

Síndrome POEMS: desafios no diagnóstico de um caso atípico

POEMS syndrome: challenges in the diagnosis of an atypical case

Rodrigo Rufino Pereira Silva¹, Mariana Andrade de Figueiredo Martins², Breno Antônio de Albuquerque Lobo Costa¹, Talina Tassi Saraiva de Arruda¹, Airlson Santos Alves da Silva¹, Yanne Almeida de Aguiar³

RESUMO

Introdução: Síndrome POEMS trata de um raro evento paraneoplásico, sem relato atual na literatura sobre sua real prevalência. A maior parte dos casos ocorre em homens de meia idade; **Relato do Caso:** Relatamos o caso de um paciente masculino, 65 anos, admitido com queixa edema e parestesia em pernas que evoluiu para plegia, associada a hiporexia e fadiga. Investigação ambulatorial inicial evidenciou polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC) de etiologia indefinida. Excluídos secundarismos para polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica, o paciente foi a seguir diagnosticado com hipotireoidismo primário, hipogonadismo severo, lesões hiper-crômicas em pele, ascite, derrame pleural e trombocitose, além de gamopatia monoclonal IgA Lambda por imunofixação sérica. Sorologias para HIV, Sífilis e Hepatites todas negativas. Excluída a possibilidade de Mieloma Múltiplo e outras gamopatias, foi aventada a hipótese de Síndrome POEMS, sendo realizada dosagem de Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) plasmática (425 pg/mL; VR = <96.2). O paciente passou então a preencher os critérios obrigatórios para diagnóstico, além de um maior (VEGF elevada) e vários outros menores. Trata-se de um caso atípico na medida em que, lesões ósseas, presentes em até 97% dos casos, não foram evidenciadas no paciente em questão, tornando desafiador o diagnóstico e sendo então necessário recorrer à dosagem de VEGF. O diagnóstico de síndromes raras, embora desafiante, traz ao clínico um olhar mais amplo do paciente na medida em que incrementa o raciocínio clínico. Difundir e explorar esse universo é cada vez mais necessário.

Descritores: Síndrome POEMS/diagnóstico; Diagnóstico diferencial; Paraproteinemias; Polineuropatia paraneoplásica; Doenças do sistema endócrino; Humanos; Relato de casos

ABSTRACT

Introduction: POEMS syndrome is a rare paraneoplastic event, with no current report in the literature about its real prevalence. Most cases occur in middle-aged men; **Case Report:** We report the case of a male patient, 65 years old, admitted with complaints of edema and paresthesia in the legs that progressed to plegia, associated with hyporexia and fatigue. Initial outpatient investigation revealed Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP) of undefined etiology. Excluding secondaries for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, the patient was subsequently diagnosed with primary hypothyroidism, severe hypogonadism, hyperchromic skin lesions, ascites, pleural effusion and thrombocytosis, in addition to monoclonal IgA Lambda gammopathy by serum immunofixation. All serologies for HIV, Hepatitis and syphilis were negative. Excluding the possibility of Multiple Myeloma and other gammopathies, the hypothesis of POEMS Syndrome was raised, and plasma Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) measurement was performed (425 pg/mL; RV = <96.2). The patient then started to fulfill the mandatory criteria for diagnosis, in addition to a major (elevated VEGF) and several other minors. This is an atypical case in that bone lesions, present in up to 97% of the cases, were not evidenced in the patient in question, making the diagnosis challenging and therefore requiring the use of VEGF dosage. The diagnosis of rare syndromes, although challenging, brings the clinician a broader view of the patient as it increases clinical reasoning. Spreading and exploring this universe is increasingly necessary.

Keywords: POEMS Syndrome/diagnosis; Differential diagnosis; Paraproteinemias; Paraneoplastic polyneuropathy; Endocrine system disease; Humans; Case reports

¹ Médico Residente. Clínica Médica. Hospital Santa Casa de Misericórdia de Recife/PE

² Médica. Residência em Clínica Médica. Hospital Santa Casa de Misericórdia de Recife/PE Residência em Endocrinologia e Metabologia. Hospital Agamenon Magalhães em Recife/PE

³ Estudante Medicina. Universidade Católica de Recife (UNICAP) Recife/PE

Local do estudo: departamento de Clínica Médica do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Recife/PE

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: CAAE: 51997321.3.0000.9030 – Nº Parecer: 5.069.800 do Real Hospital Português em Recife/PE

CONFLITOS DE INTERESSE: Nenhum

AUTOR CORRESPONDENTE: Rodrigo Rufino Pereira Silva. Departamento de Clínica Médica do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Recife/PE – Av. Cruz Cabugá, S/N – Sto. Amaro – Recife/PE. Fone: (88) 99961 0974. E-mail: rd_ro@hotmail.com

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Elaboração do projeto, coleta de dados, análise dos dados, discussão dos achados, redação e edição do artigo, submissão do artigo: RRRPS;

Concepção e com orientações na elaboração do projeto, análise dos dados, discussão dos achados e revisão final: MAFM;

Acompanhou a confecção e o desenvolvimento da pesquisa, além do auxílio na edição do texto: e elaboração do mesmo: BA de ALC e TTS de A;

Acompanhou a pesquisa com edição e delimitação do texto e submissão do artigo: YA de A.

INTRODUÇÃO

O primeiro relato de síndrome POEMS é de 1956, quando foi proposta uma associação de polineuropatia periférica, discrasia de células plasmáticas e dermatopatias. Porém, apenas em 1980, Bardwick et al., propuseram o acrônimo “POEMS” para representar uma síndrome que envolvia: Polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alteração de pele⁽¹⁾.

Trata-se de uma raríssima patologia multissistêmica e paraneoplásica de plasmócitos, sem dados atuais na literatura sobre sua real prevalência em decorrência da escassez de relatos. A síndrome de POEMS também é conhecida como Mieloma Osteoesclerótico, síndrome de Crow-Fukase e síndrome de Takatsuki e a maior parte dos casos ocorre em homens de meia idade⁽¹⁾.

Até os dias atuais, a síndrome POEMS tem etiologia desconhecida. Embora muitas das manifestações do mieloma múltiplo estejam diretamente relacionadas à deposição da gamaglobulina monoclonal, na síndrome de POEMS, uma espécie de síndrome derivada, esta correlação não foi demonstrada nos estudos histopatológicos dos órgãos e nervos afetados⁽²⁾. Sabe-se no entanto que a produção aumentada de citocinas tais como IL-1 β , IL-6, TNF- α e Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) parecem exercer um papel importante na patogênese da doença⁽³⁾.

Os critérios diagnósticos foram atualizados em 2017 e, atualmente, o diagnóstico é estabelecido por meio de um sistema de critérios. Hoje, são necessários a presença de dois critérios de entrada (obrigatórios), além de ao menos um maior dentre três possíveis e um menor dentre 6 possíveis. Os critérios de entrada são polirradiculoneuropatia (tipicamente desmielinizante) e proteína sérica monoclonal elevada. Lesões ósseas escleróticas, VEGF elevado⁽⁴⁾ e presença de doença de Castleman são os critérios maiores. Os critérios menores incluem organomegalia, endocrinopatia, alterações características da pele, papiledema, sobrecarga de volume extravascular e trombocitose^(5,6).

Neuropatia comumente é o fator predominante no quadro clínico e costuma ser a primeira manifestação da doença. Nesses casos apresenta-se com padrão sensitivo-motor simétrico em extremidades de caráter progressivo e ascendente. Os sintomas tendem a se iniciar nos pés e consistem em parestesia e resfriamento, seguidos dos sintomas motores de incoordenação e fraqueza muscular que dominam o quadro neurológico^(7,8). A eletromiografia revela lentificação na condução neural, latência distal prolongada e atenuação do componente muscular do potencial de ação.

Pelo menos dois terços dos portadores de síndrome de Poems apresentam uma ou mais das seguintes anormalidades endócrinas detectadas através da avaliação clínica ou laboratorial: hipogonadismo, hipotireoidismo, diabetes mellitus, insuficiência adrenal ou hipoparatiroidismo. hipogonadismo é a anormalidade endócrina mais comum, cerca de 70% dos pacientes masculinos apresentava disfunção erétil ou redução dos níveis de testosterona ao diagnóstico^(7,8).

Lesões osteoescleróticas podem ser detectadas por radiografia convencional em até 97% dos pacientes, embora não seja critério obrigatório para o diagnóstico da síndrome. O paciente alvo deste relato diferencia-se dos demais justamente nesse aspecto, uma vez que a investigação adicional não revelou lesões ósseas de quaisquer natureza.

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^(7,9).

Trata-se de um estudo descritivo, do tipo relato de caso, onde o pesquisador procura buscar, registrar, analisar, classificar, interpretar e confrontar os fatos ou fenômenos (variáveis), sem que o mesmo interfira neles ou os manipule, associada a posterior revisão de literatura confrontando os dados do trabalho com os encontrados para pesquisa.

RELATO DO CASO

JMS, 65 anos, previamente hígido, negava comorbidades, negava uso crônico de medicamentos diariamente, deu entrada no serviço de Clínica Médica com relato de que havia iniciado há 6 meses da admissão quadro de edema e parestesia em membros inferiores, notadamente em pernas, que evoluiu para paraplegia associada a perda de peso e fadiga.

O Interrogatório sintomatológico (IS) foi positivo sintomas gerais e constitucionais de fadiga, astenia, hiporexia e perda de peso não quantificada. Referia presença de máculas hiperocrômicas, notadamente em polo cefálico (Figura 1), além de lesões hipocrômicas e acrômicas em membros inferiores (MMII) (Figura 2). Queixava-se ainda de edema de MMII associada a perda de força motora e parestesias. O IS foi negativo nos outros sistemas. Negava febre e tosse.



Figura 1. Máculas hiperocrômicas, notadamente em polo cefálico.



Figura 2. lesões hipocrômicas e acrômicas em membros inferiores.

Fonte: Dados dos autores.

Em relação aos antecedentes pessoais, o paciente negava tabagismo e referia etilismo social, tendo cessado há 10 anos. Negava alergias, transfusões e internações prévias. De antecedentes cirúrgicos referiu cirurgia de catarata em 2002. Epidemiologia positiva apenas para esquistossomose. Antecedentes familiares positivos apenas hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus.

O exame físico admissional não revelou achados significativos, exceto pelos já citados no IS e por discreta hepatomegalia também evidenciada por métodos de imagem.

O paciente havia iniciado investigação ambulatorial do quadro através de realização de eletroneuromiografia que havia evidenciado Polirradiculoneuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica (PIDC) de etiologia indefinida.

Foram excluídos secundarismos para PIDC e realizados exames de imagem de coluna lombossacra e crânio que não justificaram o quadro. Exames laboratoriais gerais demonstraram apenas leve Anemia normocítica/normocrômica, com cinética do ferro normal e dosagens de vitaminas B12 e folato também normais, pelo que foi atribuída hipótese de anemia de doença crônica e atípica plasmocitose periférica (flutuando entre 8 e 9%). Bioquímica, eletrólitos, funções hepática e renal foram normais.

Durante a internação, para avaliação do quadro, foram solicitadas provas de função tireoidiana que mostraram marcado hipotireoidismo primário, entretanto provas de autoimunidade resultaram negativas para anticorpos antitireoperoxidase (Anti-TPO) e anticorpos tireoglobulina (Anti-TBG) negativos. Ultrasonografia (USG) de tireoide também sem anormalidades.

Dosagem de testosterona total e livre também evidenciaram hipogonadismo severo, de etiologia provavelmente central, uma vez que os hormônios folículo estimulante (FSH) e Luteinizante (LH) estavam inapropriadamente na faixa de normalidade, sendo atribuída hipótese de hipogonadismo hipogonadotrófico central. A prolactina era normal, fator antinúcleo e fator reumatoide também foram dosados e não reagentes. ressonância nuclear magnética de sela túrcica, no contexto de avaliação do hipogonadismo, evidenciou microadenoma hipofisário de 0,6cm x 0,6cm com desvio da haste hipofisária para a esquerda e leve infradesnivelamento do assoalho selar, no entanto de etiologia indefinida até então.

Dosagens de proteínas totais e frações, no contexto de investigação do edema de MMII, evidenciaram hipalbuminemias discretas associadas a leve aumento de globulinas séricas. Ecocardiograma transtorácico veio sem alterações. USG de MMII com Doppler não evidenciou processos trombóticos que pudessem explicar o quadro.

O paciente com quadro de polirradiculoneuropatia periférica desmielinizante, anemia, organomegalia e endocrinopatias, foi aventada a hipótese de gamopatia monoclonal associada e solicitados exames adicionais: eletroforese de proteínas séricas, imunofixação sérica, mielograma, coleta de líquido cefalorraquidiano, radiografias de ossos longos e crânio, parcial de urina e proteinúria de 24h.

A eletroforese de proteínas séricas evidenciou aumento de frações de globulinas, tendo a imunofixação isolado proteína monoclonal de classe IgA Lambda no soro. O mielograma realizado foi inespecífico, evidenciando apenas hiperplasia megacariocítica, com plaquetogênese discretamente exacerbada e presença de 8% de plasmócitos. Líquido cefalorraquidiano (LCR) evidenciou intensa proteinorraquia (435mg/dL com valor de referência até 40mg/dL) e prova Pandy positiva, demais parâmetros sem alterações.

As radiografias de ossos longos e calota craniana não evidenciaram lesões líticas sugestivas de mieloma múltiplo. Exames de urina também sem alterações significativas. A partir de então, com os novos achados confirmatórios de gamopatia monoclonal, foi aventada possibilidade de Síndrome POEMS uma vez que o paciente passou a apresentar os dois critérios obrigatórios (De entrada) para diagnóstico. Já haviam outros critérios menores presentes, restava apenas a presença de um dentre três critérios maiores, de acordo com as últimas diretrizes.

O primeiro critério maior, presença de lesões líticas ósseas, que pode ser visto em até 97% dos casos, foi negativo no nosso paciente. Apesar de extensamente investigado com radiografias e tomografias, estes métodos não evidenciaram lesões. Os outros critérios maiores, Doença de Castleman e presença de elevados níveis séricos de Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) – ou foram pesquisados.

Os níveis de VEGF plasmático foram de 425pg/mL, quando os níveis aceitáveis eram de até 96,2pg/mL. Dessa forma, o paciente passou a apresentar critérios formais e foi diagnosticado com Síndrome POEMS de apresentação atípica – sem lesões osteolíticas.

DISCUSSÃO

A Síndrome POEMS descreve um conjunto de achados encontrados em pacientes portadores de uma discrasia plasmocitária. É na verdade uma espécie síndrome paraneoplásica multissistêmica e mórbida para os acometidos.

Essa síndrome pode ocorrer em paralelo a um Mieloma, tanto que é conhecida também pelo termo

“Mieloma Osteoesclerótico”. No entanto, apesar de em até 97% dos casos serem descritas lesões osteolíticas associadas⁽⁵⁾, este não foi o caso do nosso paciente, pelo que seu caso se tornou ainda mais raro, pois se mostrou com apresentação atípica de uma síndrome já incomum⁽⁶⁾.

A partir do momento que foi avaliado um doente com quadro de neuropatia desmielinizante, é importante pensar em diagnósticos diferenciais associados como as gamopatias monoclonais. No caso descrito, o paciente iniciou a investigação com PIDC de etiologia indefinida, sendo descoberta apenas depois a presença de proteína sérica monoclonal de cadeia leve subtipo Lambda (A mais comum encontrada em pacientes com Sd. POEMS)^(5,6).

Com a associação entre neuropatia desmielinizante e gamopatia monoclonal, que são os critérios de entrada obrigatórios, resta apenas mais um critério maior e outro menor para definição diagnóstica. Na maior parte das vezes o critério maior associado é a presença de lesão óssea, não encontrada no nosso paciente e motivo pelo qual foi necessária a dosagem de VEGF plasmática – exame caro e inacessível, cuja dosagem foi realizada nos Estados Unidos pela indisponibilidade em território nacional à época da investigação clínica do paciente.

Após o diagnóstico, o paciente (que já evoluído com hemiplegia na internação) foi transferido para um centro com expertise e rotina no tratamento de paciente com Síndrome POEMS em São Paulo. No entanto, o paciente acabou por evoluir à óbito por complicações da doença. Foi relatado um raro caso de Síndrome POEMS, sem lesões osteolíticas detectadas (vistas em até 97% dos casos) cujo diagnóstico diferencial inicial mais importante foi a polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica. A distinção entre as duas doenças é fundamental para a adequada escolha do tratamento.

O diagnóstico de POEMS é desafiador, sendo muitas vezes tardio, por se tratar de discrasia plasmocitária rara, de evolução indolente e com sobrevida variável. A suspeita deve surgir em pacientes com polineuropatia inflamatória crônica desmielinizante que apresentam proteína monoclonal evidente e/ou aquelas que não respondem à terapia inicial usual.

Dessa forma, entende-se que o reconhecimento rápido, os cuidados de suporte e a terapia direcionada contra as células plasmáticas resultam em melhor prognóstico para o paciente na maior parte das vezes.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus, por nos permitir chegar até aqui; Agradecemos ainda, imensamente, ao Departamento de Clínica Médica do Hospital Santa Casa de

Misericórdia de Recife pelo suporte no desenvolvimento técnico deste estudo.

REFERÊNCIAS

1. 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 (Baltimore)*.1980;59(4):311-22.
2. Bergouignan FX, Massonnat R, Vital C, Barat M, Henry P, Leng B, et al. Uncompacted lamellae in three patients with POEMS syndrome. *Eur J Neurol*. 1987;27(3):173-81.
3. Gherardi RK, Belec L, Soubrier M, Malapert D, Zuber M, Viard JP, et al. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. *Blood*. 1996;87(4):1458-65.
4. Hashiguchi T, Arimura K, Matsumuro K, Otsuka R, Watanabe O, Jonosono M, et al. Highly concentrated vascular endothelial growth factor in platelets in Crow-Fukase syndrome. *Muscle Nerve*. 2000;23(7):1051-6.
5. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(2):814-29.
6. Pinto Neto JV. Síndrome de POEMS (mieloma osteoesclerótico). *Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]*. 2007[citado 2020 Maio 21];29(1):98-102. Disponível em: RBHH 1 - 2007 - Síndrome de Poems.p65 (scielo.br)
7. Bulisanil AC, Bueno LS, Barros e Silva MJ, Giordani E, Guimarães HP, et al. Síndrome de POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína m e alterações da pele). *Relato de caso. Rev Bras Clin Med*. 2008;6(5):202-4.
8. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrome: Definitions and long-term outcome. *Blood* 2003;101(7):2496-506.
9. Jaccard A, Royer B, Bordessoule D, Brouet JC, Fermand JP. High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Blood*. 2002;99(8):3057-9.