



EL SÍNDROME POEMS TRATADO CON RADIOTERAPIA

Daniele Candini*

* M.I.R. 4 de Oncología radioterápica.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Formación Alcalá

HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 24 años de edad, con antecedentes personales de escoliosis dorsolumbar y un parto eutócico, consulta por un cuadro de aproximadamente un mes y medio de evolución de astenia y progresiva debilidad de miembros inferiores, que dificulta levemente la marcha y subir escaleras. Presenta, además, diarrea de similar tiempo de evolución, de unas 5-6 deposiciones diarias sin productos patológicos, con náuseas y vómitos aislados. A este cuadro se asocia pérdida de peso de 7-10 kg y sudoración nocturna, sin fiebre ni otra clínica constitucional añadida, y aparición de manchas hipopigmentadas en cara, cuello y muslos. No refiere alteraciones sensitivas ni pérdida de control de esfínteres.

Acude al Servicio de Urgencias por presentar caída con imposibilidad para levantarse y progresiva pérdida de fuerza en miembros inferiores con incapacidad para deambular de forma autónoma en los últimos días.

- A la exploración clínica: Estadio ECOG 2. Tensión arterial: 136/79 mmHg. Frecuencia cardíaca: 90 lpm. Temperatura: 37,6 °C. Eupneica, bien hidratada y perfundida.
- Auscultación cardiopulmonar: Soplo sistólico aórtico. Hipoventilación en ambas bases.
- Exploración abdominal: Hepatoesplenomegalia leve no dolorosa (de un través de dedo). Leve distensión abdominal, sin signos de ascitis.
- Adenopatías laterocervicales pequeñas, axilares bilaterales (mayor en región axilar derecha, de consistencia dura, no dolorosas) e inguinales bilaterales.
- Piel y anejos: Pequeñas placas cutáneas hipopigmentadas en cara, tórax, espalda y muslo izquierdo (vitiligo), además de hirsutismo leve. Acropaquias en manos (ver Figura 1).
- Extremidades inferiores: Edemas bimaleolares leves sin fovea.
- Exploración neurológica: Funciones superiores y pares craneales normales. Papiledema bilateral. Fuerza 2/5 en flexión de caderas, 4/5 en flexión y extensión de pies y rodillas. Reflejos rotulianos y aquileos abolidos, presentes en miembros superiores. Reflejo cutáneo-plantar flexor bilateral. Sensibilidad vibratoria abolida en tobillo derecho, sin otras alteraciones asociadas. Marcha parética.



Figura 1. Cambios cutáneos: a la izquierda acropaquias; a la derecha hiperpigmentación en la espalda.

En la analítica del Servicio de Urgencias destaca trombocitosis de 564.000 μ L y niveles disminuidos de vitamina B12 de 184 pg/mL (normal: 200-900 pg/mL). LDH normal.

PLAN DE CUIDADOS DESARROLLADO

Se solicita coprocultivo y se decide ingreso en la planta de hospitalización de Neurología para estudio con primer diagnóstico de paraparesia a estudio (posible polirradiculopatía inflamatoria aguda).

Ante diagnóstico de sospecha inicial de síndrome de Guillain-Barré se pauta tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas, con mejoría parcial inicial de la paraparesia (fuerza 4/5 en flexión de caderas). Posteriormente presenta ligera progresión de su debilidad en los miembros inferiores, con incapacidad para incorporarse y necesidad de apoyo para la marcha. El cuadro diarreico se trata inicialmente con metronidazol oral ante el cultivo positivo a *C.difficile* toxigénico, con cambio posterior a vancomicina oral por intolerancia digestiva, con resolución completa de la diarrea. La paciente es valorada por el Servicio de Rehabilitación, que inicia fisioterapia.

En la planta de hospitalización se empieza *estudio* encontrándose:

- Radiografía de tórax postero-anterior: Cardiomegalia.
- Ecocardiografía transtorácica: Derrame pleural izquierdo moderado.
- Componente monoclonal en suero: IgG lambda monoclonal de 570 mg/dL.
- Punción lumbar: 310,14 mg/dL de proteínas.
- Electromiografía: Polineuropatía motora mixta de tipo desmielinizante, simétrica y de predominio proximal en miembros inferiores.

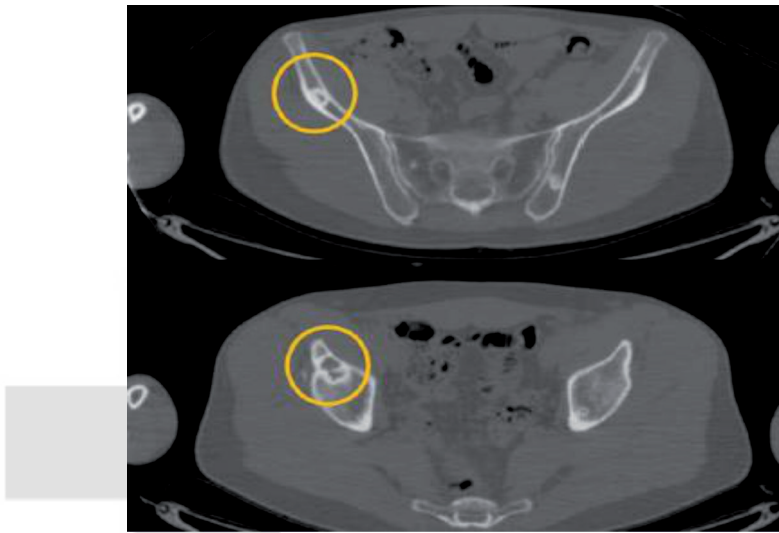


Figura 2. Lesiones óseas isquiáticas derechas de patrón mixto esclerótico y lítico.

- Ecografía abdominal: Esplenomegalia homogénea de 140 mm.
- TAC cuello-tórax-abdomen-pelvis: Hepatoesplenomegalia (bazo de 143 mm) y adenomegalias supra (laterocervicales bilaterales, submandibulares, submentonianas, en triángulo posterior, axilares bilaterales) e infradiafragmáticas (bifurcación aortica e ilíaca izquierda). Lesiones óseas isquiáticas derechas de características agresivas con masa de partes blandas asociada (ver Figura 2). Nódulo pulmonar (2 mm) subpleural en segmento apical de lóbulo inferior derecho, sugestivo de granuloma. Bocio difuso con nódulo hipodenso con calcificaciones groseras de 6 mm en lóbulo tiroideo derecho.
- Gammagrafía ósea: Intenso e irregular aumento de reacción osteogénica con área fría central en isquión derecho.
- Ecografía tiroidea: Bocio multinodular difuso con nódulo quístico en lóbulo tiroideo izquierdo y nódulo sólido en lóbulo tiroideo derecho.
- RM pélvica: Lesión lítica en muro posterior acetabular derecho con curva de captación tipo IV y marcada hiper celularidad en el estudio de difusión, con características de agresividad. Datos de denervación asimétrica en varios grupos musculares de la pelvis y raíz del muslo. Datos de neuritis significativa en ambos plexos lumbo-sacros y nervio ciático derecho. Sinovitis bilateral en caderas.
- RM medular: Realce difuso de las raíces de la cola de caballo.
- Biopsia adenopatía inguinal izquierda: Linfadenitis reactiva con cambios castlemánoides/enfermedad de Castleman (variante mixta, hialinomuscular-plasmocelular). IHQ negativa por HHV-8.
- Biopsia ósea de lesión acetabular derecha: Sin alteraciones significativas.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome POEMS: Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, M proteína, Skin (cambios cutáneos).

Criterios obligatorios	<ol style="list-style-type: none"> 1. Polineuropatía (típicamente desmielinizante) 2. Pico monoclonal en suero de inmunoglobulinas (casi siempre λ)
Criterios mayores	<ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad de Castleman^a 2. Lesiones óseas esclerosas 3. Elevación de VEGF
Criterios menores	<ol style="list-style-type: none"> 1. Organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia o adenopatías) 2. Sobrecarga de volúmen extravascular (edema, derrame pleural, ascitis) 3. Endocrinopatía (suprarrenal, tiroidea^b, hipofisaria, gonadal, paratiroidea y pancreática^b) 4. Cambios cutáneos (hiperpigmentación, hipertriosis, hemangiomas glomeruloides, plétora, acrocianosis, flushing, leuconiquia) 5. Papiledema 6. Trombocitosis/policitemia^c
Otros síntomas y signos	Acropaquias, pérdida de peso, hiperhidrosis, hipertensión pulmonar/enfermedad pulmonar restrictiva, diátesis hemorrágica, diarrea, disminución de vit B ₁₂
<p>^a Existe una variante del síndrome POEMS que cursa sin la evidencia de un pico monoclonal en suero.</p> <p>^b (9) Debido al alta prevalencia de diabetes mellitus y anomalías tiroideas, estos diagnósticos aislados no son suficientes para validar este criterio menor.</p> <p>^c Aproximadamente el 50% de los pacientes presenta cambios en la médula ósea que distinguen el POEMS de un MGUS o un MM. La anemia y/o la trombopenia son muy infrecuentes en el síndrome POEMS, siendo por el contrario muy frecuentes en la enfermedad de Castleman.</p>	

Una vez confirmado el hallazgo anatómo-patológico, de mutuo acuerdo, se decide traslado a la planta de hospitalización de Hematología para manejo terapéutico.

En dicha planta, dado que la paciente cumple criterios de síndrome de POEMS sin infiltración de células plasmáticas a nivel de médula ósea (ver Tabla 1) se interconsulta con el Servicio de Oncología Radioterápica.

Se plantea tratamiento con radioterapia externa 3D sobre la lesión ósea esclerosa isquiática derecha (dosis total de 46 Gy, con fraccionamiento de 2 Gy/día en acelerador lineal, con fotones de 6 MV a través de 2 campos conformados antero-posterior y pósterio-anterior) y rituximab 585 mg en monoterapia para tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica. Previamente se pauta tratamiento corticoideo con dexametasona 40 mg/día en pauta descendente para control sintomático, añadiéndose calcio y vitamina D de forma preventiva. Dado el riesgo de trombosis asociado a la trombocitosis, se añade heparina de bajo peso molecular a dosis profiláctica (40 mg/día).

La tolerancia al tratamiento radioterápico ha sido muy buena, con respuesta óptima, recuperando la fuerza en miembros inferiores desde la tercera sesión de radioterapia. Al finalizar el

mismo la paciente es capaz de deambular con ayuda y levantarse desde la silla con apoyo. La paciente tuvo que suspender el tratamiento con rituximab después de la segunda dosis por trombopenia grave.

- En TAC de tórax-abdomen-pelvis de control un mes después del tratamiento no se visualizan cambios significativos con respecto al estudio previo, con discreta mejoría.
- En PET/TAC de control 3 meses después del tratamiento no se visualiza captación patológica del radiotrazador.

En la actualidad la paciente continúa revisiones en las consultas externas de Oncología Radioterápica y Hematología sin evidencia de enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La enfermedad de Castleman (o hiperplasia linfoide folicular gigante) es una rara enfermedad linfoproliferativa, con muchas presentaciones clínicas, desde una masa unifocal asintomática (unicéntrica) hasta masas multifocales con múltiples síntomas (multicéntrica). Los síntomas pueden ir desde síntomas B hasta varios fenómenos autoinmunes o un síndrome POEMS franco. Muchos casos publicados de características de la enfermedad de Castleman son similares a los casos de síndrome POEMS. La enfermedad de Castleman multicéntrica con o sin neuropatía periférica tiende a ser diferente: los pacientes con neuropatía periférica son más propensos a tener edema y trastornos de la circulación periférica, y con más frecuencia presentan una proteína monoclonal lambda en el suero y/o en la orina.

Entre el 11 y el 30% de los pacientes con un síndrome POEMS que presentan un pico monoclonal, también presentan alteraciones histológicas propias de la enfermedad de Castleman en biopsias de adenopatía, como hiperplasia angiofolicular, de variante hialino-vascular en la mayoría de los casos.

Solamente los pacientes con neuropatía periférica y gammapatía monoclonal pueden ser clasificados como síndrome POEMS. Sin una de esas dos características, los pacientes son clasificados como variante POEMS/enfermedad de Castleman si presentan otras características del síndrome POEMS. La enfermedad de Castleman presenta a menudo una intensa hipergammaglobulinemia policlonal.

La neuropatía en los pacientes con enfermedad de Castleman tiende a ser más sutil que la de los pacientes con síndrome POEMS y es más frecuentemente sensitiva. Sin embargo, en su evolución progresará a una desmielinización y degeneración axonal con conducción normal, y una proliferación capilar anómala, parecida a la que se observa en los ganglios afectados.

Por último, en contraste con el síndrome POEMS, donde la citoquina más consistentemente elevada es el VEGF, en la enfermedad de Castleman la citoquina predominante es la IL-6.

CONCLUSIÓN

No obstante las varias limitaciones, en algunos resultados publicados y, sobretodo, en el caso de esta paciente se ha demostrado como la radioterapia es una opción sencilla y efectiva en el tratamiento de un subgrupo determinado de pacientes afectados por síndrome POEMS, con importantes logros en el control sintomático y en la respuesta a corto-medio plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: Definitions and long-term outcomes. *Blood* 2003; 101: 2496-2506.
2. Ghandi GY, Basu R, Dispenzieri et al. Endocrinopathy in POEMS syndrome: The Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 836-842.
3. Humeniuk MS, Gertz Ma, Lacy MQ, et al. Outcomes of patients with POEMS syndrome treated initially with radiation. *Blood*, 2013; 122(1): 66-73.
4. Suh YG, Suh CO, Kim JS, et al. Radiotherapy for solitary plasmacytoma of bone and soft tissue: outcomes and prognostic factors. *Ann Hematol* 2012; 91(11): 1785-1793.
5. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2011; 86(7): 591-601.
6. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014; 89(2): 213-223.
7. Dispenzieri A. POEMS Syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 90: 952–962, 2015.
8. Kourelis TV, Buadi FK, Kumar SK, et al. Long-term outcome of patients with POEMS syndrome: An update of the Mayo Clinic experience. *Am. J. Hematol.* 91: 585-589, 2016.
9. Kumar S, Sharma S. Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes (POEMS syndrome): a paraneoplastic syndrome. *Oxford Medical Case Reports*, 2015, 237-240.