

Crhistian Alejandro Aguilar-Vázquez^{1a}, Nallely Denisse Ruvalcaba-Sánchez^{2b}

Resumen

Introducción: el síndrome de POEMS es un trastorno paraneoplásico incapacitante, relacionado con una neoplasia de células plasmáticas. Clínicamente se caracteriza por neuropatía periférica de predominio desmielinizante y muchas veces inicia en miembros pélvicos, organomegalia, endocrinopatía, cambios en la piel y proteína M sérica elevada. Para el diagnóstico se requiere cumplir un conjunto de criterios clínicos en los que la polirradiculoneuropatía y el trastorno de células plasmáticas son los dos criterios obligatorios. El objetivo es describir tres casos clínicos de síndrome de POEMS, su abordaje diagnóstico, manejo terapéutico y una breve revisión de la literatura actual.

Casos clínicos: en este estudio se presentan tres casos clínicos que mostraron características compatibles con el síndrome de POEMS. Los estudios de neuroconducción revelaron una afectación desmielinizante, con afectación sensitivo-motora, y se encontró evidencia de un pico monoclonal. El tratamiento fue satisfactorio en dos casos y de forma parcial en uno, aunque este último estuvo asociado a un retraso en el diagnóstico.

Conclusión: aunque se ha avanzado mucho en la comprensión de la fisiopatología de esta enfermedad y en su tratamiento, el diagnóstico sigue siendo difícil, especialmente en aquellos lugares donde no se cuentan con los recursos necesarios para un diagnóstico preciso. Hay que resaltar que es una enfermedad de manejo multidisciplinario. El pronóstico de esta enfermedad está estrechamente relacionado con un diagnóstico temprano. Aquí describimos tres casos de un centro de referencia en México, con el fin de familiarizar el diagnóstico de la enfermedad.

Abstract

Background: POEMS syndrome is a debilitating paraneoplastic disorder associated with plasma cell neoplasia. Clinically, it is characterized by predominantly demyelinating peripheral neuropathy that often starts in the pelvic limbs, organomegaly, endocrinopathy, skin changes, and elevated serum M protein. Diagnosis requires meeting a set of clinical criteria in which polyradiculoneuropathy and plasma cell disorder are the two mandatory criteria. The aim of this article is to describe 3 clinical cases, their diagnostic approach, and therapeutic management.

Clinical cases: In this study, three clinical cases with features compatible with POEMS syndrome are presented. Nerve conduction studies revealed demyelinating involvement with sensory-motor impairment, and evidence of a monoclonal spike was found. Treatment was successful in two cases and partially effective in one, although the latter was associated with delayed diagnosis.

Conclusion: Despite significant advancements in understanding the pathophysiology and treatment of this disease, diagnosis remains challenging, especially in locations lacking the necessary resources for accurate diagnosis. It is essential to emphasize that it requires a multidisciplinary approach. The prognosis of this disease is closely linked to early diagnosis. Here, we describe three cases from a reference center in Mexico to increase awareness of the disease's diagnosis.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda", Servicio de Neurofisiología. Ciudad de México, México.

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 30, Servicio de Neurología. Ciudad de México, México.

ORCID: 0000-0001-6400-2564^a, 0000-0002-5441-2647^b

Palabras clave
Síndrome POEMS
Polineuropatías
Paraproteinemias


Keywords
POEMS Syndrome
Polyneuropathies
Paraproteinemias

Fecha de recibido: 14/09/2023

Fecha de aceptado: 14/03/2024

Comunicación con:

Crhistian Alejandro Aguilar Vázquez.

 dr.alejo.aguilar.neurologo@gmail.com.

 55 4717 0610.

Cómo citar este artículo: Aguilar-Vázquez CA, Ruvalcaba-Sánchez ND. Síndrome de POEMS. Reporte de tres casos y revisión de literatura. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(4):e5666. doi: 10.5281/zenodo.11397295

Introducción

El síndrome de POEMS es un síndrome paraneoplásico raro, causado por un trastorno proliferativo de células plasmáticas. Los síndromes paraneoplásicos son un grupo heterogéneo de trastornos causados por mecanismos inmunomediados habiendo descartado efectos de las metástasis, los déficits metabólicos y nutricionales, las infecciones, la coagulopatía o los efectos secundarios del tratamiento del cáncer, con una frecuencia de 1 de cada 300 pacientes con cáncer lo desarrollan.¹ El acrónimo *POEMS* fue acuñado desde el año 1980 por Bardwick.² Es un padecimiento multidisciplinario y no existe un estudio específico para el diagnóstico. La patogenia parece estar mediada por un desequilibrio de citocinas proinflamatorias. Interleucina 1-beta, Interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa.³ El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) se dirige a las células endoteliales, induce un aumento rápido y reversible de la permeabilidad vascular y es importante en la angiogénesis. Se expresa por osteoblastos, en tejido óseo, macrófagos, células tumorales (incluyendo células plasmáticas) y megacariocitos/plaquetas.⁴ Se ha demostrado que tanto la interleucina 1-beta como la interleucina-6 estimulan la producción de VEGF.^{5,6} Poco se sabe el efecto de las células plasmáticas en el síndrome de POEMS, pero se ha visto que más del 95% de las veces tienen restricción de cadena ligera lambda con uso restringido del gen variable de cadena ligera de inmunoglobulina.⁷

Los actuales criterios diagnósticos, establecidos en el 2019, requieren dos criterios obligatorios: la polineuropatía y el trastorno monoclonal de células plasmáticas (en su mayoría aumento de la producción de cadenas lambda), además de al menos uno de los siguientes criterios mayores: lesiones osteoescleróticas, elevación del VEGF y/o enfermedad de Castleman, y, por último, alguno de los criterios menores: organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia o linfadenopatía), sobrecarga de volumen extravascular (edema, derrame pleural, ascitis), endocrinopatía (adrenal, tiroidea, hipofisiaria, gonadal, paratiroidea, pancreática), cambios en la piel (hiperpigmentación, hipertrichosis, hemangiomas glomeruloides, plétora, acrocianosis, eritema o enrojecimiento, uñas pálidas), papiledema y trombocitosis/policitemia.⁸ Dentro de los dos criterios obligatorios se encuentra el trastorno monoclonal o proliferativo de células plasmáticas, que son un grupo de patologías derivadas de células plasmáticas que han recuperado su capacidad de replicación. Su expresión clínica abarca desde la presencia asintomática de una proteína monoclonal en suero u orina hasta estados de enfermedad con destrucción de tejido sano. Por criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) este tipo de trastornos se pueden clasificar en: gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), caracterizada por la aparición de una población clonal de células plasmáticas con

secreción de una gammaglobulina clonal, que puede evolucionar posteriormente a una fase denominada mieloma múltiple indolente o asintomático (MMA), y mieloma múltiple sintomático, dentro del cual puede haber formas de presentación como el plasmocitoma, leucemia de células plasmáticas y mieloma osteoesclerótico, de los cuales el MGUS y plasmocitoma, se asocian con síndrome de POEMS. Desde el aspecto de la neurología, el sello distintivo es una neuropatía desmielinizante de aparición subaguda, que puede ser rápidamente incapacitante y dolorosa, que en muchas ocasiones puede ser la primera característica del síndrome o, incluso, la única forma clínica.⁹

La prevalencia es similar en países de Europa, Estados Unidos, China e India.¹⁰ Normalmente, por las series asiáticas se toma una prevalencia de aproximadamente 0.3 por 100,000 personas, con ligero predominio en hombres, con una relación de 1.4:1, y una mediana de la edad al diagnóstico de entre 45-50 años.¹¹ Al ser una entidad poco frecuente en México se cuenta con escasa información estadística, siendo la mayoría reportes de casos aislados. Una de las series más largas reportada en nuestro país por Lee-Chen *et al.*¹² consta de 11 pacientes, de los cuales el 80% eran hombres, con mediana de edad al diagnóstico de 40 años, el diagnóstico llegaba a retrasarse hasta 9 meses, con manifestación clínica inicial de síndrome polineuropatía axonal en un 45%, que condiciona mayor afección en la fuerza muscular. La relevancia del síndrome radica en que la patogenia no está del todo dilucidada y el tratamiento está enfocado en disminuir la proliferación de las células plasmáticas monoclonales, con la excepción de bevacizumab, el cual es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y en estudios no ha demostrado resultados favorables en cuanto a su eficacia.⁸ De no tener un diagnóstico temprano el síndrome puede llegar a ser fatal y causar muchas comorbilidades. Se ha visto que el tratamiento oportuno puede impedir la pérdida de la deambulación hasta en un 75%. Actualmente la supervivencia a 10 años alcanza hasta un 79%, de acuerdo con informes de la Clínica Mayo; en México, al tener series escasas y orientadas al diagnóstico, se carece de un parámetro similar. Factores de buen pronóstico para la supervivencia en los pacientes son: albúmina superior a 3.2 g/dL, tener una respuesta hematológica completa y una edad menor a 50 años. Mientras que factores asociados a mal pronóstico son: derrame pleural, tasa de filtración glomerular de < 30 ml/min/1.73 m², hipertensión pulmonar, uñas en palillo de tambor.¹³ Por esta razón decidimos realizar una serie de casos y hacer una revisión actual de la bibliografía de la enfermedad (cuadro I).

Cuadro I Serie de casos reportados de síndrome de POEMS a nivel nacional y mundial

Estudio	Población	Clínica inicial	Síntomas y signos acompañantes	Tiempo de diagnóstico	Tratamiento	Desenlace
Lee-Chen <i>et al.</i> , 2021. ¹² México	11 pacientes: 8 (H) y 3 (M) Edad media al diagnóstico: 40 años Rango de edad: 31 a 57 años	En los 11 pacientes la manifestación inicial fue: polineuropatía sensitivo motora (5) patrón axonal (4) patrón desmielinizante (2) patrón mixto	Los 11 con gammapatía (6 con pico λ y 5 con κ IgG), 8 con organomegalia (hepatomegalia). 6 endocrinopatía (hipogonadismo, hipotiroidismo), 8 con alteraciones cutáneas, 8 sobrecarga de volumen, 7 lesiones óseas, 3 papiledema y 2 hipertensión pulmonar	9 meses	No se especifica tratamiento	No se especifica desenlace o supervivencia
Li <i>et al.</i> ¹⁴ China	99 pacientes: 58 (H) y 41 (M) Edad media al diagnóstico: 45 años	98 de los pacientes con polineuropatía sensitivo motora de tipo desmielinizante	99 con gammapatía pico λ IgG (48) e IgA (51), 50 con organomegalia (hepatoesplenomegalia), 28 con linfadenopatía, 14 con hipotiroidismo, 56 con lesiones óseas	18 meses	(42) Melfalán (11) Melfalán y prednisona (31) Melfalán y dexametasona (15) Melfalán y Trasplante de células hematopoyéticas (5) Prednisona (1) Talidomida y prednisona	El 83% de los pacientes sobrevivieron a los 25 meses, 10% de los pacientes sobrevivieron a los 60 meses, 93% de los pacientes tratados con Trasplante de células hematopoyéticas estuvieron en remisión a los 26 meses
Jurczyszyn <i>et al.</i> , 2022. ¹⁵ Nueve países europeos	108 pacientes: 72 (H) y 36 (M) Edad media al diagnóstico: 51 (24 a 90 años)	94 de los pacientes se presentaron con datos de polineuropatía sensitivo motora	Gammapatía (82) λ IgA 41% λ IgG 48% λ IgM 5% Cadenas ligeras 14% Endocrinopatía (63) – Hipotiroidismo e hipogonadismo Organomegalia (74) – Hepato y esplenomegalia Sobrecarga de volumen extracelular	No especifica tiempo medio de diagnóstico	Melfalán (57%) Ciclofosfamida (37%) Vincristina (6%) Bortezomib (97%) Carfilzomib 1 (3%) Lenalidomida (87%) Talidomida (13%)	Se encontró como factor de mal pronóstico la edad > 60 años Bortezomib fue la terapia más efectiva con remisión completa en un 69% de los pacientes La supervivencia a los 5 años fue del 85%
Kourelis <i>et al.</i> , 2016. ¹⁶ Estados Unidos	291 pacientes: 99 (H) Edad media al diagnóstico: 51 años (19 a 83 años)	No se especifica clínica o sintomatología inicial predominante	Polineuropatía (70%) Organomegalia (100%) Endocrinopatía (80%) Linfadenopatía (52%) Cambios en piel (68%) Gammapatía (95%) λ IgG (42%) λ IgA (48%) λ IgM (2%) Cadena ligera (8%)	No se especifica tiempo medio de diagnóstico	Trasplante de células hematopoyéticas (49%) Radioterapia (25%) Quimioterapia (13%) Inhibidor del proteosoma (6%) Tratamiento médico de soporte (8%)	Sobrevivida a 5 y 10 años fue de 79% y 62%, respectivamente Se encontró como factor de mal pronóstico la edad avanzada Se encontró como factor de buen pronóstico la remisión hematológica
Ocampo <i>et al.</i> , 2022. ¹⁷ Colombia	1 paciente (H) Edad: 47 años	Polineuropatía desmielinizante sensitivo motora	Endocrinopatía - Hipocortisolismo Hepatoesplenomegalia Gammapatía monoclonal con pico IgA λ Niveles de VEGF: 433.9 picogramos	12 meses	Trasplante de células hematopoyéticas	No especifica mejoría hematológica o neurológica del paciente o supervivencia

H: hombre; M: mujer

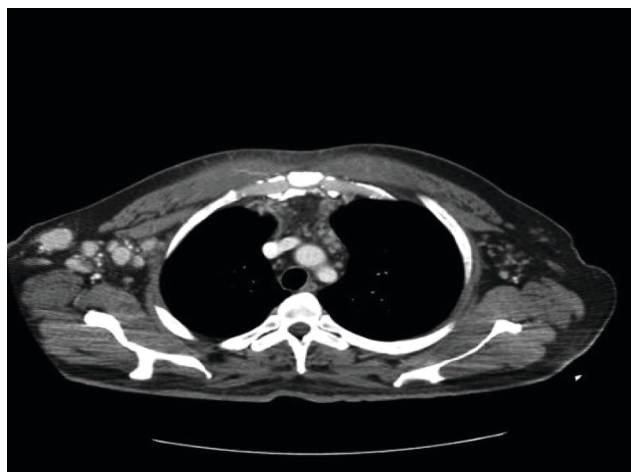
Presentación de los casos clínicos

Caso 1. Hombre de 35 años de edad. Inicia con síntomas seis meses antes de su valoración por el servicio de Neurología, presentando hipoestesia en ambos pies, y progresando con debilidad generalizada. A la exploración física se encuentra con tono muscular disminuido de forma generalizada, cuadriparesia, hiporreflexia de miembros torácicos (MT), arreflexia generalizada, disestesia en palmas, marcha de tipo neuropática. Así como prominencia ósea a nivel de esternón, adenopatías palpables a nivel axilar e inguinal derechos, dermatosis diseminada con múltiples neoformaciones papulares violáceas. El líquido cefalorraquídeo (LCR) con proteinorraquia de 253 mg/dL. La tomografía contrastada toraco-abdominal evidencia lesión lítica en esternón, además de adenopatías y esplenomegalia (figura 1).

En el estudio de neuroconducción (NCN) sensitivo-motor se identificó patrón desmielinizante con degeneración axonal secundaria. La electroforesis mostró evidencia de pico monoclonal en cadenas Alfa 1 y Alfa 2 (figura 2). El aspirado de médula ósea se reportó normal.

Se tomó biopsia de adenomegalia inguinal y se reportó neoplasia de células plasmáticas CD138+, con restricción de cadenas ligeras Kappa y Lambda, inmunofijación positiva para IgA Lambda, inmunohistoquímica negativa para antígeno nuclear asociado a latencia (LANA-1) y, por tanto, ausencia de virus del herpes humano 8 (HHV-8). La biopsia esternal reportó presencia de células plasmáticas CD138+ e inmunofijación positiva para IgA Lambda y negativa para

Figura 1 Tomografía toracoabdominal simple y contrastada. En corte axial, tras seis meses de evolución clínica



Estudio de tomografía contrastada de tórax a nivel de T6 donde se observan múltiples crecimientos ganglionares en región axilar bilateral de predominio derecho, y a nivel esternal, lesión amorfa que condiciona destrucción cortical y bordes lobulados

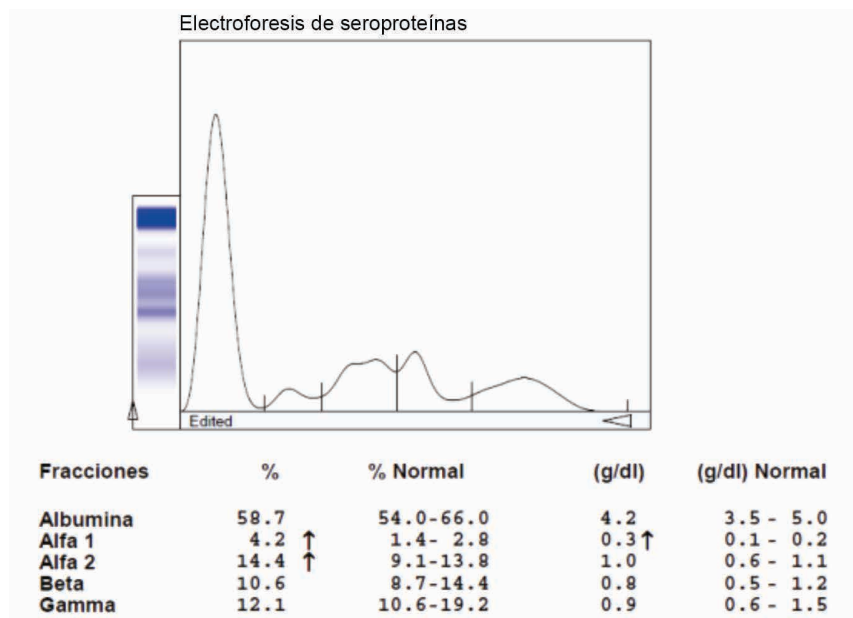
plasmocitoma o enfermedad de Castleman. El paciente inició tratamiento con metilprednisolona, e inmunoglobulina intravenosa (IgIV), con mejoría parcial de la debilidad. Por parte de la neoplasia de células plasmáticas se inició con quimioterapia a base de talidomida y ciclofosfamida, con perfilamiento a trasplante de médula ósea.

Caso 2. Hombre de 33 años de edad. Inició 12 meses antes con hipoestesia generalizada, a los tres meses se agregó debilidad de predominio distal. El NCN con hallazgos de polineuropatía desmielinizante sensitivo-motora con diversos grados de degeneración axonal de predominio en miembros pélvicos (MP), LCR inflamatorio con proteinorraquia de 150 mg/dl, por lo que se inició manejo con IgIV y esteroide, presentando mejoría parcial. Ocho meses después presentó deterioro de paraparesia que ocasionó caídas e incapacidad para la bipedestación, en nueva hospitalización se detectó lesión renal aguda e hipotiroidismo primario, ameritando terapia renal de rescate. A la exploración física se identificó trofismo disminuido, hipotonía e hiporreflexia de manera generalizada, cuadriparesia con predominio en MP. El paciente se encontraba sensitivo con hipoestesia y sensibilidad profunda afectada, presentaba cambios en piel con lesiones en forma de placa en dorso de manos y región tibial. El LCR con proteínas de 200 mg/dl, un nuevo estudio NCN reportó hallazgos más severos de tipo desmielinizante. Se extendió protocolo de estudio, en el que se detectó por imagen esplenomegalia y cardiomegalia, sin evidencia de adenomegalias visibles por este estudio. Los estudios de laboratorio reportaron insuficiencia suprarrenal e hipogonadismo hipogonatrópico. No se realizó biopsia de ganglio por ausencia de adenomegalias significativas, por lo que se descartó enfermedad Castleman. Se realizó electroforesis de proteínas con pico monoclonal que corresponde a cadenas ligeras Lambda (figura 3).

Se inició IgIV con mejoría notable de la neuropatía y se decide inicio de quimioterapia a base de ciclofosfamida. El paciente presentó remisión de síntomas y seguimiento por el servicio de Hematología, por síndrome de POEMS

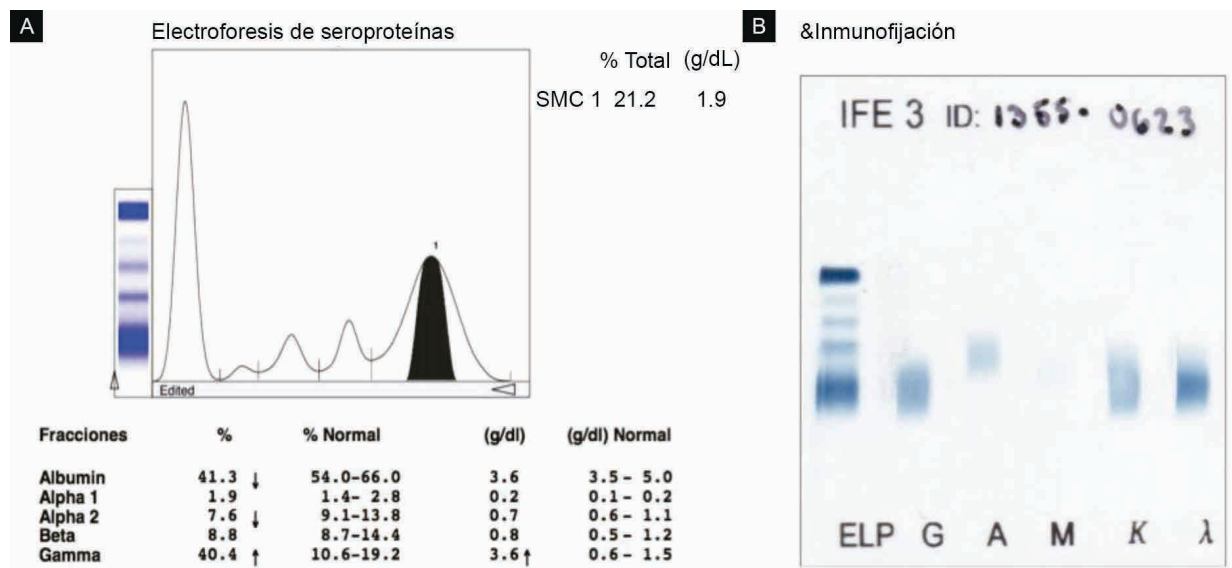
Caso 3. Paciente hombre de 58 años de edad. Inició con paraparesia que, en cuatro meses, limitó la bipedestación, así como con hipoestesia y parestesias. Al ser hospitalizado se detectó lesión renal aguda, se inició terapia de reemplazo renal temporal. Presentaba hipotiroidismo clínico severo, edema mixedematoso pretibial y se documentó hipogonadismo hipogonadotrópico. Al ser valorado se encontraba con trofismo disminuido, fuerza disminuida generalizada, arreflexia generalizada, sensibilidad profunda abolida. Los estudios de NCN reportaron severo compromiso polineuropatía sensitivo-motor y de carácter desmielinizante con degeneración axonal, más severa en MP. Por la sospecha se realizó gammagrafía con talio, con captación plena en

Figura 2 Electroforesis de proteínas séricas del caso 1, tras seis meses de evolución clínica



Patrón electroforético donde observa aumento en zona Alfa 1 y Alfa 2

Figura 3 Electroforesis de proteínas séricas del caso 2, tras 14 meses de evolución clínica



A. Patrón electroforético en el cual se observa un pico monoclonal en zona Gamma. B. Estudio de Inmunofijación donde se observa una banda monoclonal que corresponde a cadenas ligeras Lambda

ganglios inguinales y cervicales, lesiones osteoblásticas en L2 y en sacro, así como organomegalia. Se realizó toma de biopsia en ganglio cervical, en la que se observaron hallazgos inespecíficos inflamatorios, sin datos de hiperplasia angiofolicular, sin evidencia de infiltración de células plasmáticas, negatividad en la inmunofijación para cadenas ligeras, y negativo en la inmunohistoquímica para LANA-1.

Por este motivo se inició tratamiento con dosis de IGIV inicialmente por sospecha de PDCI, con empeoramiento de la debilidad. Se realizó electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas donde se evidencia pico monoclonal IgA cadenas Lambda (figura 4).

Se realizó biopsia de médula ósea, y se registró un dis-

creto incremento en el número de las células plasmáticas en un 9%, con cadenas Lambda +. Se tomó biopsia de ganglios inguinales con los mismos hallazgos inespecíficos. Por este motivo se diagnosticó síndrome de POEMS. Se inició tratamiento con Melfalán, con empeoramiento clínico. Se decidió realizar trasplante de progenitor mieloide. Posterior corrección de cadenas lambda al seguimiento, disminución de progresión de neuropatía, pero con secuelas severas.

Discusión

Describimos los casos de tres pacientes de nuestro centro hospitalario de referencia que debutaron con una polineuropatía sensitivo motora, cumpliendo los criterios diagnósticos de síndrome de POEMS. La presentación prominente fue la neuropatía que llevó al abordaje diagnóstico. La enfermedad es sumamente rara y relativamente reciente, siendo el primer caso descrito por el doctor Scheinker en 1938.¹⁸ Hay otras características clínicas importantes no incluidas en el acrónimo POEMS, que son: papiledema, sobrecarga de volumen extravascular, lesiones óseas escleróticas, trombocitosis/eritrocitosis, niveles elevados de VEGF, predisposición a la trombosis y pruebas de función pulmonar anormales.¹⁵

- Cuadro clínico. Tal como en los tres casos presentados, la neuropatía suele ser de tipo sensitivo-motora subaguda, distal, simétrica, dolorosa, con alodinia e hiperpatía. Las extremidades inferiores se ven afectadas antes y con mayor severidad que las extremidades superiores, similar a los casos descritos. Los síntomas sensoriales

suelen preceder a los síntomas motores, existe pérdida sensorial que afecta tanto a las modalidades sensoriales de fibras grandes como de fibras pequeñas;¹⁹ en nuestros pacientes se afectaron notablemente ambas fibras. Lee-Chen *et al.*, en México, encontraron que los patrones electrofisiológicos no parecen tener relación con la afección sistémica, siendo su variedad más frecuente la tipo axonal, mientras que en nuestros casos predominó la forma desmielinizante. Los trastornos de células plasmáticas suelen estar restringidos por IgA o IgG lambda, que en los tres casos expuestos resultó de ayuda para llegar al diagnóstico. Dos de nuestros pacientes presentaban lesiones osteoescleróticas; sin embargo, en un estudio realizado por Kulkarni *et al.*,²⁰ se encontró que las lesiones escleróticas pueden llegar a ser hipocelulares o acelulares. En el caso de nuestro paciente 1, presentó una lesión con células plasmáticas neoplásicas en su interior. Los cambios dérmicos están presentes en el 90-100% de los pacientes, siendo los más comunes: hiperpigmentación, ruborización, acrocianosis y plétora.²¹ El paciente del caso 1 y el del caso 3 presentaban una dermatosis generalizada, papular e hiperpigmentación. Las endocrinopatías también llegan a ser manifestaciones frecuentes. En una serie de la clínica Mayo, hasta el 84% de los pacientes presentan una endocrinopatía, siendo el hipogonadismo la más común, seguida de alteraciones tiroideas, anormalidades en el metabolismo de la glucosa y, finalmente, insuficiencia suprarrenal. Tanto en el caso 2 como en el caso 3, los pacientes resultaron con hipogonadismo hipogonadotrópico y el caso 2 con insuficiencia suprarrenal.²² Los datos de papiledema pueden llegar a presentarse hasta en un 53% de forma bilateral, y generalmente se debe a

Figura 4 Electroforesis de proteínas séricas del caso 3, tras cuatro meses de evolución clínica

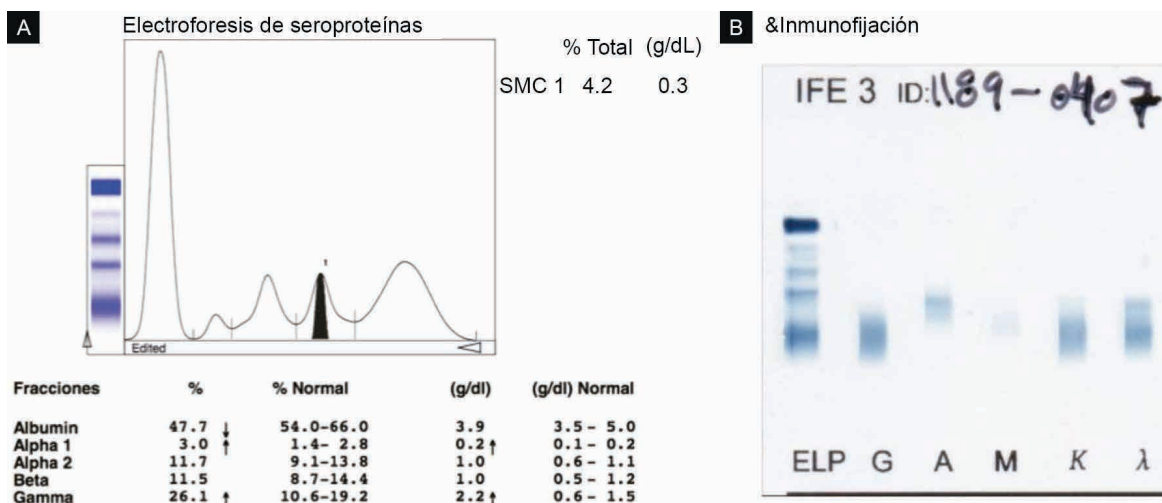


Imagen de electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas. A. Se observa pico monoclonal en zona Beta y Gamma. B. Se observa en la inmunofijación que este pico de proteínas corresponde a cadenas IgA Lambda

aumento de la permeabilidad vascular secundario a un VEGF y al aumento en de las proteínas en líquido cefalorraquídeo. En ninguno de nuestros tres casos, hasta el momento de la evolución de la enfermedad, se había presentado esta alteración clínica.

- Diagnóstico y diagnósticos diferenciales. Siempre que un paciente debuta con cuadro de neuropatía agregado a evidencia de proteína monoclonal (especialmente cadena ligera lambda), trombocitosis, anasarca o papiledema, debemos sospechar de síndrome de POEMS.¹³ Nuestros tres pacientes cumplieron los criterios de síndrome de POEMS. Dentro de los diagnósticos diferenciales del síndrome de POEMS, por las características del patrón desmielinizante, debemos descartar PDCI. En el primero, la afectación a miembros pélvicos era mayor, y los segmentos distal y proximales se encontraban más afectados en el PDCI, la pérdida axonal más severa, y la PDCI suele responder bien a la monoterapia con IgIV o esteroides.²³

Otra entidad a descartar es la macroglobulinemia de Waldstrom, que es una discrasia de células plasmáticas malignas, con una paraproteína IgM y > 10% de infiltración de células linfoplasmocitarias, donde la neuropatía es más leve, sensitiva, distal y solo presente hasta en un 50%.²⁴ Por las lesiones líticas debemos también descartar mieloma múltiple y más si se encuentra con: anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y aumento de células plasmáticas.²⁵ Finalmente, la enfermedad de Castleman es otro trastorno linfoproliferativo a descartar, pues puede existir desde una lesión unifocal asintomática, hasta masas multifocales con multitud de síntomas como fiebre, pérdida de peso, edema en piernas y proteína lambda monoclonal en suero. Ambos padecimientos pueden coexistir, en las biopsias de los ganglios se muestra hiperplasia angiofolicular y características vasculares hialinas típica de enfermedad Castleman, y puede ser un hallazgo frecuente en el síndrome de POEMS. En nuestros casos las biopsias fueron negativas para Castleman y las manifestaciones clínicas comentadas apoyan el diagnóstico de POEMS. Si existe neuropatía en este padecimiento, tiende a ser muy sutil y de predominio sensitivo.⁸

- Tratamiento. El tratamiento inicial depende ampliamente si existe infiltración en médula ósea o si la enfermedad está localizada. La radioterapia en enfermedad localizada puede proporcionar un control definitivo de la enfermedad, puesto que las células plasmáticas clonales son

altamente radiosensibles.²⁶ El paciente del caso 2 era el único sin infiltración en médula ósea, pero se decidió manejo con ciclofosfamida por el deterioro neuropático que había desarrollado, con lo que presentó una mejoría notable posterior a la infusión. La mejoría se observa en un período de 3 a 36 meses y en algunos casos puede ser curativa. En el caso de existir infiltración en la médula ósea como en el caso 1 y el caso 3, se ha obtenido una mayor experiencia con el uso de terapias basadas en alquilantes (como el melfalán, cisplatino y ciclofosfamida), lenalidomida, talidomida y bortezomib (que tienen efectos anti-VEGF y anti-TNF), seguidas por un trasplante de células madre de sangre periférica.²⁷ El pronóstico en términos de morbilidad y mortalidad depende del momento en que se realiza el diagnóstico y de la diseminación en la médula ósea. La respuesta terapéutica máxima puede tardar de 2 a 3 años en manifestarse.

Conclusión

Desde su primer informe en 1980, se han logrado importantes avances en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de POEMS. Aunque el diagnóstico de esta enfermedad puede ser complicado, realizar una historia clínica exhaustiva y una exploración física adecuada, junto con pruebas de extensión como la medición del VEGF, evaluación radiológica, apoyo de los estudios de neuroconducción y la detección de paraproteinemia, nos ayudará a diferenciarla de otras patologías. El objetivo principal es identificar y comenzar el tratamiento de manera temprana, lo que podría tener un impacto positivo en el pronóstico funcional del paciente, sobre todo en la neuropatía que es la condición más discapacitante de la enfermedad. Estos tres casos clínicos describen cómo el abordaje muchas veces llega a ser lento, aun en centros de referencia de nuestro país. Todavía se requieren más estudios para comprender mejor la causa subyacente del exceso de producción de citocinas que conduce a las diversas manifestaciones clínicas de esta enfermedad.

Fuentes de financiamiento. No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 May 18;8(4):e1014. doi:

10.1212/NXI.0000000000001014.

2. Resnick D, Greenway GD, Bardwick PA, et al. Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Distinctive radiographic abnormalities. *Radiology*. 1981 Jul;140(1):17-

22. doi: 10.1148/radiology.140.1.7244223.
3. Sahni V. POEMS syndrome in the maxillofacial region. *Oral Oncol.* 2021 Mar;114:105054. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105054.
 4. 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 Oct 27;118(17):4663-5. doi: 10.1182/blood-2011-06-362392. Epub 2011 Aug 31.
 5. Wang C. Recent advances in POEMS syndrome. *Eur J Haematol.* 2021 Jan;106(1):135. doi: 10.1111/ejh.13522. Epub 2020 Oct 8.
 6. Faizan U, Sana MK, Farooqi MS, et al. Efficacy and Safety of Regimens Used for the Treatment of POEMS Syndrome- A Systematic Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022 Jan;22(1):e26-e33. doi: 10.1016/j.clml.2021.07.033. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34507924.
 7. Bender S, Javaugue V, Saintamand A, et al. Immunoglobulin variable domain high-throughput sequencing reveals specific novel mutational patterns in POEMS syndrome. *Blood.* 2020 May 14;135(20):1750-1758. doi: 10.1182/blood.2019004197.
 8. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2021 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2021 Jul 1;96(7):872-888. doi: 10.1002/ajh.26240. Epub 2021 May 31.
 9. Keddie S, Lunn MP. POEMS syndrome. *Curr Opin Neurol.* 2018 Oct;31(5):551-558. doi: 10.1097/WCO.0000000000000610.
 10. Vallat JM, Duchesne M, Corcia P, et al. The Wide Spectrum of Pathophysiologic Mechanisms of Paraproteinemic Neuropathy. *Neurology.* 2021 Feb 2;96(5):214-225. doi: 10.1212/WNL.0000000000011324.
 11. Mauermann ML. The Peripheral Neuropathies of POEMS Syndrome and Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018 Feb;32(1):153-163. doi: 10.1016/j.hoc.2017.09.012.
 12. Lee-Chen Luis, Williams-de-Roux Ricardo, Chiquete Erwin, et al. Clinical and neurophysiological description of patients with POEMS syndrome. *Gac. Méd. Méx.* 2021 Oct; 157(5): 484-490.
 13. Wang C, Huang XF, Cai QQ, et al. Prognostic study for overall survival in patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Leukemia.* 2017 Jan;31(1):100-106. doi: 10.1038/leu.2016.168.
 14. Li J, Zhou DB, Huang Z, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with POEMS syndrome in China. *Ann Hematol.* 2011 Jul;90(7):819-26. doi: 10.1007/s00277-010-1149-0.
 15. Jarczyszyn A, Castillo JJ, Olszewska-Szopa M, et al. POEMS Syndrome: Real World Experience in Diagnosis and Systemic Therapy - 108 Patients Multicenter Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022 May;22(5):297-304. doi: 10.1016/j.clml.2021.10.007.
 16. Kourelis TV, Buadi FK, Kumar SK. Long-term outcome of patients with POEMS syndrome: An update of the Mayo Clinic experience. *Am J Hematol.* 2016 Jun;91(6):585-9. doi: 10.1002/ajh.24356.
 17. Ocampo-Navia MI, Noreña MAN, Santos LRC, et al. POEMS Syndrome Diagnosis in a Patient with Mixed Polyneuropathy: Case Report. *Prague Med Rep.* 2022;123(1):27-34. doi: 10.14712/23362936.2022.3.
 18. Du HP, Zhang Y, Sun LM, et al. Two cases of special POEMS syndrome without monoclonal protein expression: a case report and literature review. *J Int Med Res.* 2021 Apr;49(4):300060521990967. doi: 10.1177/0300060521990967.
 19. Hernández-Coronado M, Jaime-Pérez JC, Villarreal-Martínez A, et al. Successful second outpatient autologous hematopoietic cell transplant for relapsed POEMS syndrome in a patient with coexisting HIV, HBV and syphilis infections during the COVID-19 pandemic. *Transpl Immunol.* 2021 Aug;67:101412. doi: 10.1016/j.trim.2021.101412.
 20. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology.* 1984 Jun;34(6):712-20. doi: 10.1212/wnl.34.6.712.
 21. Koike H, Katsuno M. Paraproteinemia and neuropathy. *Neurol Sci.* 2021 Nov;42(11):4489-4501. doi: 10.1007/s10072-021-05583-7.
 22. 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 Mar;18(3):356-60. doi: 10.1016/j.jocn.2010.07.124.
 23. Genicon C, Guilloton L, Pavic M, et al. Skeletal lesions in POEMS syndrome. *Joint Bone Spine.* 2022 Jul;89(4):105324. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105324.
 24. Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A, et al. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2007 Jul;82(7):836-42. doi: 10.4065/82.7.836.
 25. Keddie S, D'Sa S, Foldes D, et al. POEMS neuropathy: optimising diagnosis and management. *Pract Neurol.* 2018 Aug;18(4):278-290. doi: 10.1136/practneurol-2017-001792.
 26. Fan WJ, Wu T, Bai H. [Progress in Treatment of POEMS Syndrome--Review]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2018 Aug;26(4):1225-1229. Chinese. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2018.
 27. Khwaja J, D'Sa S, Lunn MP, et al. Evidence-based medical treatment of POEMS syndrome. *Br J Haematol.* 2023 Jan;200(2):128-136. doi: 10.1111/bjh.18400. Epub 2022 Aug 7.