

Artigo / Article

Síndrome de POEMS (mieloma osteoesclerótico)

POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma)

Jorge V. Pinto Neto

A síndrome de POEMS é uma entidade clínica única definida pela presença concomitante de doença monoclonal de plasmócitos, polineuropatia periférica e outras manifestações paraneoplásicas tais como organomegalias, endocrinopatias, alterações cutâneas, papiledema, lesões osteoescleróticas e sobrecarga de volume extravascular. Para o diagnóstico da doença não é necessária a presença de todas as manifestações relacionadas e o reconhecimento precoce desta patologia é importante para reduzir a morbidade. A síndrome de POEMS também é conhecida como Mieloma Osteoesclerótico, síndrome de Crow-Fukase e síndrome de Takatsuki. A sobrevida média dos pacientes com síndrome de POEMS é significativamente superior àquela esperada para os portadores de mieloma múltiplo (165 e 38 meses, respectivamente), independente do número de manifestações presentes ao diagnóstico e da intensidade de infiltração da medula óssea por plasmócitos. O tratamento padrão da síndrome de POEMS ainda não está estabelecido e as principais opções são radioterapia, corticosteróides e agentes alquilantes, inclusive na forma de quimioterapia de altas doses com transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(1):98-102.

Palavras-chave: Síndrome de POEMS; polineuropatia; proteína monoclonal; gamapatia monoclonal; endocrinopatia.

Introdução

Embora a associação entre polineuropatia periférica e desordem monoclonal de plasmócitos já seja reconhecida desde 1938,¹ e denominações tais como mieloma osteoesclerótico, síndrome de Crow-Fukase e síndrome de Takatsuki tenham sido empregadas ao longo do tempo, foi apenas em 1980 que Bardwick cunhou o acrônimo POEMS para representar a síndrome caracterizada por polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações cutâneas (*skin changes*).² Outros achados comuns relacionados à síndrome incluem lesões osteoescleróticas, doença de Castleman, derrame pleural, ascite, edema periférico, papiledema, eritrocitose, plaquetose e baqueteamento dos dedos.³ O quadro clínico peculiar e a maior sobrevida média

dos pacientes distinguem claramente a síndrome de POEMS do mieloma múltiplo.

A causa da síndrome de POEMS é desconhecida. Embora muitas das manifestações do mieloma múltiplo estejam diretamente relacionadas à deposição da gamaglobulina monoclonal, na síndrome de POEMS esta correlação não foi demonstrada nos estudos histopatológicos dos órgãos e nervos afetados.⁴ A produção aumentada de citocinas tais como IL-1 β , IL-6, TNF- α e VEGF parece exercer um papel importante na patogênese da doença.⁵ Níveis elevados de VEGF estão intimamente relacionados aos fenômenos de microangiopatia, edema, efusões serosas, neovascularização, polineuropatia, hipertensão pulmonar, leucocitose e trombocitose observados nesta patologia.⁶ O significado destes achados ainda não é completamente compreendido, mas con-

Especialista em Hematologia, Hemoterapia e Transplante de Medula Óssea pela Universidade de Campinas (Unicamp), SP; Coordenador da Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital Santa Lúcia, Brasília, DF; Líder de Ações Programáticas em Hematologia da Coordenadoria do Câncer - Secretaria de Estado da Saúde / DF

Correspondência: Jorge Vaz Pinto Neto
Cettro - Centro de Oncologia e Hematologia de Brasília
SMHN Quadra 2, Bloco A, Edifício de Clínicas, 12º andar
70710-904 - Brasília-DF - Brasil
Tel./Fax: (61) 3429-2900
E-mail: jorgevaz@cettro.com.br

duz a um melhor entendimento desta patologia e possivelmente ao desenvolvimento de métodos terapêuticos mais específicos: anticorpos monoclonais bloqueadores do receptor do VEGF (anti-VEGFR Bevacizumab) foram utilizados com sucesso em relatos isolados.

Diagnóstico

Para o diagnóstico da doença não é necessária a presença de todas as manifestações relacionadas; por outro lado, nenhuma prova laboratorial pode ser considerada como patognomônica isoladamente. Após uma revisão sistemática das três maiores séries publicadas sobre a síndrome de POEMS^{3,8,9} reunindo um total de 226 pacientes, Dispenzieri *et al* propuseram em 2003 a adoção de um sistema de critérios para o diagnóstico da síndrome de POEMS baseado na frequência e na relevância dos achados clínicos e laboratoriais que compõe esta patologia (Tabela 1).

Nestas séries, a polineuropatia e a demonstração de gamapatia monoclonal estavam presentes em 100% dos pacientes (critérios maiores), enquanto as demais características que compõem a síndrome apareciam em frequência variável (critérios menores). Para estabelecer o diagnóstico de síndrome de POEMS é necessária a presença dos dois critérios maiores e, pelo menos, um critério menor. Devido à alta incidência de *Diabetes mellitus* e hipotireoidismo na população geral, estes achados não podem constituir critério diagnóstico se presentes de maneira isolada.

Tabela 1. Critérios diagnósticos para Síndrome de POEMS

Critérios maiores
Polineuropatia
Doença monoclonal de plasmócitos
Critérios menores
Lesões osteoescleróticas
Doença de Castleman
Organomegalias (baço, fígado ou linfonodos)
Sobrecarga de volume (edema periférico, ascite, derrame pleural)
Endocrinopatias (adrenal, tireóide, hipófise, pâncreas, gônadas, para-tireóide)
Alterações cutâneas (hiperpigmentação, hipertricose, pletora, hemangiomas, "unhas brancas")
Papiledema
Manifestações associadas
Baqueteamento dos dedos
Perda de peso
Trombocitose
Policitemia
Hiperidrose
Alterações cutâneas, hiperpigmentação, hipertricose, pletora, hemangiomas, "unhas brancas")
Papiledema
Diagnóstico de POEMS = 2 critérios maiores + 1 critério menor

Modificado de Dispenzieri *et al*. POEMS syndrome: Definitions and long-term outcome. Blood 2003; 101:249.⁶

Uma vez que a polineuropatia desempenha papel central na definição na síndrome de POEMS, e que o reconhecimento precoce desta patologia é importante para reduzir a morbidade relacionada, uma seqüência mínima de testes de investigação para portadores de neuropatia periférica de causa desconhecida pode ser recomendada:¹⁵

- Exame físico detalhado
 - Exame neurológico com fundoscopia, ectoscopia, cadeias ganglionares e abdome
- Eletroencefalografia
- Avaliação laboratorial para endocrinopatias
 - Testosterona, estradiol, TSH, cortisol, glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada
- Imunofixação sérica e urinária
- Radiografia de esqueleto
- TC de tórax, abdome e pelve
 - Biópsia de lesões suspeitas (pesquisa de Doença de Castleman)
- Avaliação hematológica
 - Hemograma completo, biópsia de medula óssea mielograma
- Função pulmonar.

Quadro clínico

A idade média de incidência é 50 anos, com maior prevalência em homens (63%). Neuropatia periférica e gamapatia monoclonal estão presentes em todos os pacientes, lesões osteoescleróticas e doença de Castleman podem ser encontradas na maioria dos casos. A prevalência das demais manifestações da doença é extremamente variável, principalmente devido à natureza retrospectiva dos estudos e também ao fato de que os sintomas tendem a se acumular com o tempo (Figura 1).³

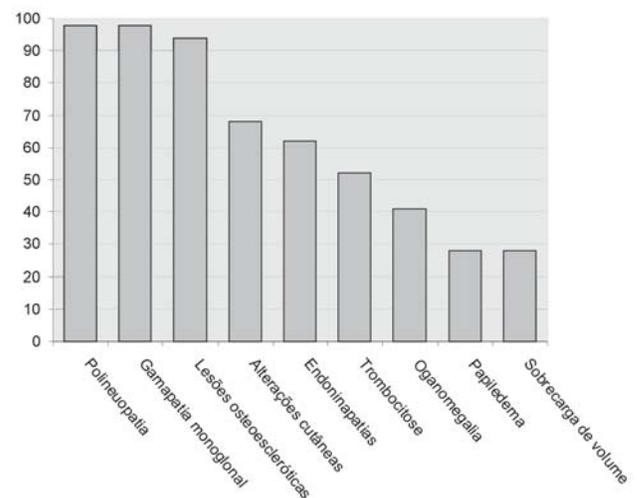


Figura 1. Características clínicas de 99 pacientes da Clínica Mayo (1975-1998). Dispenzieri A. Hematology 2005;360-367.

Neuropatia periférica

Geralmente é o fator predominante no quadro clínico. Apresenta padrão sensitivo-motor simétrico em extremidades de caráter progressivo e ascendente. Os sintomas geralmente iniciam-se nos pés e consistem em parestesia e resfriamento, seguidos dos sintomas motores de incoordenação e fraqueza muscular que dominam o quadro neurológico. Comprometimento respiratório neuromuscular pode estar presente de forma subclínica ou sintomática severa.³

A eletromiografia revela lentificação na condução neural, latência distal prolongada e atenuação do componente muscular do potencial de ação. A avaliação histopatológica dos nervos usualmente revela tanto degeneração axonal quanto desmielinização, edema endoneurial também pode ser visto.^{10,11}

Organomegalias

Hepatomegalia, esplenomegalia e adenomegalias estavam presentes em cerca de 25% a 50% dos casos relatados. A doença de Castleman pode ser encontrada em até 30% dos pacientes submetidos à biópsia de linfonodo.^{3,8,9}

Anormalidades endócrinas

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
- Hipoparatiroidismo

Hipogonadismo é a anormalidade endócrina mais comum, cerca de 70% dos pacientes masculinos apresentavam disfunção erétil ou redução dos níveis de testosterona. Como já mencionado, devido à elevada incidência de diabetes e hipotireoidismo na população geral, é preciso muito cuidado antes de atribuir estas alterações à síndrome de POEMS, especialmente quando presentes de maneira isolada.^{2,3}

Doença monoclonal de plasmócitos

Por definição, todos os pacientes apresentam proliferação clonal de plasmócitos. A eletroforese de proteínas será incapaz de detectar a proteína M em até 30% dos pacientes, sendo mandatória a pesquisa com imunofixação sérica ou urinária (quase sempre a cadeia leve envolvida é do tipo λ).³ Embora a proliferação clonal de plasmócitos também possa ser demonstrada pela biópsia das lesões escleróticas ósseas, a avaliação da medula óssea freqüentemente revela apenas um padrão hiperclonal tipo "reacional" (apenas 15% dos casos apresentam plasmocitose medular significativa).^{3,8,9}

Alterações cutâneas

De maneira geral, alterações cutâneas podem ser de-

tectadas em 65% dos pacientes. Os achados mais comuns são: hiperpigmentação, hipertricose, acrocianose, pletora, hemangiomata/telangectasia.^{3,8,9}

Lesões ósseas

Lesões osteoescleróticas podem ser detectadas por radiografia convencional em até 97% dos pacientes. Em cerca de 50% dos casos o padrão é misto de lesões escleróticas e líticas e em 45% a lesão é única e isolada. Pélvis, coluna vertebral, costelas e a porção proximal das extremidades são as áreas mais freqüentemente acometidas.³

Doença renal

Quando comparada com o mieloma múltiplo, a incidência de insuficiência renal aguda ou crônica é incomum na síndrome de POEMS (2% a 5%) e raramente está relacionada entre as causas de óbito. Alterações glomerulares estão associadas a proliferação mesangial e espessamento da parede capilar.^{12,13,14}

Outros sinais e sintomas

Outras manifestação comuns na síndrome de POEMS incluem:

- Hiperproteínorria (>50 mg/dL) – 100%
- Perda de peso (>5 Kg) – 37%
- Fadiga – 31%
- Papiledema – 29%
- Edema, ascite, derrame pleural – 29%
- Baqueteamento dos dedos – 5%
- Trombocitose – 50%
- Eritrocitose – 20%
- Hipertensão pulmonar – 15%
- Trombose arterial e venosa – 20%

Diagnóstico diferencial

Condições associadas com desordens de plasmócitos e polineuropatia:

- Mieloma múltiplo.
- Plasmocitoma solitário.
- Gamapatia monoclonal de significado incerto.
- Macroglobulinemia de Waldenstrom.
- Amiloidose primária.
- Crioglobulinemia.

Evolução

A síndrome de POEMS caracteriza-se por um curso indolente, com sobrevida média de 13,8 anos (Figura 2), independente da modalidade terapêutica adotada e do número de fatores presentes ao diagnóstico (Figura 3). Em um estudo de 99 casos apresentado pela Clínica Mayo, apenas os achados de "baqueteamento dos dedos" e a presença de "sobrecarga de volume" puderam ser relacionados a prognóstico desfavorável, com sobrevidas de 2,6 e 6,6 anos,

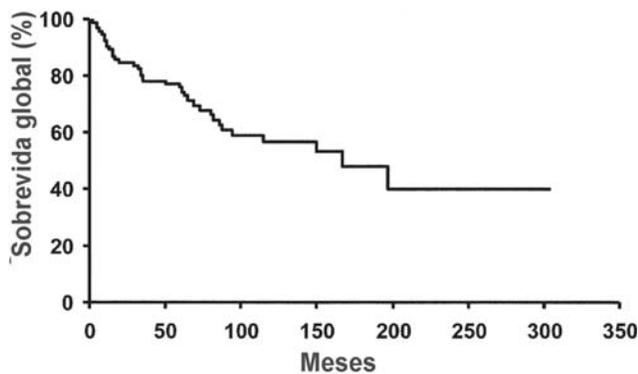


Figura 2. Sobrevida Global: experiência da Clínica Mayo. Dispenzieri A, et al. Blood 2003;101:2.496-2.506

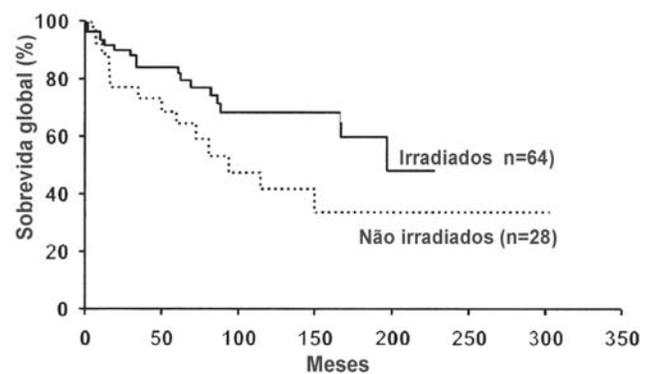
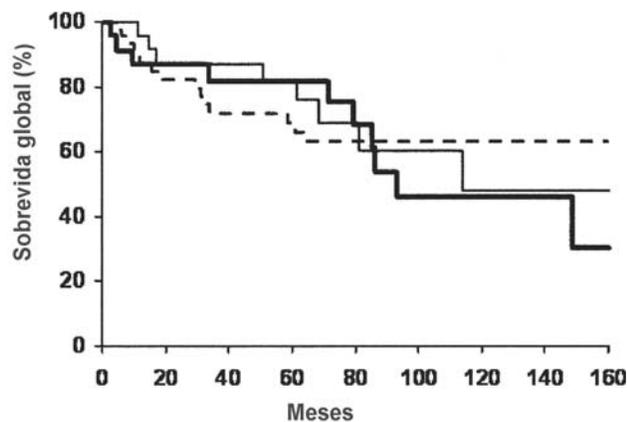


Figura 4. Radioterapia de lesões osteolíticas tem impacto positivo na sobrevida. Dispenzieri A, et al. Blood 2003;101:2496-2506



	Nº de fatores	Pacientes	Eventos	Sobrevida média
—	3 ou 4	25	10	90
- - -	5 ou 6	49	17	187
—	7, 8 ou 9	25	9	110

Figura 3. O número de fatores presentes ao diagnóstico não influencia a sobrevida (experiência da Clínica Mayo). Dispenzieri A, et al. Blood 2003;101:2.496-2.506.

respectivamente.³ A história natural é de neuropatia periférica progressiva, culminando com a restrição do paciente ao leito. As principais causas de óbito são por complicações cardiorrespiratórias e infecções (broncopneumonia, predominantemente).^{3,8,9,15}

Tratamento

Devido à falta de estudos clínicos controlados, não está estabelecido nenhum tratamento padrão para esta rara patologia de acometimento multissistêmico, muito embora pelo menos 75% dos pacientes sejam beneficiados pelas diversas modalidades terapêuticas.^{3,15}

Radioterapia

Indicada para o tratamento de pacientes com lesões osteoescleróticas simples ou múltiplas de localização limita-

da, na dose de 40 a 50 Gy. Este esquema é capaz de controlar os sintomas sistêmicos e cutâneos de dois terços dos pacientes no período médio de um mês. Cerca de 50% dos pacientes apresentam melhora substancial da neuropatia em período de até seis meses (Figura 4).³

Quimioterapia

Em pacientes com lesões osteoescleróticas disseminadas torna-se necessário o emprego de tratamento sistêmico:

- Melfalano e prednisona – combinação de baixa toxicidade, capaz de produzir resposta objetiva em até 90% dos pacientes.¹⁶
- Ciclofosfamida em doses elevadas (com ou sem prednisona) também mostrou eficácia no controle dos sintomas em até 40% dos pacientes tratados.^{3,8,9}
- Poliquimioterapia (VAD, CHOP) é uma alternativa para pacientes com doença resistente, embora o uso de vincristina deva ser evitado devido à neurotoxicidade.
- Corticosteróides (prednisona ou dexametasona), para controle temporário de sintomas como o papiledema.

Transplante autólogo de medula óssea

Deve ser considerado para pacientes jovens com doença osteoesclerótica disseminada. Em uma série de 16 pacientes submetidos a Auto-TMO, a sobrevida global foi superior a 90% (Figura 5), com melhora objetiva do quadro sintomático e dos achados laboratoriais dos 14 pacientes avaliados.¹⁵ O índice de complicações também foi considerável, com 1/3 dos pacientes necessitando de suporte ventilatório avançado e mortalidade estimada de 7,5%. Em outras duas séries com cinco e quatro pacientes submetidos a Auto-TMO, o tratamento resultou em remissão completa da desordem proliferativa de plasmócitos associada a melhora do quadro neurológico e dos demais sintomas relacionados à síndrome.^{17,18}

Novos agentes

O uso de substâncias com atividade antiangiogênica e anticitoquinas é embasado nos possíveis fenômenos fisiopatológicos descritos. Relatos isolados de sucesso no con-

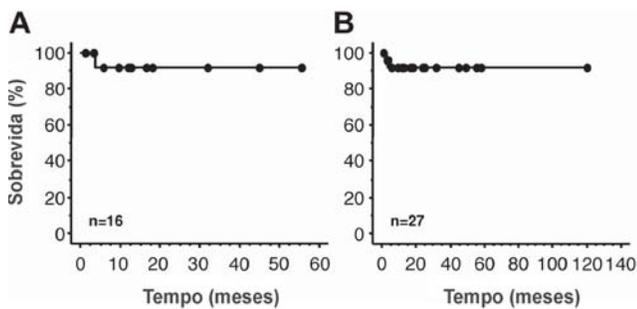


Figura 5. Sobrevida global com TMO Autólogo. A - Experiência da Clínica Mayo (16 pacientes); B - Dados de literatura mundial (A + 11 pacientes). Dispenzieri A *et al.* Blood 2004;104:3.400-3.407

trole dos sinais e sintomas relacionados à síndrome de POEMS incluem tratamentos com interferon, ATRA e bevacizumab.^{19,20} Talidomida e seus derivados têm seu emprego limitado devido à neurotoxicidade.

Conclusões

- i) A síndrome de POEMS resulta de uma rara e distinta doença proliferativa monoclonal de plasmócitos de acometimento sistêmico e curso indolente
- ii) O diagnóstico de síndrome de POEMS pode ser estabelecido com critérios objetivos e bem definidos
- iii) As opções terapêuticas da síndrome de POEMS são similares às descritas para o mieloma múltiplo.

Abstracts

POEMS syndrome is a unique clinical entity defined by the presence of a monoclonal plasma cell disorder; peripheral neuropathy, and other paraneoplastic features such as organomegaly, endocrinopathy, skin changes, papilledema, sclerotic bone lesions, extravascular volume overload. Not all features of the disease are required to make the diagnosis, and early recognition is important to reduce morbidity. Other names for the syndrome include osteosclerotic myeloma, Crow-Fukase syndrome, or Takatsuki syndrome. The median survival of patients with POEMS syndrome is superior to those with multiple myeloma (165 and 38 months, respectively), independent of the number of presenting features, bone lesions, or plasma cells at diagnosis. There is no standard treatment for this disorder, the mainstays of therapy for patients with POEMS include irradiation, corticosteroids, and alkylator-based therapy, including high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell transplantation. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(1):98-102.

Key words: POEMS syndrome; polyneuropathy; monoclonal protein; plasma cell disorder; endocrinopathy.

Referências Bibliográficas

1. Scheinker I. Myelom und Nervensystem: über eine bisher nicht beschriebene mit eigentümlichen Hautveränderungen einhergehende Polyneuritis bei einem plasmazellulären myelom des Sternums. Dtsch Z Nervenheilkd 1938;147:247.

2. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, *et al.* 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;59:311.
3. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, *et al.* POEMS syndrome: Definitions and long-term outcome. *Blood* 2003;101:2.496.
4. Bergouignan FX, Massonnat R, Vital C, *et al.* Uncompacted lamellae in three patients with POEMS syndrome. *Eur Neurol* 1987;27:173-181.
5. Gherardi RK, Belec L, Soubrier M, *et al.* Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. *Blood* 1996;87:1.458-1.465.
6. Hashiguchi T, Arimura K, Matsumuro K, *et al.* Highly concentrated vascular endothelial growth factor in platelets in Crow-Fukase syndrome. *Muscle Nerve* 2000;23:1.051-1.056.
7. Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, *et al.* Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Muscle Nerve*. 1998;21:1390-1397.
8. Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. POEMS syndrome: A study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS syndrome. *Am J Med* 1994;97:543.
9. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, *et al.* The Crow-Fukase syndrome: A study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984;34:712.
10. Sung JY, Kuwabara S, Ogawara K, Kanai K, Hattori T. Patterns of nerve conduction abnormalities in POEMS syndrome. *Muscle Nerve* 2002;26:189-193.
11. Vital C, Vital A, Ferrer X, *et al.* Crow-Fukase (POEMS) syndrome: a study of peripheral nerve biopsy in five new cases. *J Peripher Nerv Syst* 2003;8:136-144.
12. Modesto-Segonds A, Rey JP, Orfila C, *et al.* Renal involvement in POEMS syndrome. *Clin Nephrol* 1995;43:342.
13. Soubrier M, Sauron C, Souweine B, *et al.* Growth factors and proinflammatory cytokines in the renal involvement of POEMS syndrome. *Am J Kidney Dis* 1999;34:633.
14. Nakamoto Y, Imai H, Yasuda T, *et al.* A spectrum of clinicopathological features of nephropathy associated with POEMS syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2370.
15. Dispenzieri A, Moreno-Aspitia A, Suarez GA, *et al.* Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. *Blood* 2004;104:3.400-3.407.
16. Kuwabara S, Hattori T, Shimoe Y, Kamitsukasa I. Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:385.
17. Jaccard A, Royer B, Bordessoule D, *et al.* High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Blood*. 2002;99:3057.
18. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Kikkawa Y, Nishimura M, Nakaseko C, *et al.* Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology* 2006;66:105-107.
19. Authier FJ, Belec L, Levy Y, *et al.* All-trans-retinoic acid in POEMS syndrome. Therapeutic effect associated with decreased circulating levels of proinflammatory cytokines. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1423.
20. Badros A, Porter N, Zimrin A. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood* 2005;106:1135.

O tema apresentado e o convite ao(s) autor(es) consta da pauta elaborada pelo co-editor.

Avaliação: Co-editor e um revisor externo.
Publicado após revisão e concordância do editor.
Conflito de interesse: não declarado.

Recebido: 25/11/2006
Aceito: 15/01/2007