales no se relacionan con dolor óseo, infiltración extrema de la médula ósea por células plasmáticas, o falla renal; (2) Los síntomas dominantes son típicamente neuropatía, disfunción endocrina y sobrecarga de volumen; (3) los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular(VEGF) están elevados; (4) las lesiones óseas escleróticas están presentes en la mayoría de los casos; (5) la supervivencia global es típicamente superior, y (6) existe un predominio de las clonas lambda[10].

Hasta la fecha, el VEGF es la citocina que se correlaciona mejor con la actividad de la enfermedad [11-20], aunque puede que no sea la fuerza impulsora de la enfermedad basada en los resultados mixtos observados con terapia anti-VEGF [21-28]. Se conoce que el blanco del VEGF son las células endoteliales, que induce un rápido y reversible aumento de la permeabilidad vascular, y que es importante en la angiogénesis. El VEGF se expresa en los osteoblastos, en el tejido óseo, macrófagos y células tumorales [29] (incluyendo células plasmáticas) [30,31], y megacariocitos / plaquetas [32]. Tanto la IL-1b e IL-6 han demostrado estimular la producción de VEGF [29]. La IL-12 también ha demostrado que se correlaciona con la actividad de la enfermedad [33]. Poco se sabe acerca de las células plasmáticas en el síndrome de POEMS excepto que más del 95% de las veces son de cadena ligera lambda. Se han descrito translocaciones y supresión del cromosoma 13, pero no se ha identificado hiperdiploidía [37,38].

Diagnóstico:

Criterios mayores obligatorios
1. Polineuropatía (típicamente desmielinizante) 2. Trastorno proliferativo clonal de células plasmáticas (casi siempre lambda)
Otros criterios importantes (uno requerido)
3. Enfermedad de Castleman 4. Lesiones óseas escleróticas 5. Elevación de VEGF
Criterios menores
6. Organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia o linfadenopatía) 7. Sobrecarga de volumen extravascular (edema, derrame pleural o ascitis) 8. Endocrinopatía (suprarrenal, tiroides, pituitaria, gonadal, paratiroides, y pancreática) 9. Cambios en la piel (hiperpigmentación, hipertrichosis, hemangioma glomeruloide, plétora, acrocianosis, enrojecimiento y uñas blancas) 10. Papiledema 11. Trombocitosis / policitemia

Se confirma el diagnóstico de síndrome de POEMS cuando ambos de los criterios obligatorios, uno de los otros tres criterios principales, y uno de los seis criterios menores están presentes.

Hacer el diagnóstico puede ser un desafío, pero una buena historia clínica junto con un examen físico, seguido de pruebas adecuadas -principalmente, valoración radiográfica de los huesos [39], la medición de VEGF [13,17,20,40,41], y un cuidadoso análisis de una biopsia de médula ósea[42]-pueden diferenciar este síndrome de otras condiciones como polirradiculoneuropatía inflamatoria crónica (CIDP), neuropatía por gamapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) y neuropatía amiloidea por inmunoglobulinas de cadena ligera.

Un examen exhaustivo de los sistemas y un examen físico completo son requeridos. La neuropatía es la característica dominante. La calidad y el alcance de la neuropatía, (periférica, ascendente, simétrica, y que afecta tanto a la sensación como a la función motora) deben ser obtenidos [45]; el dolor puede ser una característica dominante en aproximadamente el 10-15% de los pacientes, y en un reporte como un 76% de los pacientes tenía hiperestesia [9,46]. El papiledema está presente en al menos un tercio de los pacientes.

Un examen completo de la piel debe realizarse buscando hiperpigmentación, un hemangioma reciente, hipertrichosis, rubor y acrocianosis, uñas blancas, cambios esclerodermoides, atrofia facial, o acropaquia [2,4-8, 48,49]. Raramente también se ve calcifilaxis [50,51].

Los pacientes tienen un mayor riesgo de tromboembolismo arterial y / o trombosis venosa durante el curso de la enfermedad, con casi el 20% de los pacientes experimentando una de estas complicaciones [10,53]. El diez por ciento de los pacientes presentan un evento cerebrovascular, más comúnmente embólico o la disección y estenosis vascular [54]. La mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas de neuropatía periférica y el evento cerebrovascular fue de 23 meses (rango 0,5-64 meses). Los factores de riesgo para eventos cerebrales incluyen trombocitosis y plasmocitosis de la médula ósea.

En el examen físico, se pueden encontrar pruebas objetivas de los síntomas descritos anteriormente además de adenopatía, ginecomastia, areolas oscuras, sonidos respiratorios disminuidos, hepatoesplenomegalia, arreflexia, y una marcha equina, comúnmente con un signo de Romberg positivo.

Los niveles plasmáticos y séricos de VEGF están marcadamente elevados en pacientes con POEMS [11,20,29,56] y se correlacionan con la actividad de la enfermedad [13,17,20,29].

La biopsia de médula ósea revela hiperplasia megacariocítica y agrupación de megacariocitos en 54% y 93% de los casos, respectivamente [42]. Estos hallazgos megacariocíticos son una reminiscencia de un desorden mieloproliferativo, pero la

mutación JAK2V617F está uniformemente ausente. Un tercio de los pacientes no tiene células plasmáticas clonales en su biopsia de cresta ilíaca. Estos son los pacientes que se presentan con un plasmocitoma solitario o "plasmocitomas solitarios múltiples". Los otros dos tercios de los pacientes tienen células plasmáticas clonales en la médula ósea, y 91% de estos casos son lambda clonales. El porcentaje medio de células plasmáticas observado es <5%.

La sobrecarga extravascular se manifiesta más comúnmente como edema periférico, pero son comunes el derrame pleural, la ascitis y el derrame pericárdico.

El examen físico revela una neuropatía sensoriomotora simétrica en las extremidades. La debilidad muscular es más marcada que la pérdida sensorial. Los sentidos del tacto, presión, vibración y de posición conjunta están a menudo involucrados. Con menor frecuencia, se produce la pérdida de la discriminación temperatura y la nocicepción. Los nervios craneales no se ven afectados.

En un informe, la presencia de hiperalgesia estaba estrechamente relacionada con una reducción en la población de fibras mielinizadas, pero no amielínicas [68].

La endocrinopatía es una característica central pero mal entendida del POEMS. En una serie reciente [70], en 84% de los pacientes había una endocrinopatía reconocida, con hipogonadismo como la anomalía endocrina más común, seguida por anomalías tiroideas, anomalías del metabolismo de la glucosa, y por último, por la insuficiencia suprarrenal. La mayoría de los pacientes tienen evidencia de múltiples endocrinopatías en los cuatro principales ejes endocrinos (gónadas, tiroides, glucosa, y suprarrenales).

Las lesiones osteoescleróticas ocurren en 95% de los pacientes, y pueden confundirse con islas óseas benignas, quistes óseos aneurismáticos, fibromas no osificantes, y la displasia fibrosa [3,44,71,72]. Algunas lesiones son densamente escleróticas, mientras que otras son líticas con un borde esclerótico y otras pueden tener un aspecto mixto de pompas de jabón.

Las manifestaciones pulmonares son variadas, incluyendo hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar restrictiva, alteración de la función neuromuscular respiratoria, y alteración de la capacidad de difusión de monóxido de carbono. Sin embargo, estas manifestaciones mejoran con la terapia efectiva [52,73].

Electrodiagnóstico

Las características electrofisiológicas de la neuropatía por POEMS se caracterizan por el enlentecimiento de la velocidad de conducción motora (VCM) que es más predominante en segmentos nerviosos intermedios que en los segmentos distales, bloqueo de la conducción infrecuente, atenuación más grave de los potenciales de acción muscular compuesto (PAMC) en las extremidades inferiores que en las superiores, y más potenciales de fibrilación en músculos distales en un patrón dependiente de longitud. La desmielinización proximal y la pérdida axonal distal están apoyadas por las características patológicas reportadas en el síndrome de POEMS. Los mecanismos de este patrón de NCS / EMG no están claros. Scarlato y sus colegas han propuesto que podría ser debido a una lesión endotelial, directa o indirectamente, causada por la activación anormal de células endoteliales por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que se sobre-expresa en los nervios de pacientes con el síndrome de POEMS.

En un estudio conducido por Liu y colaboradores, los signos de desmielinización fueron más frecuentes y prominentes que la pérdida axonal en las primeras etapas de la neuropatía por POEMS. Estos investigadores reportaron también que la desmielinización puede ser la principal manifestación en el inicio de la neuropatía y que la pérdida axonal sea probablemente secundaria a la desmielinización a medida que la enfermedad progresa.

Resumen de frecuencias de los hallazgos del síndrome POEMS basado en grandes series retrospectivas [2,3,5,7,44,70].

Característica	% afectado
Polineuropatía	100
Organomegalia	45-85
Hepatomegalia	24-78
Esplenomegalia	22-70
Linfadenopatía	26-74
Enfermedad de Castleman	11-25
Endocrinopatía	67-84
Anormalidad del eje gonadal	55-89
Anormalidad del eje adrenal	16-33
Hiperprolactinemia	5-20
Ginecomastia o galactorrea	12-18
Diabetes mellitus	3-36
Hipotiroidismo	9-67
Discrasia de células plasmáticas monoclonales	100
Proteínas M en la electroforesis de proteínas séricas	24-54
Cambios en la piel	68-89
Hiperpigmentación	46-93
Acrocianosis y plétora	19
Hemangioma / telangiectasia	9-35
Hipertrichosis	26-74
Engrosamiento cutáneo	5-43
Papiledema	29-64
Sobrecarga de volumen extravascular	29-87
Edema periférico	24-89
Ascitis	7-54
Derrame pleural	3-43
Derrame pericárdico	1-64
Lesiones óseas	27-97
Trombocitosis	54-88
Policitemia	12-19
Acropaquia	5-49
Disminución de la capacidad de difusión de CO	15
Hipertensión pulmonar	36
Pérdida de peso > 10 libras	37
Cansancio	31

Planteamiento del problema

El Síndrome de POEMS representa una entidad poco frecuente. A pesar de esto, el grado de discapacidad generado por esta enfermedad es considerable en periodos cortos. No hay mucha información aún escrita sobre el comportamiento del síndrome de POEMS en nuestra población. Un centro de tercer nivel de atención con alta prevalencia en enfermedades hematológicas puede ser considerado útil para hacer análisis y estudio de esta patología.

Justificación

La neuropatía periférica es usualmente el síntoma dominante del Síndrome de POEMS. Los síntomas iniciales más comunes que llevan a los pacientes a buscar atención médica son hipoestesia y/o debilidad de las extremidades debido a neuropatía periférica (41%), edema periférico (27%) y cambios cutáneos (15%).

La discapacidad generada por este síndrome es importante. Muchos de los pacientes en quienes se diagnostica esta enfermedad aún están en etapas productivas de su vida y el costo generado por los gastos directos de la enfermedad e indirectos de la suspensión laboral es alto. Por otra parte, al ser una entidad poco frecuente, su diagnóstico puede ser retrasado. El generar conocimiento sobre esta patología podría acelerar el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de estos pacientes.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el comportamiento clínico y neurofisiológico de los pacientes diagnosticados con el síndrome de POEMS en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)?

Hipótesis

Las características clínicas y neurofisiológicas de los pacientes con síndrome de POEMS en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) son similares a las descritas en la literatura internacional.

Objetivo

Describir las características clínicas y neurofisiológicas de pacientes con diagnóstico de Síndrome de POEMS en el INCMNSZ.

Objetivos específicos

- Describir las características clínicas de los pacientes al momento del diagnóstico de Síndrome de POEMS en el INCMNSZ.
- Señalar los hallazgos en los estudios de velocidades de neuroconducción al momento del diagnóstico de Síndrome de POEMS en el INCMNSZ.
- Identificar el tiempo desde la aparición del primer síntoma del Síndrome de POEMS hasta su diagnóstico definitivo.

Tipo de estudio

Observacional, retrolectivo, transversal, descriptivo.

Metodología

Estrategia general: Se revisó el registro de los pacientes del INCMNSZ que tuvieran diagnóstico de Síndrome de POEMS, se tomaron en cuenta los diagnósticos previos reunidos en el departamento de Neurología y Psiquiatría en los periodos de Enero de 2000 a Julio de 2014. Se revisaron los expedientes y se categorizó a los pacientes de acuerdo al cumplimiento de los criterios diagnósticos para Síndrome de POEMS según los criterios revisados para el mismo.

Individuos: Se incluyeron a todos pacientes quienes cumplieron criterios para diagnóstico de Síndrome de POEMS según los criterios revisados para dicha patología.

Análisis: Se utilizó estadística descriptiva. Los resúmenes descriptivos se muestran como la desviación estándar de la media \pm (SD) para las variables continuas con distribución normal, la mediana para las variables continuas con distribución no normal, o como proporciones para las variables categóricas.

Resultados:

El número total de pacientes que reunieron los criterios diagnósticos de Síndrome de POEMS en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" fue 7. De éstos, 6 fueron hombres (85.7%) y 1 mujer (14.3%). La edad al momento de la presentación del primer síntoma fue de 41.5 años \pm 13.9 (26-63 años) y la edad al momento del diagnóstico fue de 43.7 años \pm 14.1 (27-66 años). El tiempo promedio para realizar el diagnóstico fue de 2.14 años \pm 1.5 (1-5 años). El lugar de residencia de los pacientes fue: 3 pacientes Distrito Federal (42.9%), 1 Tlaxcala (14.3%), 1 Nayarit (14.3%), 1 Hidalgo (14.3%) y 1 Sinaloa (14.3%).

El 100% de los pacientes presentaron comorbilidades; de éstos 2 padecieron de dislipidemia (28.6%), 2 gastritis (28.6%), 2 trastorno depresivo mayor (28.6%), 1 hemorragia retiniana (14.3%), 1 trombosis retiniana (28.6%), 1 hipertensión arterial sistémica (28.6%), 1 convulsión (28.6%), 1 insuficiencia pancreática (28.6%), 1 enfermedad renal crónica (28.6%), 1 aracnoidecele selar (28.6%) y hemorroides (28.6%).

La tabla 1 resume éstos datos, además de los principales síntomas/signos neurológicos de los casos estudiados. De destacar: 2 pacientes presentaron mareo (28.6%), 2 síncope (28.6%), y 2 urgencia miccional (28.6%). La cadena ligera predominante fue la kappa en 4 pacientes (57.1%) y la lambda se halló en los otros 3 pacientes (42.9%). El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) se midió en 3 pacientes; 2 resultados fueron anormales (66.6%) y el otro resultado fue normal (33.3%). El resultado normal del VEGF se obtuvo luego de que el paciente en cuestión ya había recibido tratamiento para el diagnóstico de Síndrome de POEMS.

Tabla 1

Hallazgos demográficos, clínicos y de laboratorio

Paciente	Género	Edad	Residencia	Comorbilidad	Síntomas /signos neurológicos	Cadena Ligera	VEGF
1	Hombre	63	D.F.	DLP, hemorragia retiniana, trombosis retiniana, TDM, gastritis, HAS	Debilidad, parestesias, cefalea, disminución de AV, hiporreflexia, hipopalestesia, hipoestesia	Kappa	-----
2	Hombre	52	D.F.	Convulsión	Debilidad, parestesias, hiporreflexia, hipopalestesia, hipoestesia	Kappa	176 pg/ml (Anormal)
3	Mujer	31	D.F.	TDM, aracnoidocele selar	Debilidad, parestesias, cefalea, disminución de AV, hiporreflexia, hipopalestesia, hipoestesia, mareo, síncope	Kappa	31 pg/ml (Normal-post tratamiento)
4	Hombre	38	Sinaloa	Gastritis, hemorroides	Debilidad, parestesias, hiporreflexia, hipopalestesia, hipoestesia, mareo, síncope	Lambda	-----
5	Hombre	30	Hidalgo	ERC	Debilidad, parestesias, cefalea, hiporreflexia, hipopalestesia, hipoestesia, urgencia miccional	Lambda	-----
6	Hombre	51	Tlaxcala	DLP	Debilidad, parestesias, hiporreflexia, hipopalestesia, hipoestesia	Lambda	-----
7	Hombre	26	Nayarit	Insuficiencia pancreática	Debilidad, parestesias, hiporreflexia, hipopalestesia,8 hipoestesia, urgencia miccional	Kappa	250 pg/ml (Anormal)

D.F.: Distrito Federal; DLP: dislipidemia; TDM: trastorno depresivo mayor; HAS: hipertensión arterial sistémica; ERC: enfermedad renal crónica; AV: agudeza visual

El abordaje diagnóstico de los 7 pacientes se complementó con velocidades de neuroconducción que resultaron anormales en el 100%. La polineuropatía sensitivo motora fue el diagnóstico del total de los casos; aún así, el predominio fue sensitivo y de miembros pélvicos (100% de los pacientes no registraron actividad de potenciales de acción nervioso sensitivo (PANS) en miembros pélvicos y 4 (57.1%) no registraron PANS en miembros torácicos. En cuanto a lo motor; el predominio también fue en miembros pélvicos: en 5 (71.4%) de los

pacientes no se obtuvo respuesta en los potenciales de acción muscular compuesto (PAMC) en miembros pélvicos; en cambio ésta ausencia de registro sólo se evidenció en 1paciente (14.3%) en miembros torácicos. Con referencia al predominio desmielinizante versus axonal: 4 (57.1%) de los pacientes fueron reportados como axonales y 3 (42.9%) como desmielinizantes. El aumento de latencias o ausencia de ondas F también fue un hallazgo frecuente en esta serie.(Tablas 2, 3 y 4).

Se efectuaron pruebas disautonómicas (Respuesta simpática de la piel y Variabilidad de la frecuencia cardiaca) en 3 pacientes (42.9%): el 100% de éstas resultaron anormales (Tabla 4).

Tabla 2. Potenciales de acción muscular compuesto en estudios de neuroconducción

Paciente	Nervio mediano izquierdo			Nervio mediano derecho			Nervio cubital izquierdo			Nervio cubital derecho			Ondas F
	↑Lat	↓Amp	↓VNC	↑Lat	↓Amp	↓VNC	↑Lat	↓Amp	↓VNC	↑Lat	↓Amp	↓VNC	
1	----	----	Dism	----	----	Dism	----	----	----	----	----	----	↑Lat (nervios mediano y cubital)
2	113%	54%	44%	105%	44%	41%	----	----	----	----	----	----	↑Lat (nervio mediano)
3	AP			AP			AP			AP			----
4	76%	38%	38%	80%	Norm	50%	86%	Norm	40%	71%	Norm	35%	↑Lat
5	35%	28%	8%	52%	18%	8%	Normal			Normal			Normal
6	----	90%	----	----	90%	----	----	98%	----	----	98%	----	Ausentes
7	36%	30%	26%	18%	26%	20%	Norm	50%	22%	5%	30%	14%	Ausentes (nervio mediano y cubital derecho)
Paciente	Nervio peroneo izquierdo			Nervio peroneo derecho			Nervio tibial izquierdo			Nervio tibial derecho			Ondas F
	↑Lat	↓Amp	↓VNC	↑Lat	↓Amp	↓VNC	↑Lat	↓Amp	↓VNC	↑Lat	↓Amp	↓VNC	
1	Aum	Dism	Dism	Aum	Dism	Dism	Aum	Norm	Dism	Aum	Dism	Dism	----
2	AP			AP			AP			AP			----
3	AP			AP			AP			AP			----
4	AP			AP			AP			AP			Ausentes
5	AP			AP			AP			AP			Ausentes
6	AP			AP			AP			AP			Ausentes
7	14%	84%	24%	25%	98%	24%	8%	70%	27%	21%	53%	25%	Ausentes

↑Lat: Prolongación de latencia; ↓Amp: disminución de amplitud; ↓VNC: disminución de la velocidad de neuroconducción; Dism: disminuído; Aum: aumentado; Norm: normal; AP: ausencia de potencia

Tabla 3. Potenciales de acción nerviosa sensitiva en estudios de neuroconducción

Paciente	Nervio mediano izquierdo			Nervio mediano derecho			Nervio cubital izquierdo			Nervio cubital derecho		
	↑Lat	↓Amp	↓VNC	↑Lat	↓Amp	↓VNC	↑Lat	↓Amp	↓VNC	↑Lat	↓Amp	↓VNC
1	----	----	----	----	----	----	Aum	Norm	Norm	Aum	Norm	Norm
2		AP			AP			AP			AP	
3		AP			AP			AP			AP	
4	50%	Norm	40%	40%	Norm	30%	70%	35%	45%	73%	Norm	45%
5		Normal		20%	58%	22%		Normal			Normal	
6		AP			AP			AP			AP	
7		AP			AP			AP			AP	
Paciente	Nervio peroneo izquierdo			Nervio peroneo derecho			Nervio sural izquierdo			Nervio sural derecho		
	↑Lat	↓Amp	↓VNC	↑Lat	↓Amp	↓VNC	↑Lat	↓Amp	↓VNC	↑Lat	↓Amp	↓VNC
1	----	----	----	----	----	----		AP			AP	
2		AP			AP			AP			AP	
3		AP			AP			AP			AP	
4		AP			AP			AP			AP	
5		AP			AP			AP			AP	
6		AP			AP			AP			AP	
7		AP			AP			AP			AP	

↑Lat: Prolongación de latencia; ↓Amp: disminución de amplitud; ↓VNC: disminución de la velocidad de neuroconducción; Dis: disminuido; Aum: aumentado; Norm: normal; AP: ausencia de potencial

Tabla 4. Resultados de estudios de neuroconducción y pruebas disautonómicas

Paciente	Reporte final de estudio de neuroconducción	Respuesta simpática de la piel y Variabilidad de la frecuencia cardiaca
1	Polineuropatía sensitivo motora axonal y desmielinizante (predominio desmielinizante)	-----
2	Polineuropatía sensitivo motora axonal y desmielinizante severa (de predominio desmielinizante, sensitiva y en miembros inferiores)	-----
3	Polineuropatía sensitivo motora axonal severa de las 4 extremidades	Disfunción autonómica severa de las 4 extremidades// Función cardiaca normal
4	Polineuropatía sensitivo motora desmielinizante moderada a severa de miembros superiores y sensitivo motora axonal severa de miembros inferiores	Disfunción de fibras simpáticas colinérgicas moderada en miembros superiores y severa en miembros pélvicos//Disfunción autonómica cardiovagal manifestada por ortostatismo
5	Polineuropatía sensitivo motora axonal severa de las 4 extremidades	-----
6	Polineuropatía sensitivo motora axonal severa de miembros pélvicos	-----
7	Polineuropatía sensitivo motora moderada a severa distal simétrica de 4 extremidades de predominio axonal	Severa afección de la inervación simpática de la piel y parasimpática del corazón

La tabla 5 resume la frecuencia de los hallazgos más comunes de los pacientes con Síndrome de POEMS en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Tomando en consideración el acrónimo POEMS: 7 pacientes (100%) tuvieron polineuropatía, 6 (85,7%) organomegalia, 6 (85,7%) endocrinopatía, 7 (100%) discrasia de células plasmáticas y 5 (71,4%) cambios cutáneos. Las organomegalias más frecuentes fueron la hepatomegalia y la esplenomegalia con 5 pacientes (71,4%) respectivamente, seguidas de esplenomegalia con 3 pacientes (42,9%). Las anomalías endocrinológicas más frecuentes fueron las del eje gonadal, diabetes mellitus e hipotiroidismo las cuales se identificaron en 3 pacientes (42,9%). La discrasia de células plasmáticas monoclonales fue un hallazgo en el 100% de los pacientes; aún así, sólo en 3 pacientes (42,9%) se identificó pico monoclonal en la electroforesis de proteínas séricas. En cuanto a los cambios cutáneos, tanto la hiperpigmentación como los hemangiomas fueron los más frecuentes con 5 pacientes (71,4%) respectivamente.

Un total de 3 pacientes (42,9%) tuvieron papiledema al momento del diagnóstico. La sobrecarga de volumen extravascular fue un hallazgo en el 71,4% de los casos estudiados; el edema periférico fue lo más frecuente (71,4%), seguido del derrame pericárdico (42,9%) y del derrame pleural (28,6%),

Las lesiones óseas y la pérdida de peso se identificaron en el 71,4% de los pacientes. La trombocitosis se evidenció en 3 pacientes (42,9%) y ningún caso tuvo policitemia.

Tabla 5. Hallazgos del Síndrome de POEMS

Característica	Número de pacientes (% afectado)
Polineuropatía	7 (100%)
Organomegalia	6 (85.7%)
Hepatomegalia	5 (71.4%)
Esplenomegalia	5 (71.4%)
Linfadenopatía	3 (42.9%)
Enfermedad de Castleman	1 (14.3%)
Endocrinopatía	6 (85.7%)
Anormalidad del eje gonadal	3 (42.9%)
Anormalidad del eje adrenal	2 (28.6%)
Hiperprolactinemia	2 (28.6%)
Ginecomastia o galactorrea	0 (0%)
Diabetes mellitus	3 (42.9%)
Hipotiroidismo	3 (42.9%)
Discrasia de células plasmáticas monoclonales	7 (100%)
Proteínas M en la electroforesis de proteínas séricas	3 (42.9%)
Cambios en la piel	5 (71.4%)
Hiperpigmentación	5 (71.4%)
Acrocianosis y plétora	3 (42.9%)
Hemangioma / telangiectasia	5 (71.4%)
Hipertrichosis	4 (57.1%)
Engrosamiento cutáneo	2 (28.6%)
Papiledema	3 (42.9%)
Sobrecarga de volumen extravascular	5 (71.4%)
Edema periférico	5 (71.4%)
Ascitis	1 (14.3%)
Derrame pleural	2 (28.6%)
Derrame pericárdico	3 (42.9%)
Lesiones óseas	5 (71.4%)
Trombocitosis	3 (42.9%)
Policitemia	0 (0%)
Acropaquia	1 (14.3%)
Hipertensión pulmonar	2 (28.6%)
Pérdida de peso > 10 libras	5 (71.4%)
Cansancio	4 (57.1%)

Discusión:

El comportamiento clínico y las características descriptivas de la totalidad de eventos que rodean al síndrome de POEMS en nuestra población aún no están totalmente definidos. Particularmente el INCMNSZ es un hospital de tercer nivel, lo cual implica ciertos sesgos de selección, pero también permite el estudio de enfermedades hematológicas que en algunos otros hospitales por lo común no son vistas; esto mismo probablemente sea la explicación de la diferencia de esta pequeña población de pacientes en referencia a las anteriormente reportadas.

En nuestro estudio, el género más frecuente fue el masculino en un 85,7% y la edad al momento del diagnóstico fue la quinta década de la vida (43.7 ± 14.1 años) lo que coincide con las series internacionales.

Cuando se diagnostica el Síndrome de POEMS es común que haya errores por la infrecuencia de esta entidad y por lo variado de las manifestaciones que los pacientes pueden presentar. En nuestra serie, los diagnósticos diferenciales incluyeron: vasculitis sistémica, tuberculosis, policitemia vera y amiloidosis.

El tiempo desde la presentación clínica hasta el momento del diagnóstico fue de 2.14 años ± 1.5 (1-5 años); en la serie china de Li y colaboradores, éste tiempo fue de 18 meses (3-123 meses). Aunque quizás el tiempo desde la presentación clínica hasta el diagnóstico no afecte la supervivencia, sí podría estar implicado con peor recuperación de la neuropatía. Por lo tanto, es importante contar un conocimiento amplio de las características clínicas de este síndrome para no retrasar el diagnóstico. El Síndrome de POEMS debe considerarse cuando los pacientes se presenten con neuropatías periféricas de origen desconocido, organomegalias, edema periférico o cambios cutáneos crónicos (hemangioma, hiperpigmentación, leuconiquia).

Tanto la polineuropatía como la discrasia de células plasmáticas fueron hallazgos del 100% de nuestros pacientes; lo que era esperado, si consideramos que estas dos características son indispensables, de acuerdo a los criterios vigentes, para establecer el diagnóstico de Síndrome de POEMS.

La organomegalia, las endocrinopatías y los cambios cutáneos fueron frecuentes en nuestros casos; lo que tampoco es sorprendente, si tomamos en cuenta que de allí proviene el acrónimo POEMS. Lo que sí es importante destacar es que las lesiones óseas, el edema periférico y la pérdida de peso mayor a 10 libras (que no forman parte del acrónimo POEMS) fueron hallazgos comunes en nuestra serie (71,4% respectivamente). En tanto, el papiledema, estuvo presente en el 42,9% de nuestros pacientes, lo que se asemeja a lo descrito en la literatura (29-64%).

Si bien es cierto, nuestra serie sólo cuenta con 7 pacientes, lo que puede ser una limitante al momento de sacar conclusiones, llama la atención que la cadena ligera predominante en 4 de 7 pacientes (57,1%) fue la kappa; lo que contrasta con las series internacionales donde la cadena ligera predominante es la lambda.

Otro dato destacable es que la efusión pericárdica (aunque leve y generalmente reportada mediante ecocardiografía transtorácica) fue un hallazgo en 3 de 7 pacientes (42,9%).

Aunque la disautonomía no forma parte de los criterios diagnósticos, ni de las características más frecuentemente descritas en los casos de síndrome de POEMS, debemos resaltar que en la totalidad de los pacientes de nuestra serie en los que se realizaron pruebas de tamizaje para disautonomía (variabilidad de la frecuencia cardíaca y respuesta simpática de la piel), éstas resultaron anormales. Esto nos lleva a proponer que debe investigarse intencionalmente a los pacientes en los que se sospecha de este diagnóstico para averiguar si la disfunción autonómica podría o no ser parte de esta entidad.

Desde la perspectiva del electrodiagnóstico, aunque la polineuropatía sensitivo motora fue el diagnóstico del total de los casos y el predominio fue de miembros pélvicos (lo que era esperado), sorprende que la mayor afectación fue sensitiva y no motora y que en 4 de 7 pacientes (57,1%) el daño predominante fue axonal.

Este predominio axonal quizás podría deberse a que la neuropatía de nuestros casos era avanzada; lo que coincidiría con los hallazgos de Liu y colaboradores, que describieron que la pérdida axonal era probablemente secundaria a la desmielinización a medida que la enfermedad progresaba.

Conclusiones:

El síndrome de POEMS fue infrecuente en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. Aún así, las características clínicas y neurofisiológicas se asemejaron a las grandes series de la literatura internacional. Al ser una entidad poco común y con gran heterogeneidad en su presentación clínica, el tiempo promedio para el diagnóstico fue de aproximadamente 2 años. Un mayor conocimiento de esta enfermedad podría contribuir a un diagnóstico y tratamiento más temprano.

Sugerimos que se realicen pruebas de tamizaje para disautonomía en los pacientes con sospecha y/o diagnóstico confirmado de síndrome de POEMS para poder definir si este hallazgo podría, o no, relacionarse con esta patología.

Referencias bibliográficas:

1. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine* 1980;59:311–322.
2. Takatsuki K, Sanada I. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorder: Clinical and laboratory features of 109 reported cases. *Jpn J Clin Oncol* 1983;13:543–555.
3. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al. The Crow-Fukase syndrome: A study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984;34:712–720.
4. Singh D, Wadhwa J, Kumar L, et al. POEMS syndrome: Experience with fourteen cases. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1749–1752.
5. Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. POEMS syndrome: A study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome. *Am J Med* 1994;97:543–553.
6. Zhang B, Song X, Liang B, et al. The clinical study of POEMS syndrome in China. *Neuro Endocrinol Lett* 2010;31:229–237.
7. Li J, Zhou DB, Huang Z, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with POEMS syndrome in China. *Ann Hematol* 2011;90:819–826.
8. Kulkarni GB, Mahadevan A, Taly AB, et al. Clinicopathological profile of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes (POEMS) syndrome. *J Clin Neurosci* 2011;18:356–360.
9. Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:476–479.
10. Dispenzieri A. POEMS Syndrome. *Blood Rev* 2007;21:285–299.
11. Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, et al. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome [letter]. *Lancet* 1996;347:702.
12. Soubrier M, Guillon R, Dubost JJ, et al. Arterial obliteration in POEMS syndrome: Possible role of vascular endothelial growth factor. *J Rheumatol* 1998;25:813–815.
13. Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Muscle Nerve* 1998;21:1390–1397.
14. Nishi J, Arimura K, Utsunomiya A, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in sera and lymph nodes of the plasma cell type of Castleman's disease. *Br J Haematol* 1999;104:482–485.
15. Soubrier M, Sauron C, Souweine B, et al. Growth factors and proinflammatory cytokines in the renal involvement of POEMS syndrome. *Am J Kidney Dis* 1999;34:633–638.
16. Niimi H, Arimura K, Jonosono M, et al. VEGF is causative for pulmonary hypertension in a patient with Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Intern Med* 2000;39:1101–1104.
17. Scarlato M, Previtali SC, Carpo M, et al. Polyneuropathy in POEMS syndrome: Role of angiogenic factors in the pathogenesis. *Brain* 2005;128:1911–1920.
18. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology* 2006;66:105–107.
19. Mineta M, Hatori M, Sano H, et al. Recurrent Crow-Fukase syndrome associated with increased serum levels of vascular endothelial growth factor: A case report and review of the literature. *Tohoku J Exp Med* 2006;210:269–277.
20. D'Souza A, Hayman SR, Buadi F, et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood* 2011; 118:4663–4665.
21. Kanai K, Kuwabara S, Misawa S, et al. Failure of treatment with anti-VEGF monoclonal antibody for long-standing POEMS syndrome. *Intern Med* 2007;46:311–313.
22. Straume O, Bergheim J, Ernst P. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood* 2006; 107:4972–4973; author reply 4973–4974.
23. Dietrich PY, Duchosal MA. Bevacizumab therapy before autologous stem-cell transplantation for POEMS syndrome. *Ann Oncol* 2008;19: 595.

24. Badros A, Porter N, Zimrin A. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood* 2005; 106:1135.
25. Ohwada C, Nakaseko C, Sakai S, et al. Successful combination treatment with bevacizumab, thalidomide and autologous PBSC for severe POEMS syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:739–740.
26. Badros A. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood* 2006;107:author reply 4973–4974.
27. Samaras P, Bauer S, Stenner-Liewen F, et al. Treatment of POEMS syndrome with bevacizumab. *Haematologica* 2007;92:1438–1439.
28. Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K, et al. Ambiguous effects of anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry*, 2013;84(12):1346–1348.
29. Soubrier M, Dubost JJ, Serre AF, et al. Growth factors in POEMS syndrome: evidence for a marked increase in circulating vascular endothelial growth factor. *Arthritis Rheum* 1997;40: 786–787.
30. Endo I, Mitsui T, Nishino M, et al. Diurnal fluctuation of edema synchronized with plasma VEGF concentration in a patient with POEMS syndrome. *Int Med* 2002;41:1196–1198.
31. Nakano A, Mitsui T, Endo I, et al. Solitary plasmacytoma with VEGF overproduction: Report of a patient with polyneuropathy. *Neurology* 2001;56:818–819.
32. Koga H, Tokunaga Y, Hisamoto T, et al. Ratio of serum vascular endothelial growth factor to platelet count correlates with disease activity in a patient with POEMS syndrome. *Eur J Intern Med* 2002;13:70–74.
33. Kanai K, Sawai S, Sogawa K, et al. Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. *Neurology* 2012;79:575–582.
34. Soubrier M, Labauge P, Jouanel P, et al. Restricted use of V lambda genes in POEMS syndrome. *Haematologica* 2004;89:ECR02.
35. Nakaseko C, Abe D, Takeuchi M, et al. Restricted oligo-clonal usage of monoclonal immunoglobulin {lambda} light chain germline in POEMS syndrome. *ASH Annu Meet Abstr* 2007;110:2483.
36. Aravamudan B, Tong C, Lacy MQ, et al. Immunoglobulin variable light chain restriction, cytokine expression and plasma cellstromal cell interactions in POEMS syndrome patients. *ASH Annu Meet Abstr* 2008;112: 2744.
37. Kang WY, Shen KN, Duan MH, et al. 14q32 translocations and 13q14 deletions are common cytogenetic abnormalities in POEMS syndrome. *Eur J Haematol*, 2013;91(6):490–496. Prepublished on 2013/08/21 as DOI 10.1111/ ejh.12189.
38. Bryce AH, Ketterling RP, Gertz MA, et al. A novel report of cig-FISH and cytogenetics in POEMS syndrome. *Am J Hematol* 2008;83: 840–841.
39. Alberti MA, Martinez-Yelamos S, Fernandez A, et al. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of POEMS syndrome. *Eur J Radiol* 2010;76:180–182.
40. Nobile-Orazio E, Terenghi F, Giannotta C, et al. Serum VEGF levels in POEMS syndrome and in immune-mediated neuropathies. *Neurology* 2009;72:1024–1026.
41. Briani C, Fabrizi GM, Ruggero S, et al. Vascular endothelial growth factor helps differentiate neuropathies in rare plasma cell dyscrasias. *Muscle Nerve* 2010;43:164–167.
42. Dao LN, Hanson CA, Dispenzieri A, et al. Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: A distinctive combination of plasma cell, lymphoid and myeloid findings in 87 patients. *Blood* 2011;117:6438–6444.
43. Dispenzieri A. Castleman disease. *Cancer Treat Res* 2008;142:293–330.
44. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: Definitions and long-term outcome. *Blood* 2003;101:2496–2506.
45. Kelly JJ Jr, Kyle RA, Miles JM, et al. Osteosclerotic myeloma and peripheral neuropathy. *Neurology* 1983;33:202–210.
46. Koike H, Iijima M, Mori K, et al. Neuropathic pain correlates with myelinated fibre loss and cytokine profile in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 2008;79:1171–1179.
47. Kaushik M, Pulido JS, Abreu R, et al. Ocular findings in patients with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes syndrome. *Ophthalmology* 2011;118:778–782.

48. Barete S, Mouawad R, Choquet S, et al. Skin manifestations and vascular endothelial growth factor levels in POEMS syndrome: Impact of autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Arch Dermatol* 2010;146:615–623.
49. Bachmeyer C. Acquired facial atrophy: A neglected clinical sign of POEMS syndrome. *Am J Hematol* 2012;87:131.
50. Lee FY, Chiu HC. POEMS syndrome with calciphylaxis: A case report. *Acta Derm Venereol* 2011;91:96–97.
51. De Roma I, Filotico R, Cea M, et al. Calciphylaxis in a patient with POEMS syndrome without renal failure and/or hyperparathyroidism. A case report. *Ann Ital Med Int* 2004;19:283–287.
52. Allam JS, Kennedy CC, Aksamit TR, et al. Pulmonary manifestations in patients with POEMS syndrome: A retrospective review of 137 patients. *Chest* 2008;133:969–974.
53. Lesprit P, Authier FJ, Gherardi R, et al. Acute arterial obliteration: A new feature of the POEMS syndrome? *Medicine* 1996;75:226–232.
54. Dupont SA, Dispenzieri A, Mauermann ML, et al. Cerebral infarction in POEMS syndrome: Incidence, risk factors, and imaging characteristics. *Neurology* 2009;73:1308–1312.
55. Saida K, Kawakami H, Ohta M, et al. Coagulation and vascular abnormalities in Crow-Fukase syndrome. *Muscle Nerve* 1997;20:486–492.
56. Hashiguchi T, Arimura K, Matsumuro K, et al. Highly concentrated vascular endothelial growth factor in platelets in Crow-Fukase syndrome. *Muscle Nerve* 2000;23:1051–1056.
57. Loeb JM, Hauger PH, Carney JD, et al. Refractory ascites due to POEMS syndrome. *Gastroenterology* 1989;96:247–249.
58. Tokashiki T, Hashiguchi T, Arimura K, et al. Predictive value of serial platelet count and VEGF determination for the management of DIC in the Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Intern Med* 2003;42:1240–1243.
59. Cui RT, Yu SY, Huang XS, et al. The characteristics of ascites in patients with POEMS syndrome. *Annals of hematology*, 2013. Prepublished on 2013/07/03 as DOI 10.1007/s00277-013-1829-7.
60. Kelly JJ Jr. The electrodiagnostic findings in peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve* 1983;6:504–509.
61. Sung JY, Kuwabara S, Ogawara K, et al. Patterns of nerve conduction abnormalities in POEMS syndrome. *Muscle Nerve* 2002;26:189–193.
62. Min JH, Hong YH, Lee KW. Electrophysiological features of patients with POEMS syndrome. *Clin Neurophysiol* 2005;116:965–968.
63. Mauermann ML, Sorenson EJ, Dispenzieri A, et al. Uniform demyelination and more severe axonal loss distinguish POEMS syndrome from CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:480–486.
64. Vital C, Vital A, Ferrer X, et al. Crow-Fukase (POEMS) syndrome: a study of peripheral nerve biopsy in five new cases. *J Peripher Nerv Syst* 2003;8:136–144.
65. Orefice G, Morra VB, De Michele G, et al. POEMS syndrome: Clinical, pathological and immunological study of a case. *Neurol Res* 1994;16:477–480.
66. Crisci C, Barbieri F, Parente D, et al. POEMS syndrome: Follow-up study of a case. *Clin Neurol Neurosurgery* 1992;94:65–68.
67. Bergouignan FX, Massonnat R, Vital C, et al. Uncompacted lamellae in three patients with POEMS syndrome. *Eur Neurol* 1987;27:173–181.
68. Khuda SE, Loo WM, Janz S, et al. Deregulation of c-Myc Confers distinct survival requirements for memory B cells, plasma cells, and their progenitors. *J Immunol* 2008;181:7537–7549.
69. Arimura K. [Increased vascular endothelial growth factor (VEGF) is causative in Crow-Fukase syndrome]. [Japanese]. *Rinsho Shinkeigaku Clin Neurol* 1999;39:84–85.
70. Ghandi GY, Basu R, Dispenzieri A, et al. Endocrinopathy in POEMS syndrome: The Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:836–842.
71. Tanaka O, Ohsawa T. The POEMS syndrome: Report of three cases with radiographic abnormalities. *Radiologe* 1984;24:472–474.
72. Chong ST, Beasley HS, Daffner RH. POEMS syndrome: Radiographic appearance with MRI correlation. *Skeletal Radiol* 2006;35:690–695.
73. Lesprit P, Godeau B, Authier FJ, et al. Pulmonary hypertension in POEMS syndrome: A new feature mediated by cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:907–911.