

Hemangioma glomeruloide e a síndrome POEMS. Relato de dois casos e revisão da literatura *

Glomeruloid hemangioma in POEMS syndrome: a report on two cases and a review of the literature

Thiago Jeunon¹

Ricardo C. Caminha³

Cassio Dib⁵

Ana Luisa Bittencourt Sampaio²

Carlos Umberto da Cunha Reis⁴

Resumo: O hemangioma glomeruloide caracteriza-se por enovelados capilares contidos em espaços vasculares dilatados remissivos de glomérulos renais, sendo fortemente associado à síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamopatia monoclonal e alterações cutâneas). Relatam-se dois casos da síndrome associados a hemangiomas glomeruloides e faz-se uma revisão da literatura. O primeiro é uma paciente feminina, 63 anos, internada para investigação de ascite, hepatoesplenomegalia, dificuldade de deambulação e hemangiomas cutâneos. A histopatologia de uma dessas lesões estabeleceu o diagnóstico de hemangioma glomeruloide e direcionou a investigação, que revelou polineuropatia sensitivo-motora, plasmocitoma kappa-positivo em L4 e *Diabetes mellitus*, permitindo o diagnóstico da síndrome. O segundo caso é de uma paciente feminina, 39 anos, com edema, ascite, derrame pleural, hemangiomas glomeruloides e linfonodomegalias (doença de Castleman). Havia um componente monoclonal de IgG-lambda e lesões blásticas no íliaco direito e em L4, assim como lesão desmielinizante sensitivo-motora nos quatro membros, compondo o diagnóstico de síndrome POEMS.

Palavras-chave: Dermatologia; Hemangioma; Hiperplasia do linfonodo gigante; Patologia; Síndrome POEMS

Abstract: Glomeruloid hemangioma is characterized by coiled capillary vessels contained within enlarged vascular spaces displaying an architecture that resembles renal glomeruli. The condition is strongly associated with POEMS syndrome (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy and Skin changes). The present paper reports on two cases of glomeruloid hemangiomas associated with POEMS syndrome, and includes a review of the literature. Case one refers to a 63-year old female patient admitted to hospital with ascites, hepatosplenomegaly, walking difficulties and cutaneous hemangiomas. Histopathology revealed a diagnosis of glomeruloid hemangioma and served to guide the clinical work-up, which revealed sensorimotor polyneuropathy, a plasmacytoma in the L4 vertebra with tumor cells positive for kappa chain, and diabetes mellitus. These findings permitted a diagnosis of POEMS syndrome to be reached. The second case consisted of a 39-year old woman admitted to hospital with edema, ascites, pleural effusion, glomeruloid hemangiomas and lymphadenopathy (Castleman's disease). Additional findings included monoclonal IgG-lambda paraproteinemia, blastic lesions in the right iliac bone and L4 vertebra, and demyelinating sensorimotor neuropathy affecting all four limbs. The final diagnosis in this case was POEMS syndrome associated with Castleman's disease.

Keywords: Dermatology; Giant lymph node hyperplasia; Hemangioma; POEMS syndrome; Pathology

Recebido em 23.09.2010.

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 14.10.2010.

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital Federal de Bonsucesso (HFB) e no Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF - UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Research Fellowship pela Ackerman Academy of Dermatopathology; médico; preceptor e chefe do Departamento de Dermatopatologia do Serviço de Dermatologia do Hospital Federal de Bonsucesso; médico associado do Laboratório ID - Investigação em Dermatologia S/C Ltda. (ID) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Especialista em clínica médica pelo Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF - UFRJ); mestranda da pós-graduação em Clínica Médica/Dermatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF - UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Mestre e doutor em Ciências pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); especialista em Clínica Médica e Terapia Intensiva do Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF - UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁴ Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); residente do terceiro ano do Serviço de Dermatologia do Hospital Federal de Bonsucesso (HFB) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁵ Médico e preceptor do Serviço de Dermatologia do Hospital Federal de Bonsucesso (HFB) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

INTRODUÇÃO

A síndrome POEMS é a manifestação clínica paraneoplásica de uma discrasia plasmocitária monoclonal e engloba em seu acrônimo **p**olineuropatia, **o**rganomegalia, **e**ndocrinopatia, **g**amopatia monoclonal e alterações cutâneas (*skin changes*). Acomete adultos com média de idade de 50 anos, de ambos os sexos. O maior número de casos descritos refere-se à população japonesa. Ocorrem diversas alterações cutâneas, sendo as mais comuns hiperpigmentação e hipertricose. Hemangiomas cutâneos aparecem em cerca de 1/3 dos casos e podem ser dos tipos nevo rubi, hemangioma capilar lobular ou hemangioma glomeruloide (HG). Apesar de presentes em apenas 3% dos casos, os HGs são fortemente associados à síndrome POEMS e, quando presentes, contribuem para o diagnóstico precoce. Neste artigo, apresentam-se dois casos de síndrome POEMS, sendo que, no primeiro, chegou-se ao diagnóstico a partir do achado histopatológico de HG, enquanto que, no segundo, a presença dessa proliferação contribuiu para o estabelecimento da síndrome.

RELATO DOS CASOS

Caso 1

Paciente feminina, 63 anos, referida à clínica médica do Hospital Federal de Bonsucesso (MS) para investigação diagnóstica de ascite, hepatoesplenomegalia e dificuldade de deambulação, com dois anos de evolução. Durante a internação, observou-se presença de pápulas eritematovinosas no tórax, de aspecto angiomaso, assintomáticas, de aproximadamente 1cm, com quatro anos de evolução (precedendo em dois anos a queixa principal), que motivaram solicitação de parecer à dermatologia (Figuras 1 e 2). As hipó-



FIGURA 1: Duas pápulas eritematovinosas, de aspecto angiomaso, localizadas na mama direita e na região pré-esternal



FIGURA 2: Pápula eritematovinosa, de aspecto angiomaso, localizada na região escapular esquerda

teses diagnósticas foram de nevo rubi, angiomatose bacilar e sarcoma de Kaposi, tendo sido realizadas biópsias de duas dessas lesões. O exame histopatológico revelou proliferação vascular na derme superficial e profunda, composta por capilares enovelados no interior de grandes espaços vasculares forrados por uma única camada de células endoteliais, com arranjos reminiscentes de glomérulos renais (Figuras 3 e 4). O diagnóstico de HG foi estabelecido, seguido de nota com recomendação de investigação para síndrome POEMS. Na reavaliação da paciente, constataram-se polineuropatia sensitivo-motora com padrão axonal na eletroneuromiografia, lesão osteoesclerótica em L4 decorrente de um plasmocitoma kappa-positivo, ausência de pico monoclonal na eletroforese de pro-

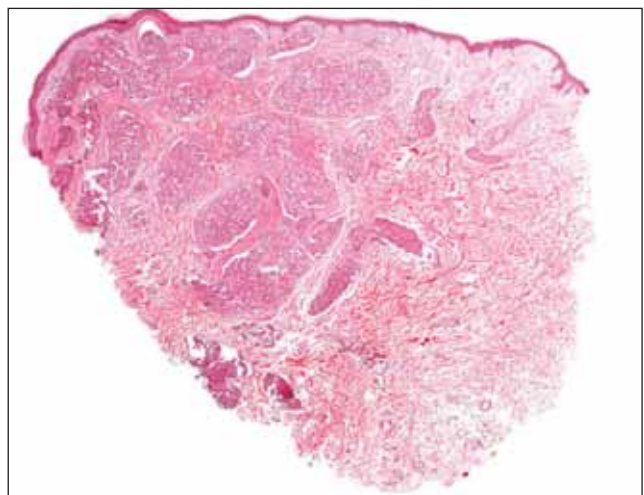


FIGURA 3: Proliferação vascular ocupando a derme superficial e profunda, sendo constituída por grandes enovelados capilares localizados dentro de espaços vasculares dilatados (HE, aumento original de 20x)

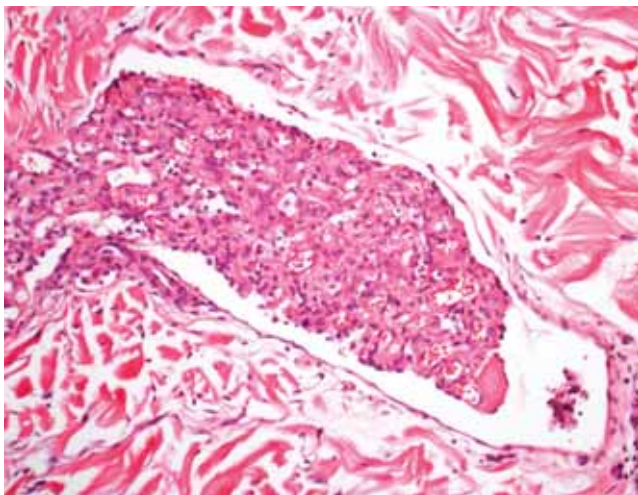


FIGURA 4: Enovelado capilar contido em um espaço vascular dilatado, forrado externamente por uma única fileira de células endoteliais, remissivo de um glomerulo renal (HE, aumento original de 200x)

teínas séricas, *Diabetes mellitus*, história progressiva de carcinoma papilífero de tireoide tratado com tireoidectomia total e hepatoesplenomegalia. Esses achados compõem o diagnóstico da síndrome POEMS. A paciente foi referida ao Inca para tratamento da neoplasia plasmocitária.

Caso 2

Paciente feminina, 39 anos, admitida no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (UFRJ) referindo dispneia progressiva iniciada poucos dias antes da admissão. Dois anos antes, surgiu edema de membros inferiores que, no momento, se estendiam até os joelhos, associados a lesões cutâneas, aumento da circunferência abdominal e edema periorbitário matinal.

Ao exame, apresentava seis lesões papulosas, eritematovinosas, angiomasas, de 0,5cm de diâmetro cada, na região cervical posterior, no tronco, no abdome e no antebraço direito. Notavam-se linfonodos palpáveis de 0,5-2,0cm na região axilar esquerda, nas cadeias cervicais anteriores e na região submandibular direita, todos de consistência elástica, móveis, indolores. Havia ascite e hepatoesplenomegalia. O exame neurológico evidenciou hiporreflexia profunda generalizada, com tônus e força muscular preservados, hipoestesia superficial distal em botas e apalestesia distal nos quatro membros.

A eletroforese de proteínas séricas mostrou componente monoclonal de IgG-lambda e as dosagens séricas de imunoglobulinas estavam dentro da normalidade. A eletroneuromiografia confirmou lesão desmielinizante de fibras sensitivas e motoras, difusa e simétrica, acometendo os quatro membros, com lesão axonal associada nos membros inferiores. Nas

radiografias foram encontradas duas lesões blásticas, uma no íliaco direito, junto ao teto do acetábulo, e outra no corpo de L4 (Figura 5). As tomografias de tórax e abdome demonstraram linfonodomegalias paratraqueal, pré-carinal e subcarinal, pequeno derrame pleural bilateral, derrame pericárdico, discreta ascite, esplenomegalia e pequenos linfonodos retroperitoneais.

A biópsia de linfonodo da cadeia axilar esquerda mostrou um padrão folicular de proliferação, com espessamento da zona do manto e formação de anéis linfocitários concêntricos em torno dos centros germinativos, que estavam hialinizados, atróficos e centralizados por um vaso sanguíneo (lesão em “pirulito”). Havia proliferação vascular ao lado de histiocitose sinusal no parênquima interfolicular e ausência de plasmócitos. O diagnóstico foi compatível com doença de Castleman (hiperplasia angiofolicular) do tipo hialino vascular. O aspirado da medula óssea não mostrou infiltração.

Realizou-se, também, biópsia da lesão cutânea, observando-se proliferação de vasos capilares enovelados na derme, contidos em espaços vasculares dilatados grandes, com numerosos glóbulos eosinofílicos de permeio, caracterizando um HG (Figuras 6 e 7). Todos esses achados se somaram para o diagnóstico de síndrome POEMS, associada, neste caso, à doença de Castleman. A paciente foi encaminhada para hematologia para tratamento.

DISCUSSÃO

Hemangiomas na síndrome POEMS

Atualmente, tem-se dado grande destaque à associação da síndrome POEMS com a presença de múltiplos angiomas cutâneos. Estes são encontrados



FIGURA 5: Radiografia em AP do osso do quadril mostrando lesão blástica no íliaco direito junto ao teto do acetábulo

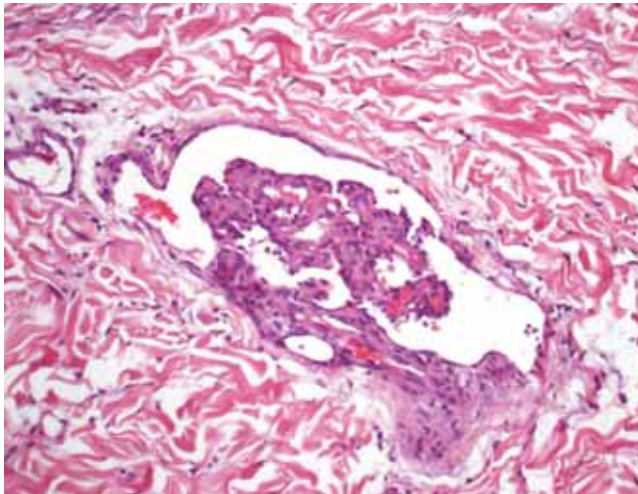


FIGURA 6: Agregado de vasos capilares contido em espaço vascular dilatado, com aspecto reminescente de um glomérulo renal (HE, aumento original de 200x)

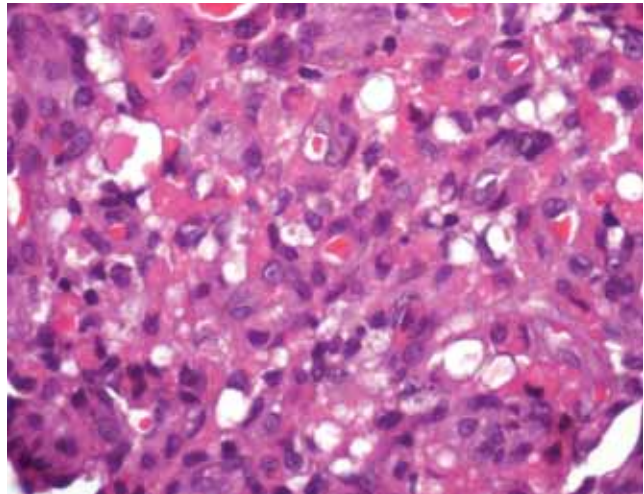


FIGURA 7: Detalhe da proliferação vascular, evidenciando glóbulos eosinofílicos em meio às células endoteliais (HE, aumento original de 400x)

no tronco e na porção proximal dos membros, têm tonalidade eritematosa, violácea ou acastanhada e medem de milímetros até poucos centímetros.¹ Sua incidência estimada é de 24-48% dos indivíduos com síndrome POEMS, podendo ser dos tipos nevo rubi, hemangioma capilar lobular ou, menos frequentemente, HG. O HG é uma neoplasia vascular benigna com um aspecto histopatológico bastante característico, no qual um enovelado capilar ocupa um grande espaço vascular dilatado na derme, forrado externamente por uma única fileira de células endoteliais, com um aspecto semelhante ao de um glomérulo renal. Glóbulos eosinofílicos PAS-positivos podem ser encontrados em meio às células endoteliais e depósitos de cadeias leves nos enovelados capilares já foram identificados por estudo imuno-histoquímico, em alguns casos. Embora presente em apenas 3% dos casos, o HG é considerado um importante marcador cutâneo da síndrome POEMS. Em pesquisa bibliográfica, encontraram-se 25 casos previamente publicados, dos quais 16 estavam associados à síndrome, sendo que em cinco havia concomitância de doença de Castleman.²⁻⁹ Em um caso, havia o diagnóstico de doença de Castleman sem que os critérios mínimos para POEMS tivessem sido preenchidos, mas o paciente permanecia em acompanhamento.⁴ Por vezes, os HGs podem preceder os demais sinais e sintomas da síndrome, permitindo o diagnóstico precoce, ou representar o elo entre uma constelação de achados clínicos que, a princípio, podem parecer não relacionados uns aos outros. Questiona-se se, nos casos em que o HG foi relatado isoladamente, o diagnóstico de POEMS não possa se tornar evidente após anos de acompanhamento.⁶

Manifestações clínicas da síndrome POEMS

A primeira referência à síndrome POEMS na literatura data de 1938, quando foi relatado o caso de um paciente com sintomas de neuropatia sensitivo-motora, hiperpigmentação, hiperproteinorria e plasmocitoma solitário. Em 1956, Crow descreveu dois pacientes com plasmocitoma osteoesclerótico, neuropatia periférica, hiperproteinorria e hiperpigmentação, caracterizando um quadro clínico que posteriormente foi designado síndrome de Crow-Fukase. Foi em 1980 que Bardwick cunhou a sigla POEMS, chamando a atenção para as principais alterações da síndrome. Como não há marcadores laboratoriais, o diagnóstico se baseia na presença de critérios maiores e menores, conforme a tabela 1.

Todos os pacientes com síndrome POEMS apresentam neuropatia periférica, sendo este um critério obrigatório para o diagnóstico da doença. A neuropatia caracteriza-se por ser do tipo sensitivo-motor de fibras grossas com padrão desmielinizante, manifestando-se, inicialmente, por uma alteração sensorial simétrica distal, com parestesias e sensação de agulhadas e de frio, seguida de perda da força muscular distal e simétrica.¹ A eletroneuromiografia demonstra padrão tanto de doença desmielinizante quanto de degeneração axonal.

A organomegalia está presente em 50% ou mais dos pacientes, podendo se manifestar como aumento do fígado, do baço ou dos linfonodos (padrão reacional ou associado à doença de Castleman).^{1,10,11}

Dispenzieri demonstrou que 66 de 99 pacientes (67%) apresentavam alguma alteração endócrina,¹ achado que também foi observado por outros autores, sendo as manifestações mais frequentes o *Diabetes*

mellitus e o hipotireoidismo.^{10,11} Outras manifestações endócrinas relatadas foram alterações do eixo gonadal, alteração do eixo adrenal, hiperprolactinemia, ginecomastia ou galactorreia e hiperparatireoidismo.

A presença de gamopatia monoclonal é outro critério obrigatório para o diagnóstico da síndrome POEMS. Os pacientes comumente apresentam elevação dos níveis séricos do componente M (pico monoclonal), que estava presente em 75% e 85% dos indivíduos nos estudos de Nakanishi e Dispenzieri, respectivamente.^{1,11} A presença da gamopatia também pode ser demonstrada pela eletroforese de urina, pela imunofixação ou por imunoistoquímica dos materiais obtidos por biópsias das lesões osteoescleróticas. No estudo de Dispenzieri, todos os 97 indivíduos analisados possuíam cadeia leve do tipo lambda (Λ), sendo que 44 eram do tipo IgA, 40 eram do tipo IgG e 1, do tipo IgM.¹ Em 12 pacientes, não foi detectada a presença de cadeia leve sérica nem urinária, e o diagnóstico da doença foi obtido a partir de biópsia da lesão óssea. A discrasia plasmocitária também pode, embora mais raramente, ser do tipo kappa, como no caso 1.¹² A lesão óssea está presente na maioria dos indivíduos com a síndrome POEMS, podendo ser única ou múltipla e, normalmente, indolor (ao contrário da lesão óssea do mieloma múltiplo). Usualmente, é do tipo esclerótico, porém pode ser mista (lítica com margem esclerótica) e, em raros casos, apenas lítica. Os locais mais comumente afetados são coluna vertebral, ossos pélvicos e costelas, poupando ossos do crânio e extremidades. A biópsia de medula óssea, geralmente, é inespecífica, com achados sugestivos de hiperplasia medular reativa.¹

As alterações cutâneas da síndrome POEMS estão bem definidas na literatura, sendo conhecidas várias alterações além dos angiomas. As mais comuns são hiperpigmentação cutânea difusa, acrocianose e pletora. Outras manifestações incluem espessamento da pele (tipo esclerodermiforme), hipertricose, vasculite necrotizante, hiperidrose e leuconíquia, além de calcifilaxia e alopecia cicatricial. A hiperpigmentação se deve ao aumento da produção de melanina com número habitual de melanócitos, sendo semelhante à da doença de Addison.¹³ Ela pode ser difusa (mais comum) ou localizada e ocorre, principalmente, nas superfícies extensoras, no dorso, no pescoço e nas axilas. Costuma regredir como resposta ao tratamento da doença. A hiperidrose, em geral, é localizada, enquanto a hipertricose é difusa, podendo representar uma manifestação primária da doença ou ser secundária a alguma alteração endócrina. Também já foi notada a relação da síndrome POEMS com o espessamento cutâneo do tipo esclerodermiforme das mãos e dos pés, associado a outros sintomas, como o fenômeno de Raynaud e à síndrome seca.¹⁴ A leuconí-

quia é uma manifestação bastante rara, ocorrendo simultaneamente ao baquetamento digital da hipertensão pulmonar. A alopecia cicatricial foi do tipo secundário, tendo aparecido em uma área adjacente a uma lesão osteoesclerótica no crânio. Em 1985, foi descrita a associação de calcifilaxia com mieloma osteoesclerótico e, em 2004, De Roma relatou o primeiro caso de paciente com síndrome POEMS (diagnosticado dois anos e meio antes), que desenvolveu calcifilaxia na ausência de insuficiência renal terminal ou hiperparatireoidismo.¹⁵

Fisiopatologia

A síndrome POEMS é intimamente relacionada a uma discrasia plasmocitária subjacente, embora a produção anômala de imunoglobulinas não contribua para a gênese dos achados clínicos. Estudos experimentais verificaram que a elevação crônica e mantida das citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α , IL-1b, IL-6 e o desequilíbrio com antagonismo anti-inflamatório, são responsáveis por muitas das manifestações dessa doença. O TNF- α está relacionado com neuropatia periférica desmielinizante, hepatoesplenomegalia, disfunções endócrinas, edema, perda ponderal, hipertrigliceridemia e diarreia. Os níveis elevados de IL-1b causam caquexia, anorexia, pigmentação cutânea por ativação do gene da pró-opiomelanocortina, intolerância à glicose, alterações comportamentais e psiquiátricas e aceleração da aterosclerose. A IL-6 se relaciona com proliferação plasmocitária e gamopatia monoclonal, trombocitose, doença de Castleman, hemangiomas e glomerulopatia microangiopática.¹⁶ Foi demonstrado que os níveis séricos de IL-6 em seis pacientes com síndrome POEMS ativa eram maiores do que nos pacientes com a doença estável e que os níveis de IL-6 aumentavam antes de cada exacerbação dos sintomas clínicos.¹⁷

Outros mediadores envolvidos na patogênese dessa síndrome são o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), as metaloproteinasas (MMPs) e o inibidor tecidual das MMPs (TIMP-1).^{18,19} Já foi demonstrado que o VEGF fica aumentado na síndrome POEMS, em comparação com controles normais ou portadores de mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e outras doenças neurológicas, e parece contribuir para o desenvolvimento de angiomas na síndrome.^{3,18}

As metaloproteinasas e o VEGF têm papel fundamental na angiogênese e neovascularização, agindo nas células endoteliais e nas células do músculo liso vascular. As plaquetas e os plasmócitos são as principais fontes de VEGF, um potente indutor do aumento da permeabilidade vascular. Um estudo mostrou redução dos níveis séricos do VEGF em sete de dez pacientes com síndrome POEMS após terapia convencional.²⁰

TABELA 1: Critérios diagnósticos para a síndrome POEMS

MAIORES	Polineuropatia Alteração plasmoproliferativa monoclonal
MENORES	Lesões ósseas escleróticas Doença de Castleman Organomegalia (hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia) Edema / derrame de serosas Endocrinopatia (adrenal, tireoidiana, hipofisária, gonadal, paratireoidiana, pancreática) Alterações de pele (hiperpigmentação, hipertricose, pletora, hemangiomas cutâneos, alteração esclerodermiforme) Papiledema
Outras associações conhecidas	Baqueteamento digital, perda ponderal, trombocitose, policitemia, hiperidrose
Associações possíveis	Hipertensão arterial pulmonar primária, doença pulmonar obstrutiva, trombozes, artralgias, cardiomiopatia, febre, diarreia, hipovitaminose B12

Diagnóstico: Presença obrigatória dos dois critérios maiores e de, pelo menos, um critério menor associado

Atualmente, é conhecido o papel do VEGF na indução da produção das MMPs pelas células endoteliais e do músculo liso vascular. O TIMP atua regulando a ação das MMPs sobre a matriz extracelular das células endoteliais e, portanto, o dano vascular provocado por elas. O desequilíbrio entre os dois parece levar ao surgimento de algumas doenças neurológicas, inclusive as neuropatias autoimunes. Foram encontrados níveis elevados dessas substâncias nos pacientes com síndrome POEMS, em comparação a controles sadios e portadores de outras doenças neurológicas, e descobriu-se que esses níveis diminuem bruscamente após o tratamento.¹⁹

A síndrome POEMS é frequentemente associada à doença de Castleman, um distúrbio linfoproliferativo atípico de causa indeterminada, de diagnóstico eminentemente histopatológico, caracterizado por uma hiperplasia angiofolicular dos linfonodos acompanhada ou não de alterações multissistêmicas. A grande semelhança no perfil de citocinas inflamatórias presentes na síndrome POEMS e na doença de

Castleman justifica a frequência de sua associação, assim como a superposição de suas sintomatologias.

CONCLUSÃO

A síndrome POEMS apresenta grande número de manifestações dermatológicas, das quais o HG é a mais específica. O dermatologista pode ser o primeiro especialista procurado por esses pacientes ou ser acionado por outras clínicas mediante pedidos de parecer. É de crucial importância, para o reconhecimento da síndrome, a integração dos diversos achados clínicos, que, em determinado momento, podem parecer não relacionados uns aos outros. O diagnóstico histopatológico de HG pode ser a peça que faltava nesse quebra-cabeça. Sugere-se que todo laudo histopatológico de HG seja acompanhado de uma nota recomendando pesquisa para síndrome POEMS e doença de Castleman. Mesmo que a investigação inicial seja negativa, a reavaliação desses pacientes ao longo do tempo é imperiosa, pois o HG pode preceder em vários anos os outros achados da síndrome. □

REFERÊNCIAS

1. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003;101:2496-506.
2. Chan JK, Fletcher CD, Hicklin GA, Rosai J. Glomeruloid hemangioma. A distinctive cutaneous lesion of multicentric Castleman's disease associated with POEMS syndrome. *Am J Surg Pathol*. 1990;14:1036-46.
3. Rongioletti F, Gambini C, Lerza R. Glomeruloid hemangioma. A cutaneous marker of POEMS syndrome. *Am J Dermatopathol*. 1994;16:175-8.
4. Yang SG, Cho KH, Bang YJ, Kim CW. A case of glomeruloid hemangioma associated with multicentric Castleman's disease. *Am J Dermatopathol*. 1998;20:266-70.
5. Phillips JA, Dixon JE, Richardson JB, Fabre VC, Callen JP. Glomeruloid hemangioma leading to a diagnosis of POEMS syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:149-52.
6. Chung WK, Lee DW, Yang JH, Lee MW, Choi JH, Moon KC. Glomeruloid hemangioma as a very early presenting sign of POEMS syndrome. *J Cutan Pathol*. 2009;36:1126-8.
7. Gonzalez-Guerra E, Haro MR, Farina MC, Martin L, Manzarbeitia L, Requena L. Glomeruloid haemangioma is not always associated with POEMS syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:800-3.
8. Biswas A, Byrne JP. Violaceous papules in a patient with neuropathy. Glomeruloid haemangioma associated with POEMS syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:e81-2.
9. Forman SB, Tyler WB, Ferringer TC, Elston DM. Glomeruloid hemangiomas without POEMS syndrome: series of three cases. *J Cutan Pathol*. 2007;34:956-7.
10. 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;97:543-53.
11. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, Nishitani H, Kuroiwa Y, Satoyoshi E, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology*. 1984;34:712-20.
12. Yuri T, Yamazaki F, Takasu K, Shikata N, Tsubura A. Glomeruloid hemangioma. *Pathol Int*. 2008;58:390-5.
13. Piette WW. Myeloma, paraproteinemias, and the skin. *Med Clin North Am*. 1986;70:155-76.
14. Eidner T, Oelzner P, Ebhardt H, Kosmehl H, Stein G, Hein G. Clinical manifestation of POEMS syndrome with features of connective tissue disease. *Clin Rheumatol*. 2001;20:70-2.
15. Feddersen RM, Burgdorf W, Foucar K, Elias L, Smith SM. Plasma cell dyscrasia: a case of POEMS syndrome with a unique dermatologic presentation. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21:1061-8.
16. 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;87:1458-65.
17. Hitoshi S, Suzuki K, Sakuta M. Elevated serum interleukin-6 in POEMS syndrome reflects the activity of the disease. *Intern Med*. 1994;33:583-7.
18. Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, Osame M, Maruyama I. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet*. 1996;347:702.
19. Michizono K, Umehara F, Hashiguchi T, Arimura K, Matsuura E, Watanabe O, et al. Circulating levels of MMP-1, -2, -3, -9, and TIMP-1 are increased in POEMS syndrome. *Neurology*. 2001;56:807-10.
20. Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, Kitajima I, Arimura H, Hanatani M, et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Muscle Nerve*. 1998;21:1390-7.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Thiago Jeunon de Sousa Vargas
 Alm. João Cândido Brasil 72/102 - Tijuca
 20511-020 Rio de Janeiro - RJ
 E-mail: thiago.jeunon@gmail.com

Como citar este artigo/How to cite this article: Jeunon T, Sampaio ALB, Caminha RC, Reis CUC, Dib C. Hemangioma Glomerulóide e a Síndrome POEMS. Relato de dois casos e revisão da literatura. *An Bras Dermatol*. 2011;86(6):1167-73.