

SÍNDROME POEMS ASOCIADO A ENFERMEDAD DE CASTLEMAN. UN REPORTE DE CASO

CASTLEMAN DISEASE VARIANT OF POEMS SYNDROME. A CASE REPORT

Pedro Paolo Sotelo-Jiménez^{1,a}, Fanny Elizabeth Ramírez-Calderón^{1,b}, María Del Pilar Quiñones-Avila^{1,c}

RESUMEN

POEMS (Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, Proteína Monoclonal y cambios en la piel) es un trastorno multisistémico raro. La enfermedad de Castleman es un trastorno linfoproliferativo atípico de causa desconocida, que puede estar asociado a POEMS.

Paciente mujer de 37 años de edad con cuadro clínico de 2 años de evolución caracterizado por múltiples adenopatías, adormecimiento, y debilidad de extremidades inferiores asociado a hiperpigmentación cutánea e hipertrichosis. La electromiografía muestra una polineuropatía crónica activa, sensitiva-motora de tipo axonal; y la electroforesis sérica mostró banda monoclonal de Inmunoglobulina A tipo lambda. La biopsia de ganglio submandibular fue compatible con Enfermedad de Castleman.

Este reporte resalta el hecho que la enfermedad de Castleman se presenta en forma frecuente como parte de una variante del síndrome POEMS, y debe ser descartado en estos pacientes. Asimismo, la plasmaféresis puede ser útil en pacientes con síntomas neurológicos severos.

Palabras clave: Síndrome de POEMS; Enfermedad de Castleman; Plasmaféresis. (fuente: DeCS BIREME)

ABSTRACT

POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Protein and skin changes) is a rare multisystemic disorder. Castleman's disease is an atypical lymphoproliferative disorder of unknown cause, which may be associated with POEMS.

A 37-year-old female patient with a clinical picture of 2 years of clinical evolution due to multiple adenopathies, numbness, and weakness of the lower extremities associated with cutaneous hyperpigmentation and hypertrichosis. Electromyography shows an active, sensory-motor chronic polyneuropathy of the axonal type; and serum electrophoresis showed monoclonal band of lambda type Immunoglobulin A. Submandibular ganglion biopsy was compatible with Castleman's disease.

This report highlights the fact that Castleman's disease occurs frequently as part of a variant of the POEMS syndrome, and should be ruled out in these patients. Also, plasmapheresis can be useful in patients with severe neurological symptoms.

Key words: POEMS syndrome; Castleman's disease; Plasmapheresis. (source: MeSH NLM)

¹ Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima-Perú.

^a Médico Asistente Especialista en Medicina Interna.

^b Médico Asistente Especialista en Emergencias.

^c Médico Asistente Especialista en Anatomía Patológica.

Citar como: Pedro Paolo Sotelo-Jiménez, Fanny Elizabeth Ramírez-Calderón, María Del Pilar Quiñones-Avila. Síndrome POEMS asociado a enfermedad de castleman. un reporte de caso. Rev. Fac. Med. Hum. Octubre 2019; 19(4):120-125. DOI 10.25176/RFMH.v19i4.2145

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe

INTRODUCCIÓN

El síndrome POEMS (sinonimias: mieloma osteoesclerótico, síndrome Takatsuki, síndrome de Crow-Fukase) es un síndrome paraneoplásico raro asociado a discrasia de células plasmáticas, con una prevalencia reportada de aproximadamente 0,3 por 100,000 habitantes^{1,2}, dándose con mayor frecuencia entre los 50 y 60 años. Una serie de 99 casos reportados en la Clínica Mayo³ reportó una edad promedio de 51 años (rango: 30-83), siendo el 63 % varones. El acrónimo POEMS fue establecido por Bardwick en 1980, el cual se refiere a las características del síndrome: poliradiculoneuropatía, organomegalia, endocrinopatía, desorden monoclonal de células plasmáticas y cambios cutáneos¹⁻³. Hay tres puntos importantes relacionados con este acrónimo: 1) No se requieren todas las características para el diagnóstico; 2) Existen otras características no incluidas en el acrónimo, incluyendo papiledema, sobrecarga de volumen extravascular, lesiones óseas escleróticas, trombocitosis/eritrocitosis (PEST), así como niveles elevados del VEGF, predisposición hacia la trombosis y pruebas de función pulmonar alteradas; 3) Puede asociarse a un desorden clonal de células plasmáticas; y 4) Existe una variante asociada a la enfermedad de Castleman³ Dispenzieri sugiere un conjunto de criterios obligatorios, importantes, y menores²⁻⁴.

La enfermedad de Castleman (también conocida como hiperplasia ganglionar angiofolicular, hiperplasia linfoide gigante, hamartoma linfoide o linforreticuloma folicular) es un trastorno linfoproliferativo atípico de causa desconocida, caracterizado por crecimiento ganglionar hiperplásico no clonal⁴. En 1954 fue descrita por Benjamin Castleman, quien posteriormente la definió en una serie de 13 casos¹. Se reconoce una mayor prevalencia en hombres con una relación 2:1, entre la quinta y sexta década de la vida^{3,4}. En los Estados Unidos, se reporta una incidencia de 21 casos por millón de habitantes (3). Existen tres variedades histológicas: hialina vascular, de células plasmáticas, y mixta. Asimismo, existen dos formas clínicas: localizada y multicéntrica^{1,3}. En la forma localizada hay solo un sitio de afección ganglionar: mediastino (60-75%), cuello (20%) o abdomen (10%); generalmente es asintomática o con síntomas relacionados al efecto de masa. Su tipo histológico más frecuente es la variedad hialina vascular y puede ser curable con la resección quirúrgica del tumor. La forma multicéntrica es menos común pero más agresiva. Se caracteriza por linfadenopatía generalizada y el tipo histológico más

frecuente es de células plasmáticas. Generalmente se acompaña de síntomas sistémicos como fiebre, diaforesis nocturna, fatiga, anorexia, pérdida de peso. Esta forma requiere tratamiento sistémico y el rango de supervivencia es de 14-30 meses^{1,5}.

La enfermedad de Castleman puede progresar a pancitopenia severa, falla multiorgánica, amiloidosis y linfoma; y puede estar relacionada al síndrome POEMS (6). Para ilustrar esta asociación presentamos el siguiente caso clínico.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 37 años de edad, sin antecedente patológicos previos.

Presenta hace 2 años de evolución, sintomatología caracterizada por hiperpigmentación de pies-manos, pérdida de peso y amenorrea con una forma de inicio insidiosa y de curso progresivo por lo que acude a su policlínico de atención primaria de origen y se le diagnostica diabetes mellitus e hipotiroidismo, recibiendo tratamiento con 850mg de metformina y 100 ug de levotiroxina. Hace 4 meses se agrega adormecimiento, y debilidad de miembros inferiores (que impedía deambular) y superiores (caída de objetos de sus manos). Por estos síntomas acude a nuestra institución, donde es internada en el servicio de Neurología. Se realiza una electromiografía compatible con polineuropatía crónica activa, sensitivo-motora de tipo axonal, siendo transferida al servicio de Medicina Interna. Al examen físico luce adelgazada, se palpa adenomegalia submaxilar derecha y se evidencia hiperpigmentación de manos y pies, hipertrichosis, leve acropaquia y cuadriparesia distal arrefléxica (Figura 1A). Se plantea la posibilidad de Síndrome POEMS.

Los exámenes auxiliares mostraron: Leucocitos 8380; linfocitos 22%; hemoglobina 14gr/dl; recuento de plaquetas 784,800; glucosa 116mg/dl; creatinina 0,54mg/dl; LDH 296U/L; vitamina B12 300ng/ml; sodio 145mg/dL; potasio 3,8mg/dL; calcio 4.09mg/dL; depuración de creatinina 79ml/min; proteinuria en orina 24horas 0,61gm. El set hormonal mostró TSH 8,2mUI/L; T4 Libre 1,2µg/dL; FSH estimulante 13mU/ml (VN: 2.8-11.3); LH 10.2U/L (VN: 1.09-11.6); PRL 16.9ng/ml (VN: 2.8-29.2); PTH: 42ng/ml (VN: 12-72); cortisol 20.4µg/dL (VN: 5-25); estradiol 35.07pg/mL (VN: 19-83). Otros estudios mostraron Ag p24 HIV no reactivo; HTVL-1 no reactivo; ANA negativo; ANCA negativo; Anticardiolipina negativo.

La radiografía completa del esqueleto no mostró lesiones líticas ni blásticas. No hubo trombosis venosa profunda en la ecografía Doppler de extremidades inferiores. La TAC de torso mostró aspecto congestivo del tejido subcutáneo de pared torácica, abdominal y pélvica; líquido pericárdico 10 mm espesor; derrame pleural bilateral; leve hepatoesplenomegalia; riñones de aspecto congestivo; adenopatías retroperitoneales entre 10 y 15 mm (Figuras 1B y 1C). La electroforesis en sangre mostró leve incremento de gammaglobulinas; leve inversión en la relación Albúmina/Globulina, e Inmunoglobulina A 691 mg/dL (VN: 85-450). La electroforesis en orina con inmunofijación de cadenas ligeras evidenció pico monoclonal clase Ig A, tipo lambda (Figura 2A). Biopsia de piel mostró Hiperqueratosis ortoqueratósica, acantosis regular y papilomatosis.

La médula ósea mostró hiperplasia megacariocítica e incremento de células plasmáticas en 10%. La Aspiración por Aguja Fina de ganglio submaxilar

derecho mostró células aisladas con cambios atípicos. Finalmente, la biopsia quirúrgica de ganglio concluyó Enfermedad de Castleman variedad de células plasmáticas (Figura 2B). Pruebas para herpes virus 8 tanto en sangre como en tejidos no estuvieron disponibles.

El diagnóstico de POEMS fue confirmado por el Servicio de Hematología, recibió 3 sesiones de Plasmaféresis, pulso de dexametasona 40mg y talidomida 300mg/día (sin empeoramiento de la polineuropatía). Con este tratamiento, hubo mejoría en la fuerza muscular y serositis. Actualmente se encuentra en controles ambulatorios por Hematología y Medicina Interna. Desafortunadamente, mediciones de Factor de crecimiento de Endotelio vascular (VEGF) en plasma no han estado disponibles para seguir a la paciente, la cual es monitoreada en forma clínica y mediante electroforesis sérica y de orina. Debido a la persistencia del pico monoclonal luego de varios meses, está en consideración realizar un trasplante medular autólogo.

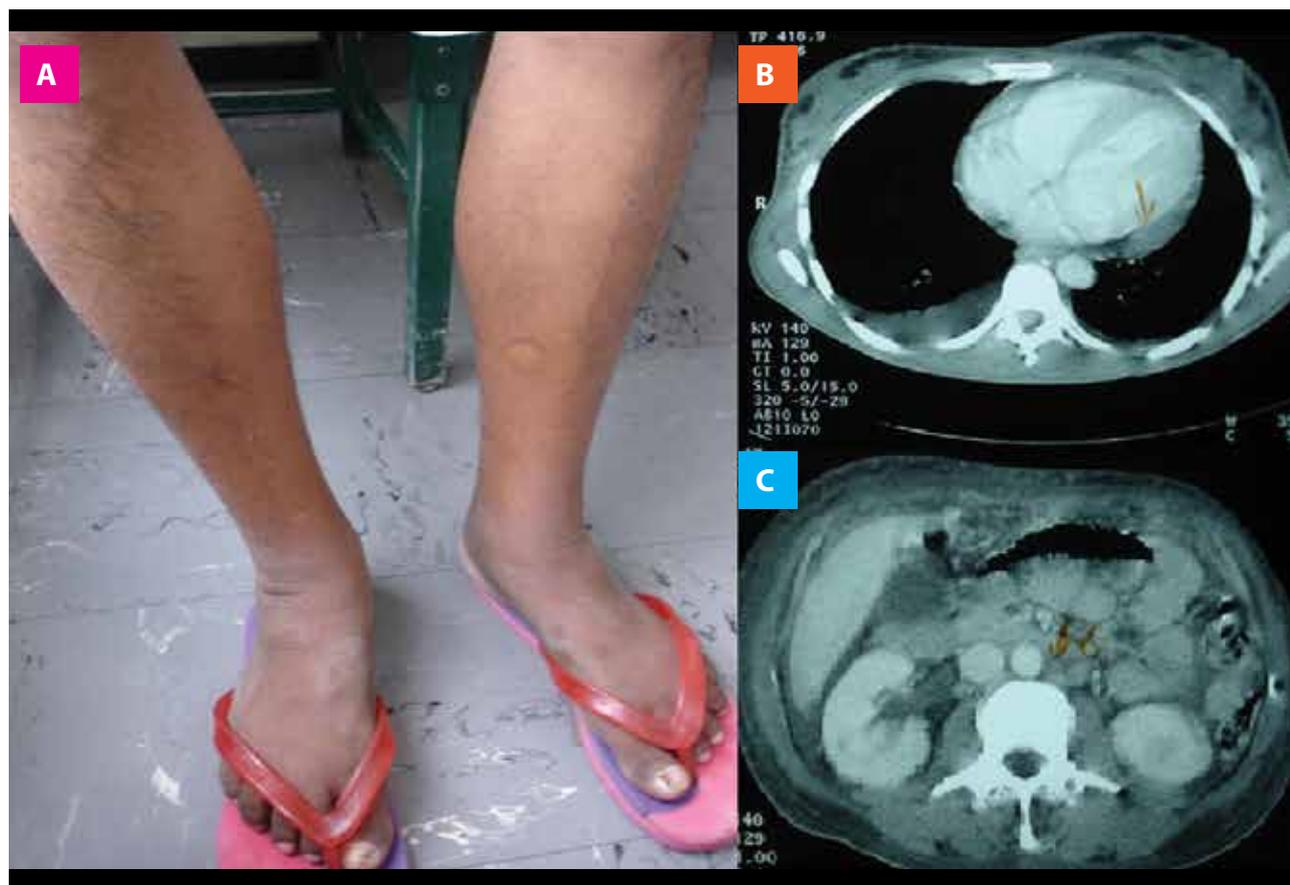


Figura 1: A.-Hipertricosis e hiperpigmentación cutánea en piernas. B.- Serositis (derrame pleural y pericárdico). C.- Adenopatías intraabdominales.

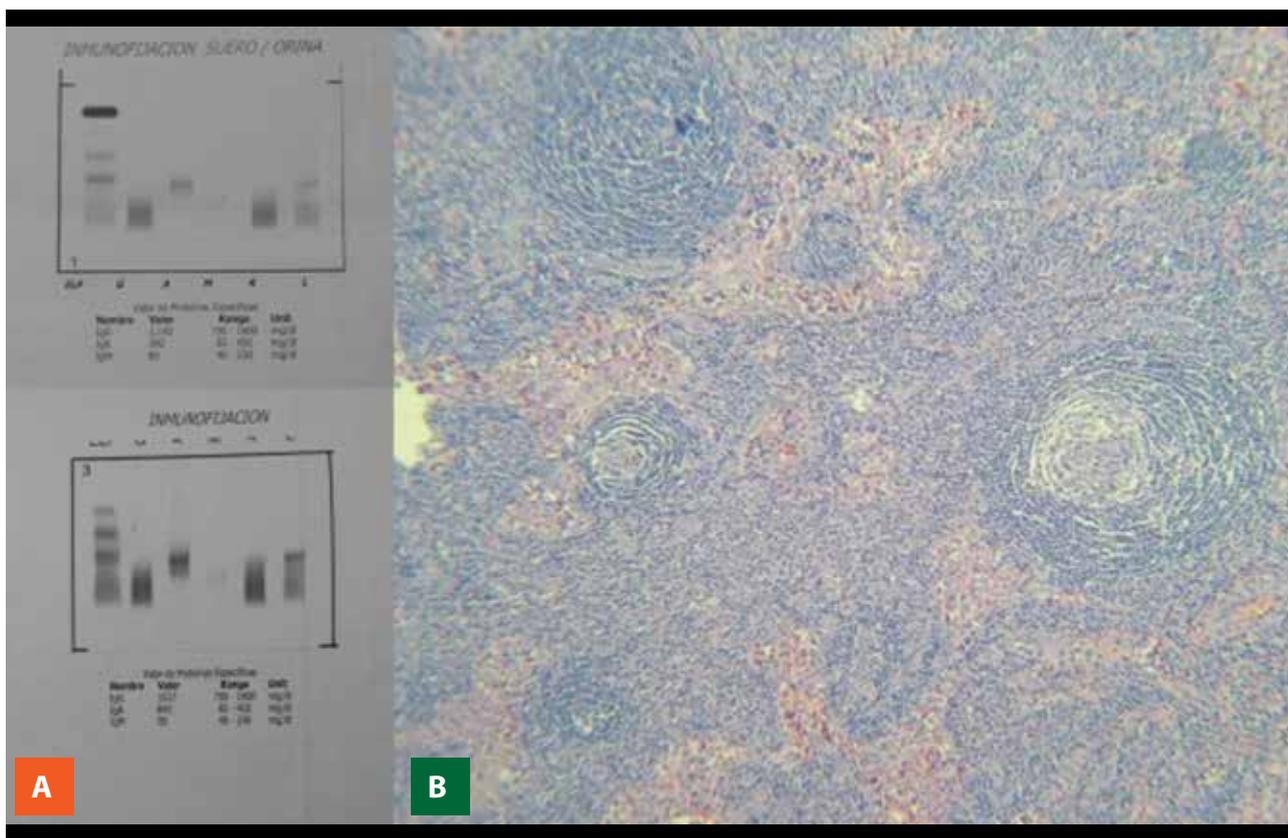


Figura 2: A.- Banda monoclonal Ig A lambda en Inmunofijación de orina. B.- Ganglio biopsiado mostrando folículo con patrón piel de cebolla.

DISCUSIÓN

Esta paciente ilustra un caso de POEMS cuya presentación inicial fue cuadriparesia, luego asociada a Enfermedad de Castleman. Solo hemos encontrado un reporte previo de esta asociación en nuestro país⁷ a pesar de estar estrechamente relacionados. Las series de casos más grandes reportan presencia de Enfermedad de Castleman multicéntrica en aproximadamente el 32-50% de los pacientes con POEMS². Desafortunadamente, en este caso no se pudo establecer si la Enfermedad de Castleman estaba asociada a la presencia de Herpesvirus-8.

La neuropatía es el síntoma predominante del POEMS, y suele ser periférica, ascendente, simétrica; afectando la función motora y sensitiva, con presentación bilateral, progresión distal a proximal en las extremidades, observándose paresia severa en más de la mitad de los pacientes^{2,3,8}, similar a la presentación de nuestra paciente. La organomegalia se manifiesta comúnmente como hepatomegalia, esplenomegalia y/o linfadenopatía². La sobrecarga de volumen extravascular se manifiesta comúnmente como edema periférico; siendo comunes derrame pleural, ascitis y derrame pericárdico. Las manifestaciones cutáneas incluyen hiperpigmentación, pénfigo paraneoplásico,

hipertrichosis, rubor y acrocianosis. El papiledema está presente en al menos un tercio de los pacientes, probablemente en relación con el aumento marcado de las proteínas en LCR^{2,3}.

La presencia de desorden monoclonal de células plasmáticas se requiere para el diagnóstico. La proteína M suele ser escasa y en muchos casos no supera los 3 gr/dL. La cadena pesada es usualmente IgG o IgA y las cadenas ligeras son de tipo Lambda. En el 15% de los casos no se detecta proteína monoclonal. Aproximadamente el 84% de los pacientes tienen endocrinopatía reconocida, con hipogonadismo como la anomalía más común, seguido de anomalías tiroideas, e insuficiencia adrenal. Las lesiones ósteoescleróticas ocurren en aproximadamente 95% de los pacientes. La biopsia de médula ósea suele revelar hiperplasia megacariocítica. Un tercio de los pacientes no tienen células plasmáticas clonales en la biopsia; y el porcentaje de células plasmáticas observadas suele ser menor al 5%³. Los niveles de VEGF en plasma están marcadamente elevados y se correlacionan con la actividad de la enfermedad, además de asociación con herpesvirus tipo 8^{2,3,5,9}. Actualmente, un VEGF positivo puede usarse para realizar el diagnóstico en pacientes con gammopatía monoclonal y neuropatía periférica desmielinizante².

El algoritmo de tratamiento está basado en la extensión de infiltración por células plasmáticas. En los casos de pacientes con una lesión ósea aislada sin células plasmáticas clonales en médula ósea, dosis curativas de radiación es la terapia recomendada. En la forma diseminada, se recomienda tratamiento sistémico. Las recomendaciones de tratamientos se basan en series de casos e incluyen corticoesteroides, lenalidomida, talidomida, rituximab, bortezomib, todos con efecto anti VEGF y anti TNF^{3,6}. El trasplante autólogo de células madre produce una mejoría neurológica evidente dentro de los 6 meses, presumiblemente por regeneración axonal extensa y remielinización; esta terapia es considerada por algunos autores como tratamiento de primera línea para pacientes jóvenes con síndrome de POEMS, incluso con compromiso neurológico extenso^{6,9}.

La quimioterapia con trasplante de células madre de sangre periférica también puede ser bastante eficaz. Las series de casos sugieren que el 100% de los pacientes logran al menos cierta mejoría neurológica, estas respuestas son duraderas, pero se han informado también recaídas. De los 59 pacientes con síndrome de POEMS tratados en la Clínica Mayo, la supervivencia fue de 98%, 94% y 75% a 1, 2 y 5 años, respectivamente¹⁰.

El pronóstico a largo plazo no es muy claro. Un estudio previo con 112 pacientes japoneses con síndrome de POEMS mostró una supervivencia media de 33 meses, siendo la mayoría de muertes debidas a falla multiorgánica, o asociadas a derrame pleural y ascitis intratable¹¹. Una vez hecho el diagnóstico, los pacientes deben evaluarse exhaustivamente para definir una línea de base para futuras evaluaciones. El VEGF y las pruebas de proteínas monoclonales se deberían medir al finalizar la terapia, luego cada 3 meses, y posteriormente cada 6 meses. Las pruebas radiológicas y la evaluación neurológica se recomiendan inicialmente cada 6 meses seguidas de una vez al año. Para aquellos pacientes con respuesta hematológica completa y respuesta completa de VEGF y PET, las imágenes pueden realizarse con menos frecuencia^{2,4}.

CONCLUSIÓN

La presencia de polineuropatía sensitivo-motora sin causa específica en un paciente con lesiones dérmicas y serositis podría orientarnos a sospechar Síndrome POEMS. Este síndrome suele estar asociado a la Enfermedad de Castleman, por lo que siempre debería descartarse, ya que podría cambiar el manejo del paciente. La polineuropatía en nuestro paciente respondió adecuadamente a plasmaféresis, la cual debe ser considerada como alternativa de tratamiento en algunos casos, especialmente aquellos con compromiso neurológico severo.

Agradecimientos

Damos las gracias al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud por su apoyo en el desarrollo de este manuscrito mediante su programa de mentoría para publicaciones científicas y al Dr Luis Pereyra Caballero por su colaboración en el Diagnóstico y seguimiento del caso.

Contribuciones de autoría: Los autores participaron en la generación, redacción y aprobación final del caso clínico.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés respecto al contenido de la publicación de este caso clínico.

Aspectos éticos: Esta investigación cumple todos los principios éticos de la declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento de la paciente y de los profesionales involucrados en el caso.

Recibido: 21 de mayo del 2019

Aprobado: 13 de agosto del 2019

Correspondencia: Pedro Paolo Sotelo-Jiménez.

Dirección: Domingo Cueto N°120, Jesús María. Lima, Perú.

Teléfono: 2654901- anexo 3149 – 3415. *Celular:* 999675855.

Correo: pepasoji@hotmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gracia-Ramos AE, Cruz-Domínguez MP; Vera-Lastra OL. Enfermedad de Castleman multicéntrica hialina vascular. Una variante de POEMS Rev Med del Instituto Mexicano del Seguro Social, 51(4) 2013, 464- 467. [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24021080>
2. Dispenzieri A, Kourelis T, Baudi F. POEMS Syndrome. Diagnosis and Investigative Work-up. Hematol Oncol Clin N Am. 2018 Feb;32(1):119-139. [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.09.010>
3. Acosta A, Landero A, Sánchez E. Síndrome de POEMS en un hombre de 36 años: reporte de caso. Gaceta de la Sociedad Mexicana de Oncología. 2016;15(5):261-328. [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.09.007>
4. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2015;90(10): 953. [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.24171>
5. Szalat R, Nikhil C. Diagnosis of Castleman Disease. Hematol Oncol Clin N Am. 2018;32:53-64. [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.09.005>
6. González García A, Moreno Cobo M, Patier de la Peña J. Review Current diagnosis and treatment of Castleman's disease. Rev Clin Esp 2016; 11:146-156. [Internet]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.11.008>
7. Cabrera L, Vásquez S, Ramos C, Escalaya A, Bravo F. Rev Med Hered. 2012; 23(3):204-14. [Internet]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/comocitar.oi?id=338038907011>
8. Naddaf E, Dispenzieri A. Clinical spectrum of Castleman disease-associated neuropathy. American Academy of Neurology. 2016; 87(6) 2457-62. [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003405>
9. Kang J, Yang F, Zhang HY, Hu MM, Xia F, Wang JC, Deng YC, Zhao G. POEMS syndrome associated with Castleman disease: a case report and literature review. Neuroimmunol Neuroinflammation. 2014;1:40-3. [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/2347-8659.135577>
10. Jaccard A, Roger B, Bordessoule D, Brouet J. High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. Blood 2002 ;99: 3057-3059. [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.V99.8.3057>
11. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Kikkawa Y, Nishimura M, Nakaseko C, Cho RK, Hattori T. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. Neurology. 2006 Jan 10;66(1):105-7. [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000188757.38495.23>

Indizado en:



http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_serial&pid=2308-0531&lng=es&nrm=iso



<https://doaj.org/>



<http://lilacs.bvsalud.org/es/2017/07/10/revistas-indizadas-en-lilacs/>

