

Síndrome POEMS: um diagnóstico desafiador

POEMS Syndrome: a challenging diagnosis

Cristiane Aparecida Mendes¹, Karina Camillozzi Nogueira Freire¹, Larissa Gloria Sobreira de Carvalho Zilli¹, Laís Ferreira Mendes¹, Ingrid Zon Sassine¹

Recebido do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES, Brasil.

RESUMO

A síndrome POEMS é um distúrbio multissistêmico. Sua patogênese não está totalmente estabelecida, mas sabe-se que tem relação com fator de crescimento vascular endotelial, interleucinas e fator de necrose tumoral alfa. A idade média de incidência é 50 anos, com maior prevalência em homens. Neuropatia periférica e gamopatia monoclonal estão presentes em todos os pacientes e são consideradas critérios maiores; quando associadas a pelo menos um critério menor, estabelecem diagnóstico da síndrome. As opções de tratamento são radioterapia, corticosteroides e quimioterapia, além de transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas.

Descritores: Síndrome POEMS; Dermatopatias; Polineuropatias; Paraproteinemias

ABSTRACT

POEMS syndrome is a multisystem disorder. Its pathogenesis isn't fully established, but it is known to be related to endothelial vascular growth factor, interleukins, and tumoral necrosis factor alpha (TNF- α). The mean age at incidence is 50 years, with a higher prevalence in men. Peripheral neuropathy and monoclonal gammopathy are present in all patients, and are considered major criteria; when associated with at least one minor criterion, they establish the diagnosis of the syndrome. Treatment options are radiotherapy, corticosteroids,

chemotherapy, as well as autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Keywords: POEMS syndrome; Skin diseases; Polyneuropathies; Paraproteinemias

INTRODUÇÃO

A síndrome POEMS é paraneoplásica e ocorre devido a uma neoplasia de células plasmáticas, com envolvimento multissistêmico.⁽¹⁾ O acrônimo POEMS foi primeiramente descrito por Bardwick et al., para facilitar o reconhecimento das principais características da síndrome: *Polyneuropathy*, *Organomegaly*, *Endocrinopathy*, *Monoclonal gammopathy* e *Skin changes*.⁽²⁾ A síndrome também é conhecida como síndrome de Crow-Fukase, mieloma osteoesclerótico ou síndrome de Takatsuki. Sua patogênese permanece obscura, mas têm-se encontrado níveis séricos elevados de fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), bem como alterações da proteína M, interleucina (IL) 1, IL-6 e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α). A incidência maior ocorre entre a quarta e quinta década de vida, sendo 63% dos pacientes do sexo masculino.^(1,3) O diagnóstico é estabelecido por meio da presença de dois critérios maiores e um menor. Os critérios maiores consistem em polirradiculoneuropatia, alterações das células plasmáticas clonais, lesões ósseas escleróticas, VEGF elevado e presença de doença de Castleman. Os critérios menores incluem organomegalia, endocrinopatia, alterações características da pele, papiledema, sobrecarga de volume extravascular e trombocitose.⁽¹⁾

A síndrome POEMS, embora rara, deve ser incluída no diagnóstico diferencial de polineuropatias, lesões osteoescleróticas, discrasias de plasmócitos, neoplasias, infecções e vasculites. Existem diversas modalidades terapêuticas, como radioterapia, quimioterapia e transplante autólogo de medula óssea. A sobrevida média desses pacientes é de 13,8 anos, independente da modalidade terapêutica adotada e do número de fatores presentes ao diagnóstico.⁽³⁾

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 64 anos, referia há 20 anos aparecimento de pápulas eritemato-violáceas, pruriginosas, que evoluíram para lesões de aspecto queiloideano no dorso, abdome e membros (Figuras 1 e 2). Relatava também que, 10 anos após o início do quadro cutâneo, evoluiu com paresia nos membros inferiores, dores articulares e tremor de extremidades. Apresen-

1. Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES, Brasil.

Data de submissão: 19/03/2018 – Data de aceite: 25/04/2018

Conflitos de interesse: não há.

Fonte de auxílio à pesquisa: não há.

Endereço para correspondência:

Cristiane Aparecida Mendes
Hospital Santa Casa Misericórdia de Vitória
Rua Doutor João dos Santos Neves, 143 – Vila Rubim
29025-023 – Vitória, ES, Brasil – Telefone: (27) 999548868
E-mail: cris_aparecidam@hotmail.com

Aprovação do comitê de ética e pesquisa: 24/04/2018

Instituição vinculada à pesquisa: Hospital Santa Casa de Misericórdia, Vitória, ES, Brasil.

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

tou diagnóstico prévio de eritema *elevatum diutinum* (Figura 3), fez uso de dapsona por mais de 5 anos, porém abandonou o tratamento por não observar melhora. Eletro-neuromiografia realizada em 2013 evidenciou quadro de polineuropatia de membros, sensitivo-motora e desmielinizante primária.



Figura 1. Lesões de pele em região anterior de tórax e membros. Eritema *elevatum diutinum*.



Figura 2. Lesões de pele em região de dorso.

Ao exame físico, apresentava lesões queiloideanas exuberantes no tronco e membros, atrofia no dorso das mãos (Figura 4), com presença de tremores e baqueteamento digital. No exame neurológico, observaram-se hiporreflexia de membros inferiores, hipostesia tátil e vibratória nas extremidades, sinais de parkinsonismo e marcha escavante, com movimento pendular dos braços preservados. Foi realizada biópsia de pele, e foram solicitados exames gerais, sorologias, pesquisa de doenças autoimunes, provas inflamatórias, exames de imagem e nova eletro-neuromiografia. O histopatológico confirmou diagnóstico de eritema *elevatum diutinum*. Nova eletro-neuromiografia revelou polineuropatia sensitivo-motora desmielinizante de gravíssima intensidade, com perda axonal acentuada, com sinais de atividade.

Eletroforese de proteínas mostrou aumento nos níveis de globulina gama (iguais a 3,16) e presença de componente mono-

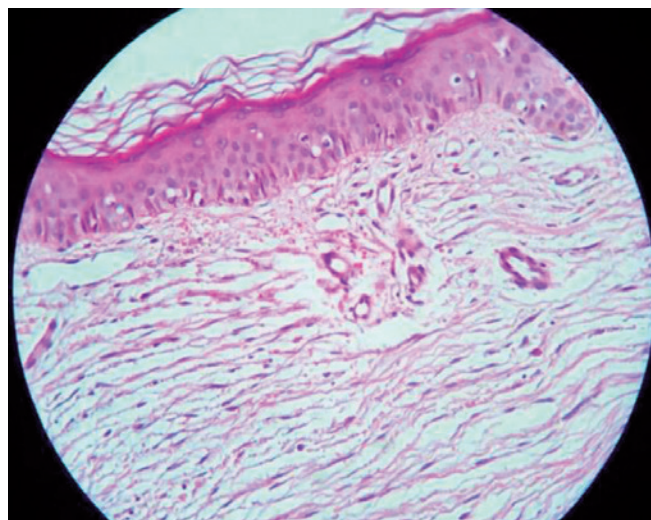


Figura 3. Histopatologia hematoxilina-eosina, objetiva aumento 10x. Epiderme: atrofia e ortoceratose. Derme: fibroplasia com orientação horizontal paralela à epiderme do colágeno neoformado, focos de ectasia vascular e leve afluxo inflamatório linfomononuclear perivascular focal.



Figura 4. Amiotrofia do primeiro interósseo dorsal das mãos.

clonal (migrando na região das gamaglobulinas, quantificado em 21% do total de proteínas), que foi avaliado pela hematologia, tendo sido realizada imunofixação, na qual identificou-se padrão monoclonal IgA/Kappa. O aspirado da medula óssea encontrava-se hiper celular, e imunofenotipagem exibiu presença de 1,1% de células plasmocitárias.

Exames radiológicos revelaram calota craniana com densidade heterogênea, com múltiplos pequenos focos osteogênicos (Figura 5), alterações degenerativas da coluna dorsal e na asa sacral esquerda, e focos osteogênicos no púbis. Foi realizada ultrassonografia de tireoide, e foram encontrados cistos no lobo direito e nódulo no lobo esquerdo, com níveis hormonais normais. Tomografia de abdome evidenciou esplenomegalia.

O paciente apresentava quadro de polineuropatia, gamopatia monoclonal, lesões cutâneas, esplenomegalia e endocrinopatia, enquadrando-se nos critérios diagnósticos da síndrome POEMS. Foi encaminhado para seguimento com equipe da onco-hematologia.

Optou-se pela primeira linha de tratamento quimioterápico com ciclofosfamida e dexametasona, sendo realizados sete ciclos. Devido à pouca resposta, foi iniciada segunda linha quimioterápica DT-PACE (dexametasona, talidomida, cisplatina, doxorrubicina e ciclofosfamida). Paciente seguia em tratamento, tendo realizado apenas duas sessões até a conclusão deste artigo.

DISCUSSÃO

A síndrome POEMS acomete ambos os sexos, mas 75% dos casos são do sexo masculino, entre quarta a quinta década de vida, ou seja, corresponde ao sexo e à faixa etária do paciente descrito.⁽⁴⁾ O eritema *elevatum diutinum* atípico e exuberante, a polineuropatia periférica e a alteração da eletroforese de proteínas foram o gatilho para a investigação da síndrome. O paciente apresentava, para o diagnóstico, três critérios maiores: polineuropatia, gamopatia monoclonal e alterações osteoescleróticas;



Figura 5. Tomografia de crânio evidenciando lesões osteolíticas em calota craniana.

apresentava também dois critérios menores: a organomegalia e a endocrinopatia. O baqueteamento digital presente no paciente é uma associação estabelecida, mas não enquadra-se nos critérios, além do eritema *elevatum diutinum*, que trata-se de uma vasculite leucocitoclástica rara associada a doenças sistêmicas, como doenças hematológicas. A síndrome POEMS apresenta curso indolente, no caso do paciente; são 20 anos de evolução, com piora progressiva. O diagnóstico da síndrome, muitas vezes, é atrasado, devido à sua raridade, podendo ser confundida com outros distúrbios neurológicos, mais comumente a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica. A doença de Castleman deve ser distinguida da síndrome POEMS, visto que possui vários dos critérios diagnósticos menores da síndrome, porém não apresenta alterações de células plasmáticas clonais, e pouca a nenhuma neuropatia periférica. Outro diagnóstico diferencial importante é o mieloma múltiplo.⁽¹⁾

Como a patogênese da síndrome não é bem compreendida, a estratificação do risco é limitada ao fenótipo clínico no lugar de marcadores moleculares específicos. O número de critérios clínicos não é prognóstico, ao contrário da extensão da desordem celular plasmática. Os pacientes que não revelam clone de células plasmáticas são candidatos à radioterapia local, e os que possuem um clone mais disseminado são candidatos à terapia sistêmica.⁽¹⁾

O paciente descrito fez uso de ciclofosfamida e dexametasona, com controle inicial das lesões de pele e da polineuropatia. Porém, devido à manutenção da clonalidade de proteínas e ao aumento de IgG e beta-2 globulinas no exame de eletroforese, optou-se pela segunda linha quimioterápica DT-PACE.⁽⁵⁾ Outras opções terapêuticas são corticosteroides, lenalidomida e agentes alquilantes. Talidomida e bortezomibe também são opções, com risco de exacerbação da neuropatia periférica.^(4,6)

O reconhecimento rápido, os cuidados de suporte e a terapia direcionada contra as células plasmáticas resultam em melhor prognóstico para o paciente. Com isso, ressalta-se a importância do dermatologista no reconhecimento das lesões de pele e de sua associação com doenças multissistêmicas, incluindo as hematológicas e neurológicas, possibilitando o diagnóstico precoce e a orientação para tratamento adequado.

REFERÊNCIAS

1. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(2):814-29.
2. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, Resnick DL. 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(4):311-22.
3. Pinto Neto JV. Síndrome de POEMS (mieloma osteoesclerótico). *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(1):98-102.
4. Zavascki AP, Antonello IC, Oliveira RF, Pretto AS, Cruz RP. Síndrome POEMS: relato de um caso. *Rev AMRIGS*. 2005;49(1):34-6.
5. Kuwabara S, Hattori T, Shimoe Y, Kamitsukasa I. Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63(3):385-7.
6. Authier FJ, Belec L, Levy Y, Lefaucheur JP, Defer GL, Degos JD, et al. All-trans-retinoic acid in POEMS syndrome. Therapeutic effect associated with decreased circulating levels of proinflammatory cytokines. *Arthritis Rheum*. 1996;39(8):1423-6.