

Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca

Serviço Medicina 3 – Director de Serviço: Dr. Nuno Bragança



# POEMS e Castleman: Em relação com um caso clínico

---

GONÇALO ATALAIA

PATRÍCIA VASCONCELOS

DR. NUNO BRAGANÇA

# Caso Clínico

## Antecedentes pessoais

- FRCV: HTA, Dislipidemia e DM tipo 2 NIT
- Insuficiência cardíaca NYHA II
- Fibrilhação auricular permanente; Hipotireoidismo
- DRC por nefropatia diabética, seguida em CE Nefrologia
- Adenomegalias mediastínicas inespecíficas seguida em CE Pneumologia

## História da doença atual

- Astenia, anorexia e perda ponderal há 6 meses
- Cansaço fácil, dispneia de esforço, ortopneia
- Queda com traumatismo joelho direito duas semanas antes

## Exame objetivo

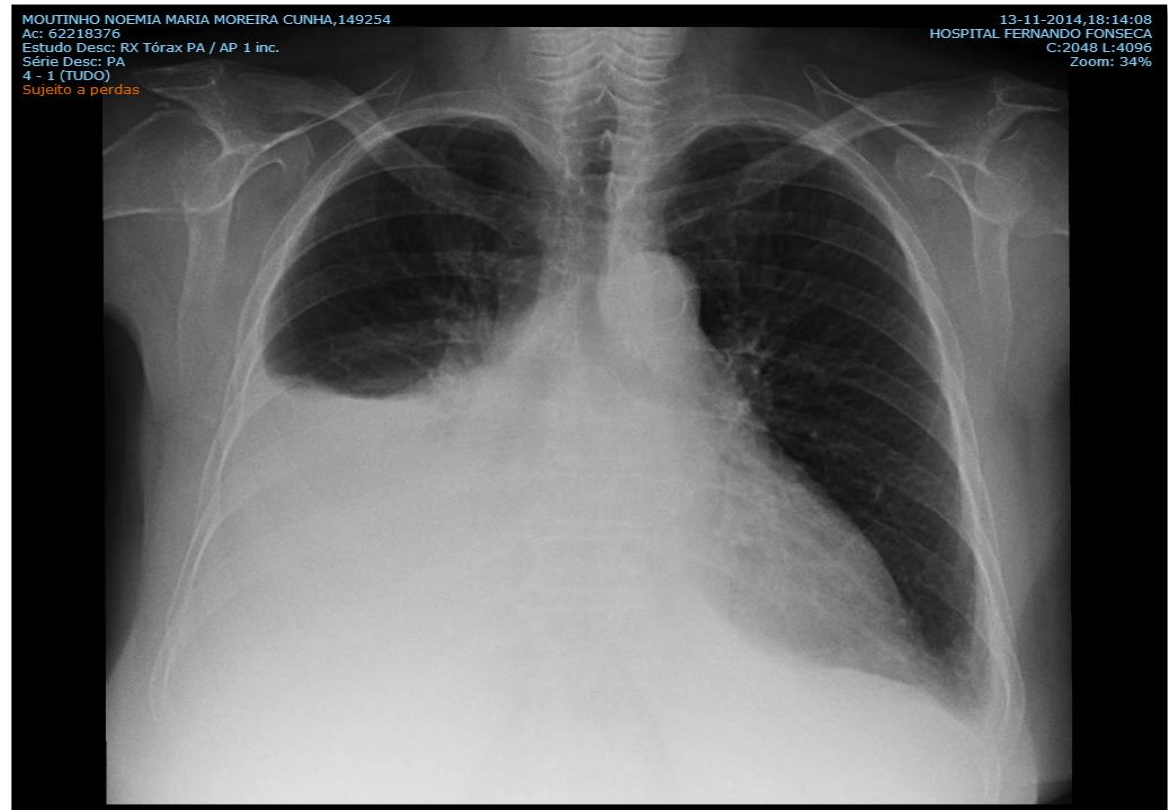
- Quadro de hipervolemia com clinica de derrame pleural direito, ascite e edemas generalizados. Anasarca.
- TA- 137/74mmHg, FC- 83bpm tons irregulares, Tº 37.8ºC
- Ferida incisa com sinais inflamatórios no joelho direito

72 anos, ♀,  
independente

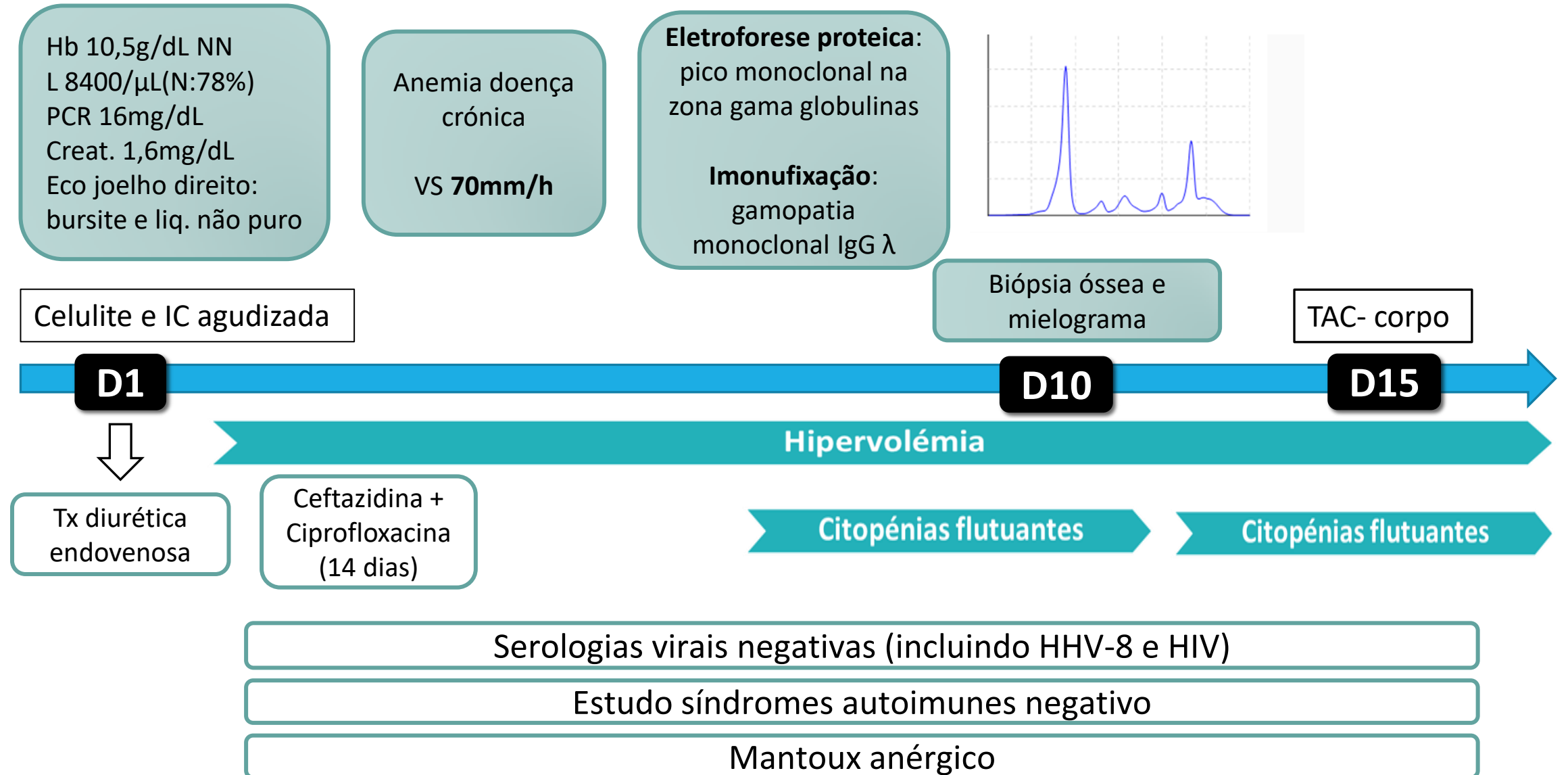
# Caso Clínico

---

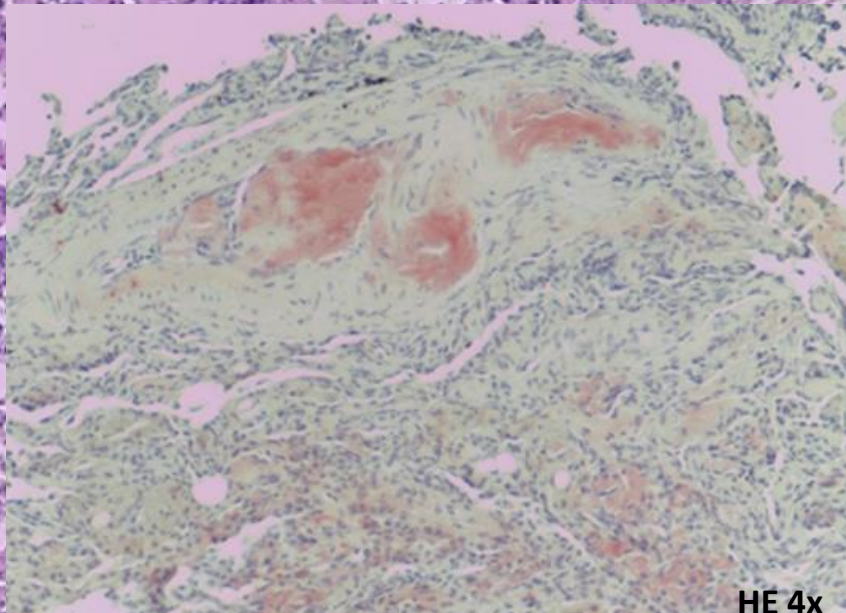
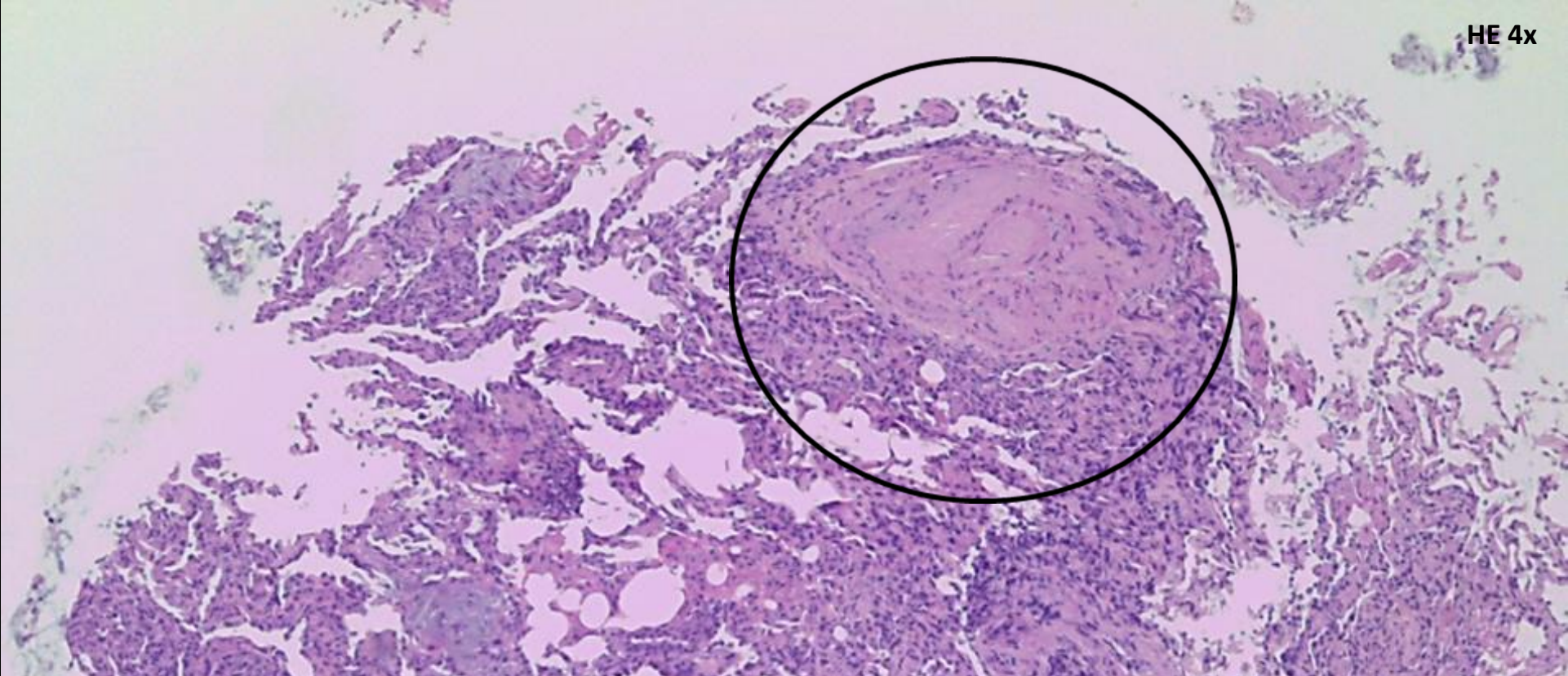
- Admitido diagnóstico IC descompensada por celulite joelho direito
- Anasarca importante e refratária a tx diurética – derrame pleural bilateral; ascite



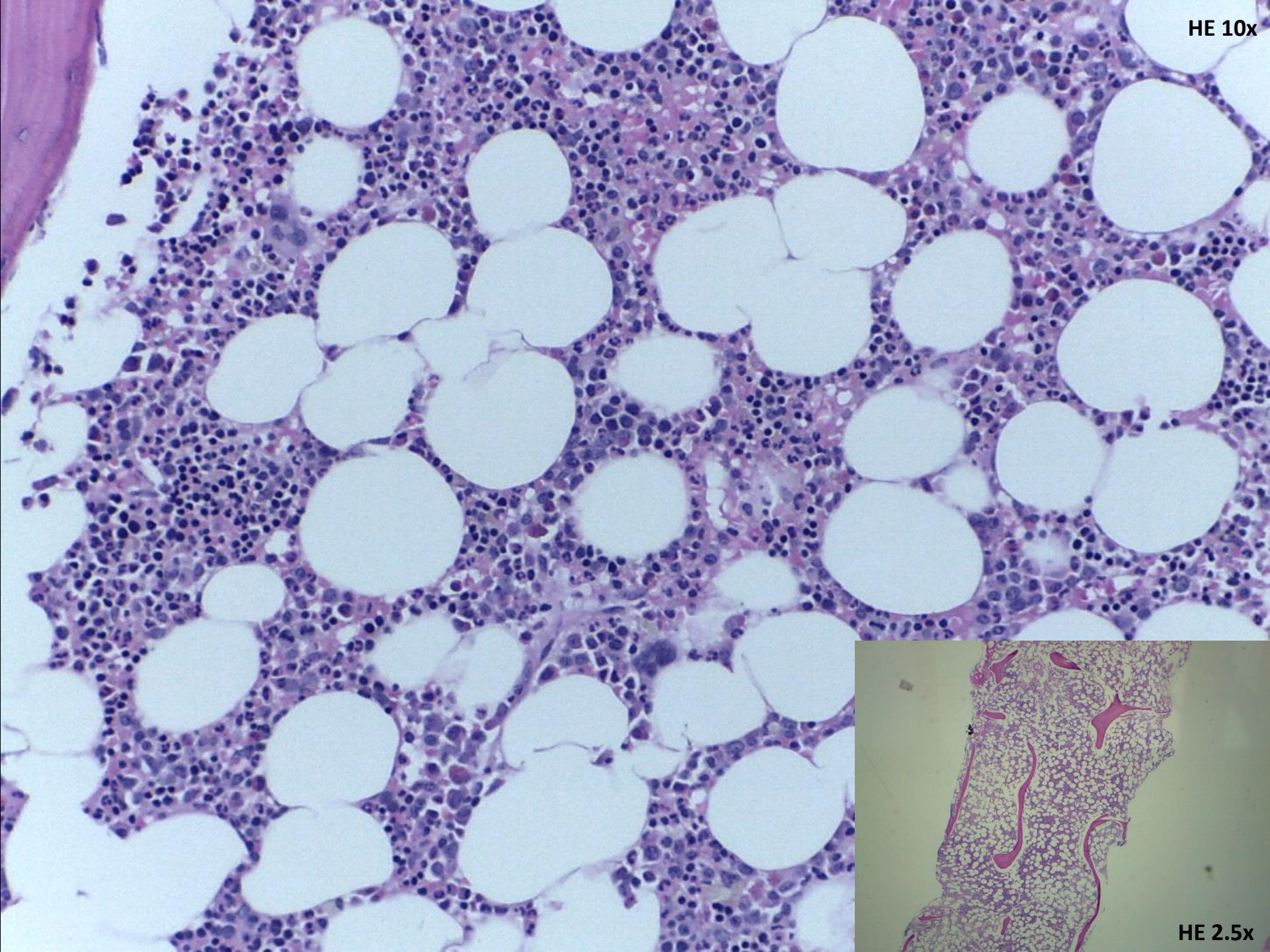
# Caso Clínico



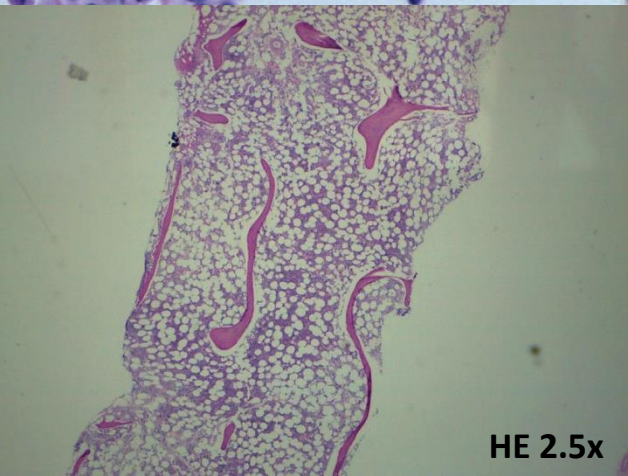
HE 4x



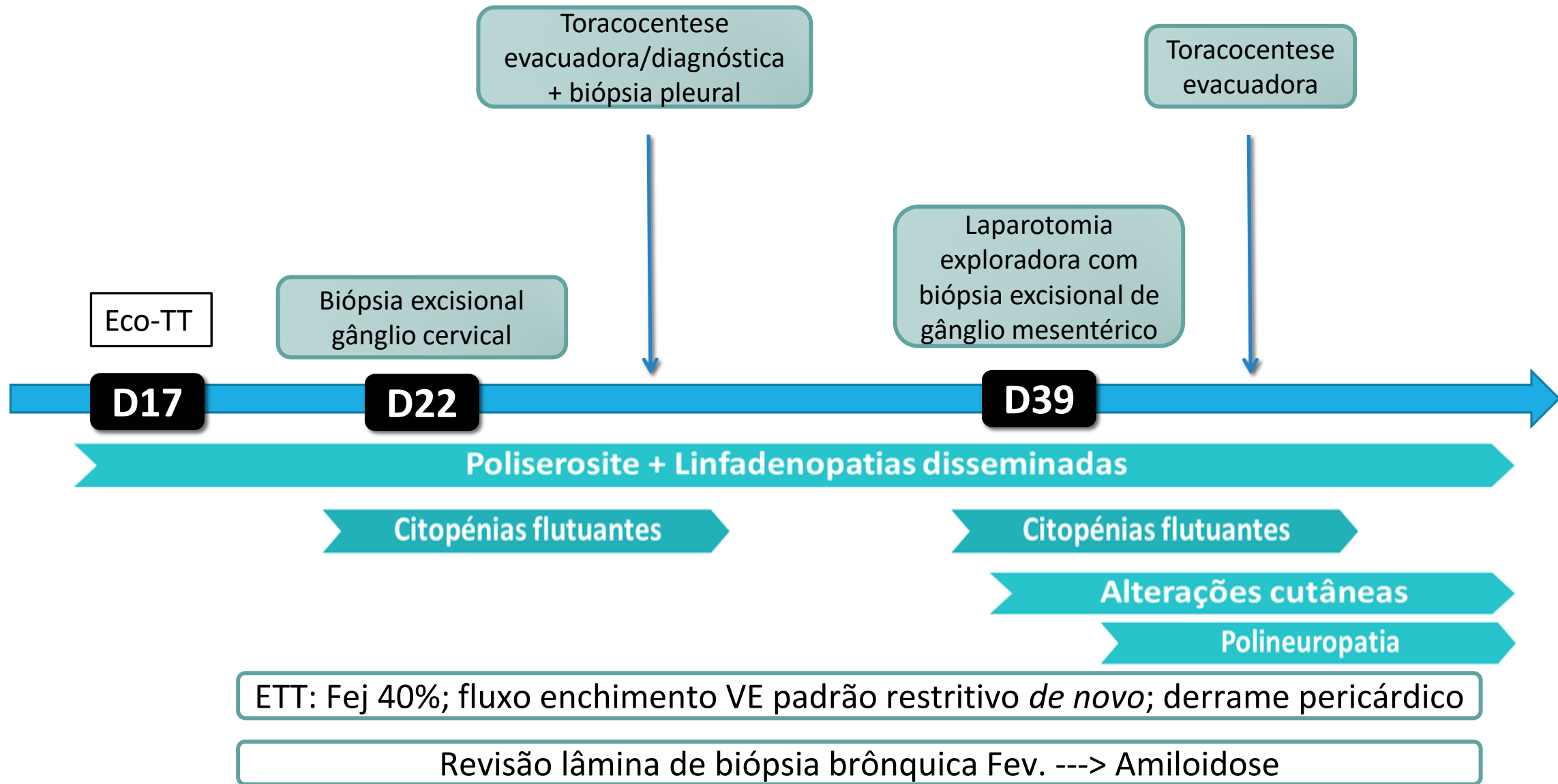
HE 4x

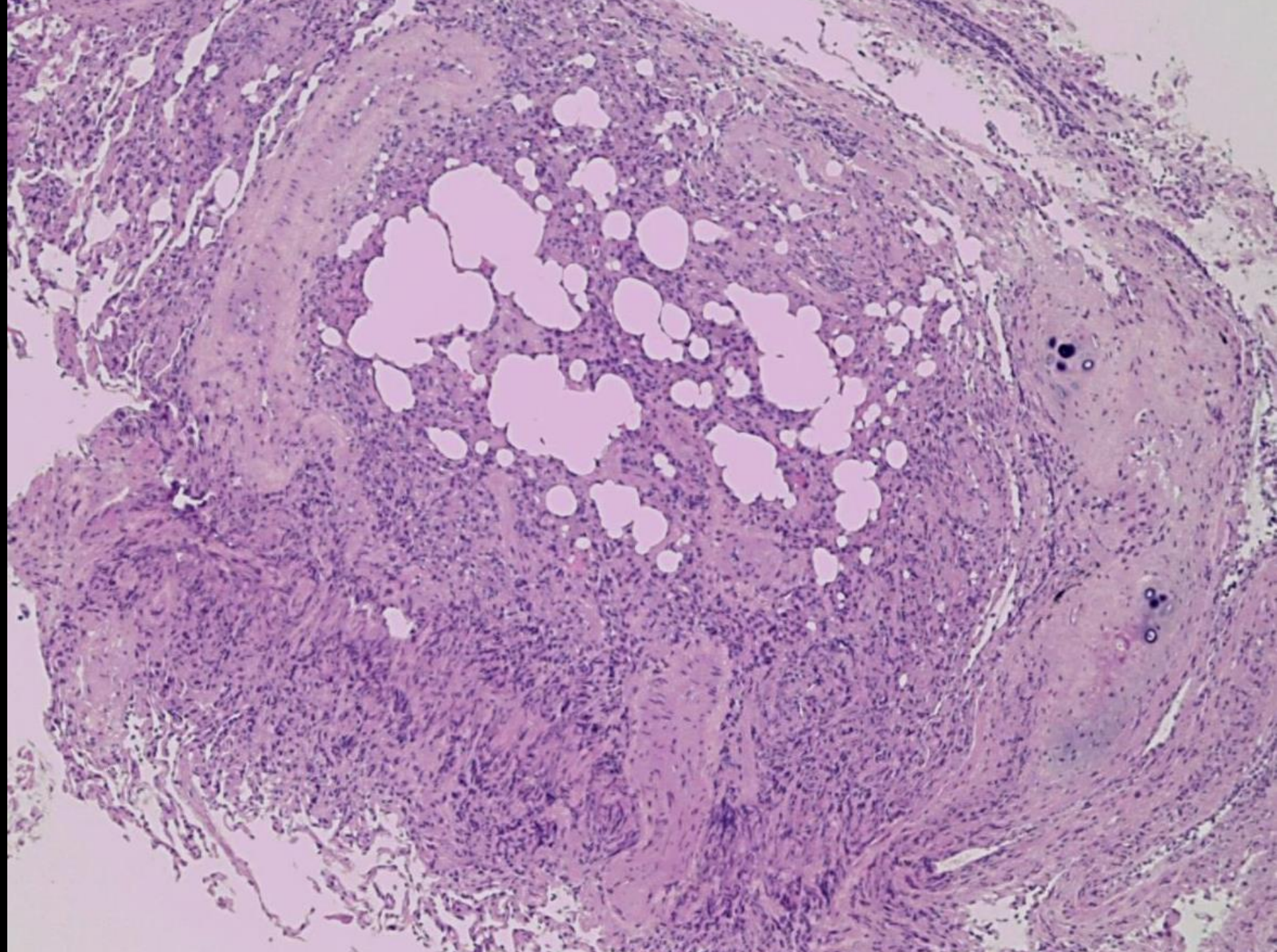


HE 10x

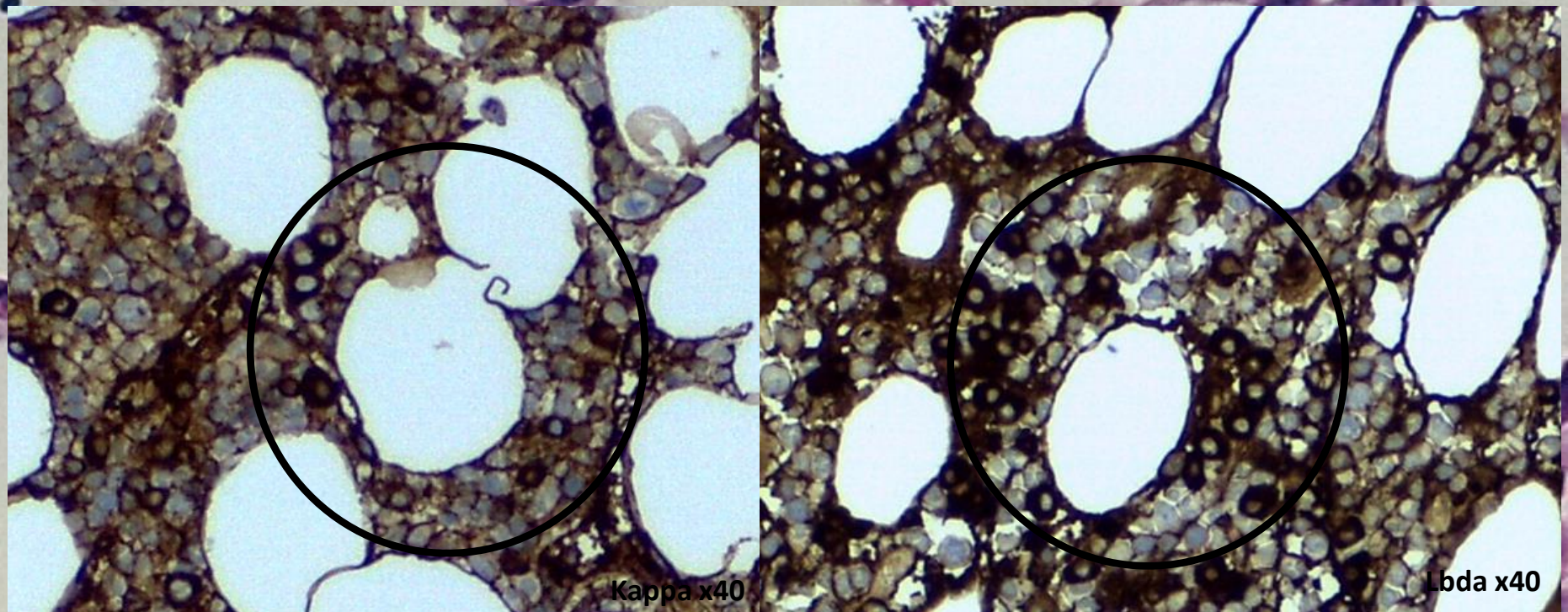


HE 2.5x





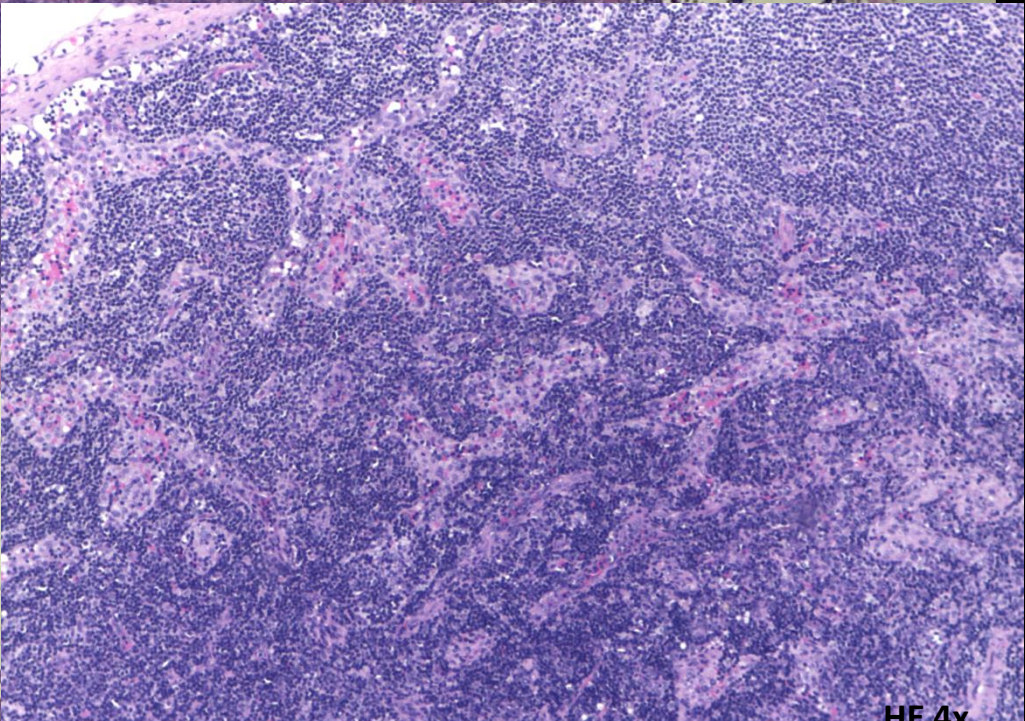
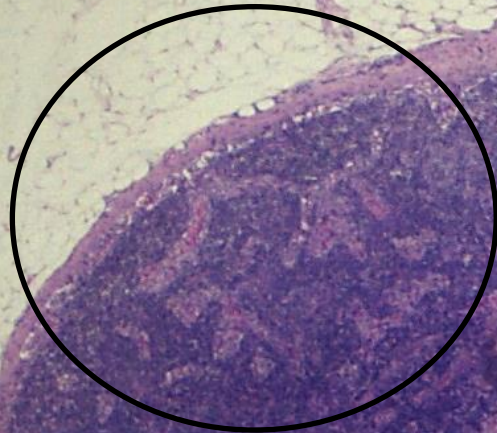
HE x40



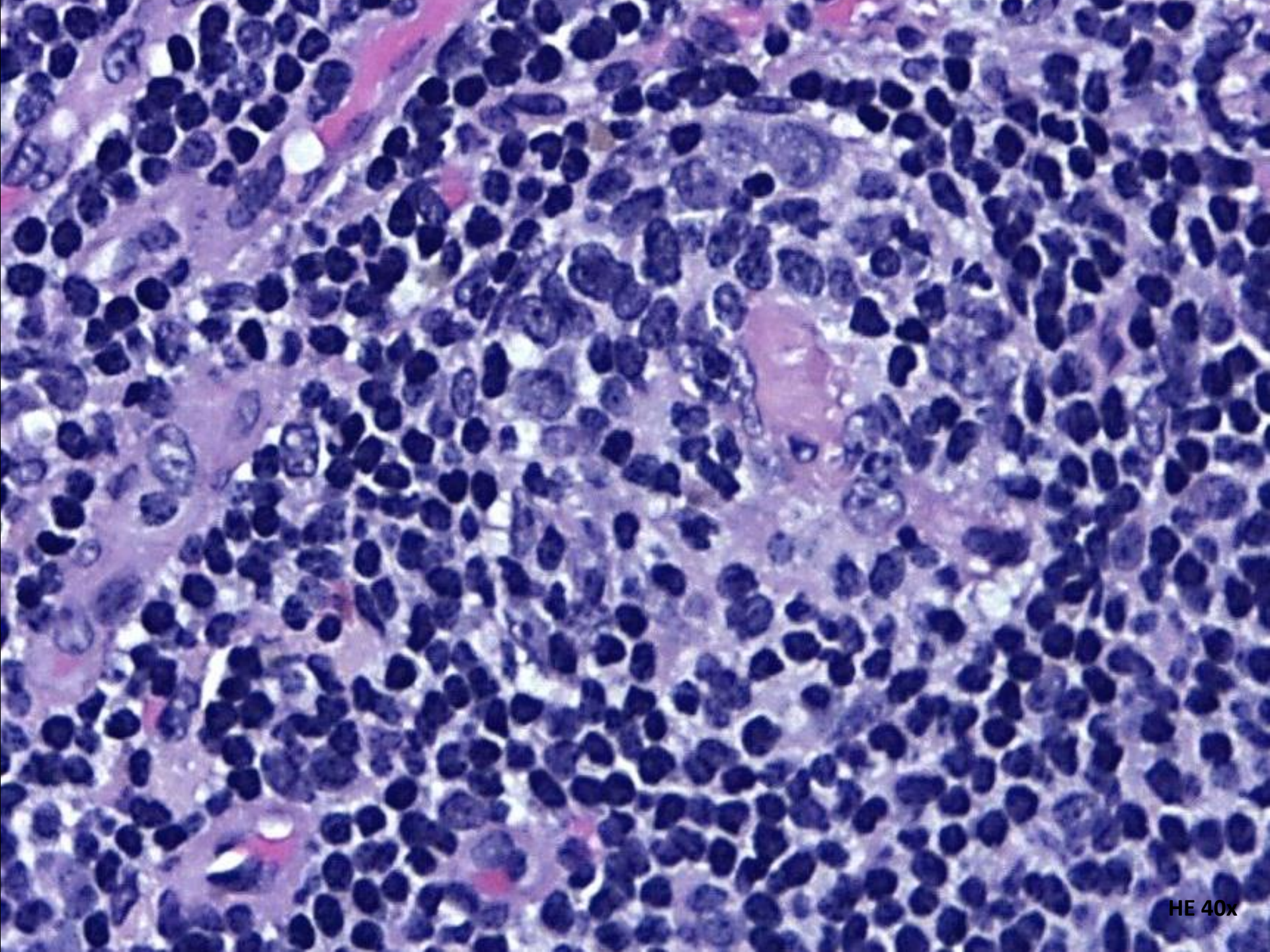
Kappa x40

Lbda x40

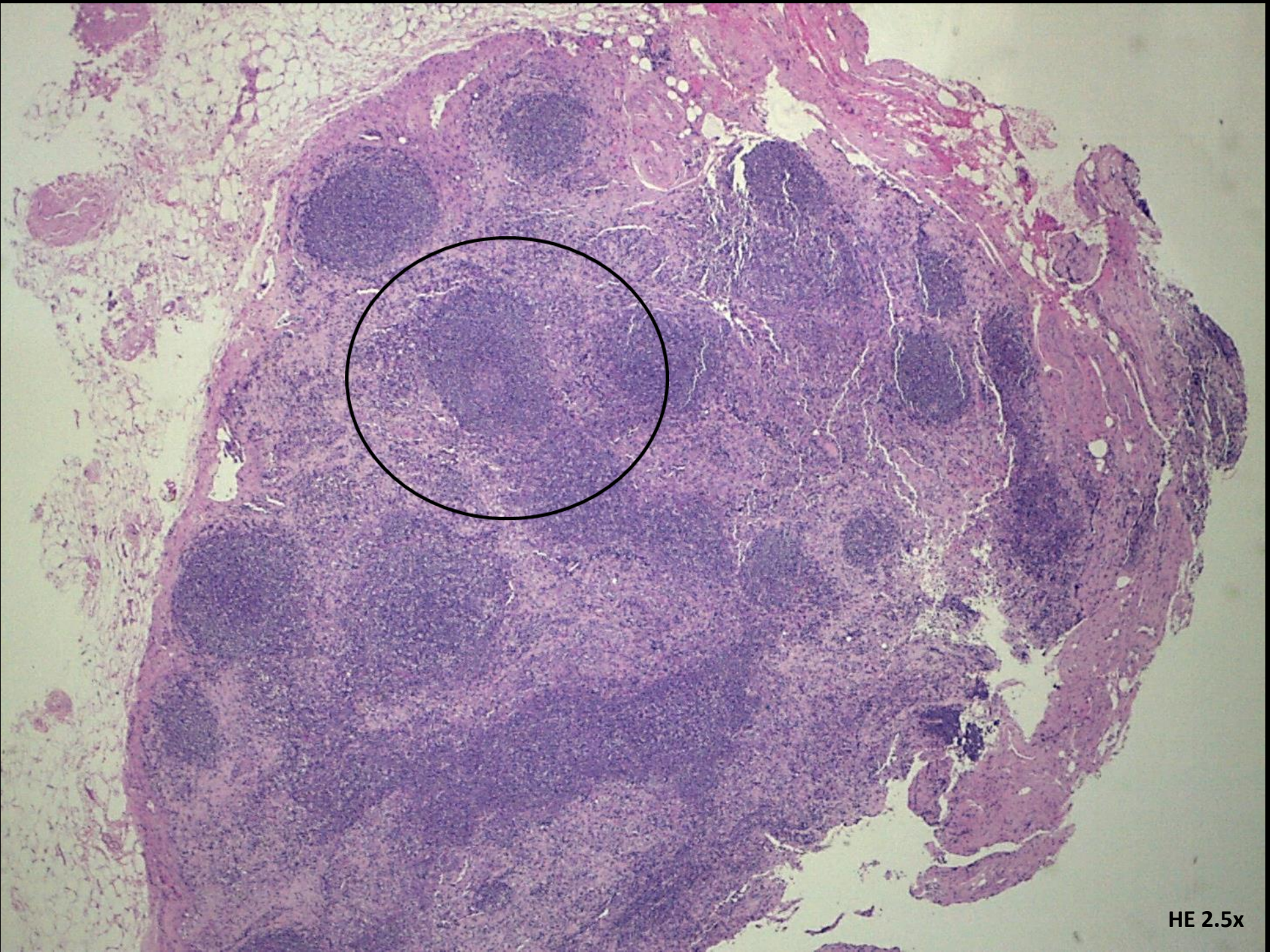
HE 2.5x



HE 4x

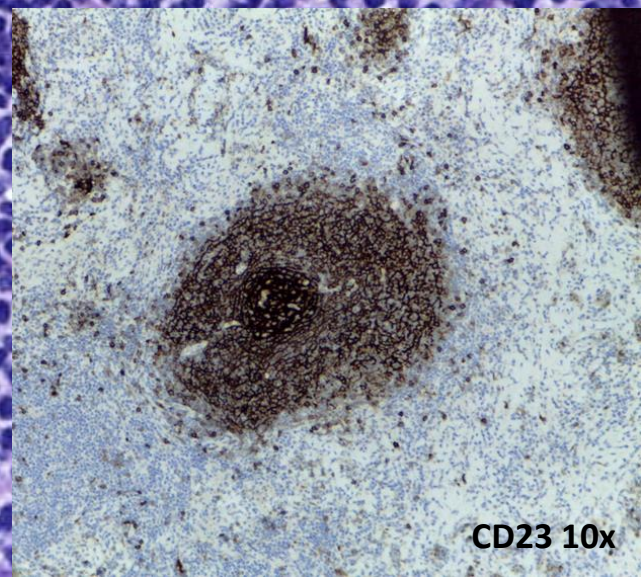
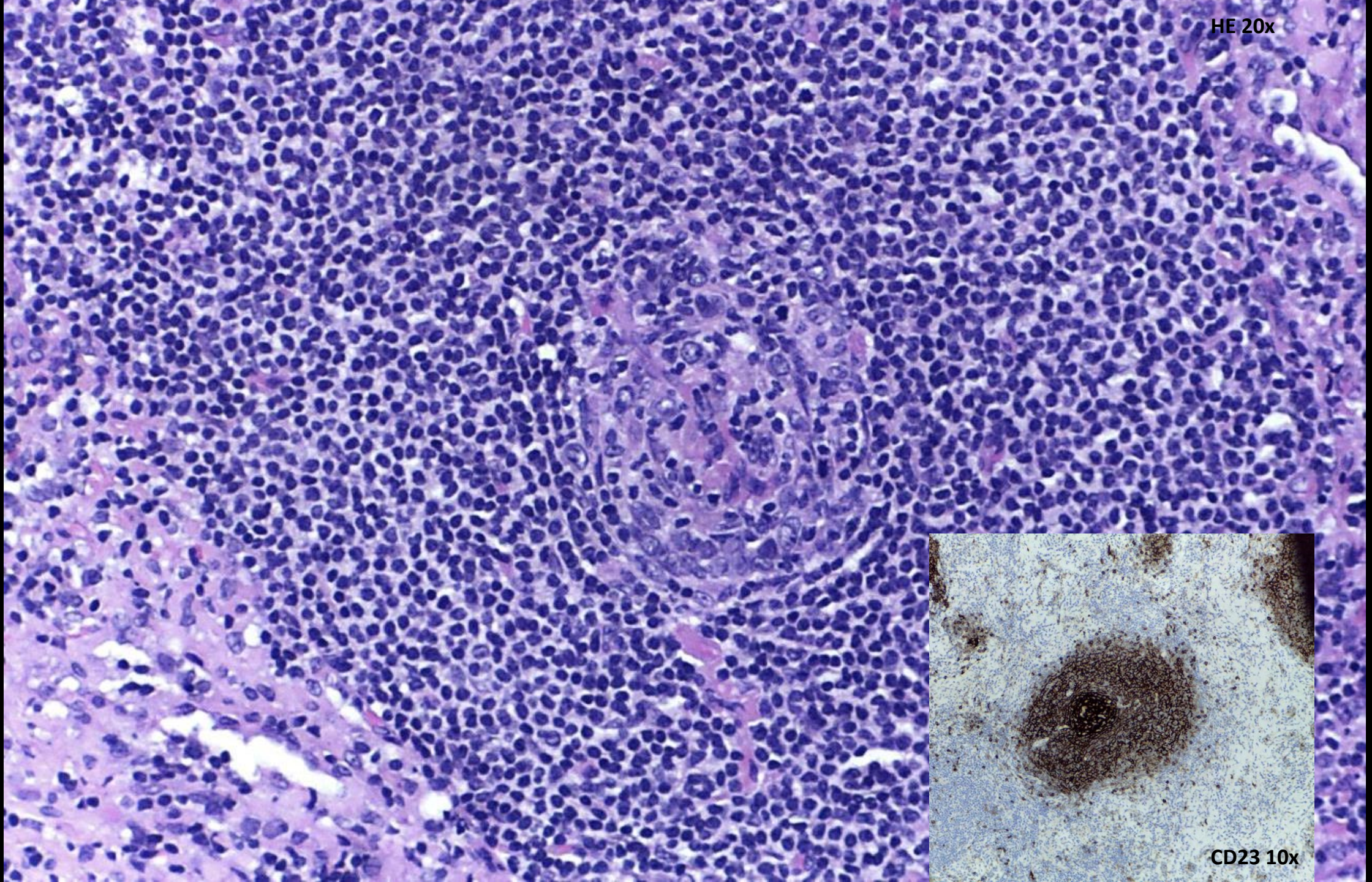


HE 40x



HE 2.5x

HE 20x



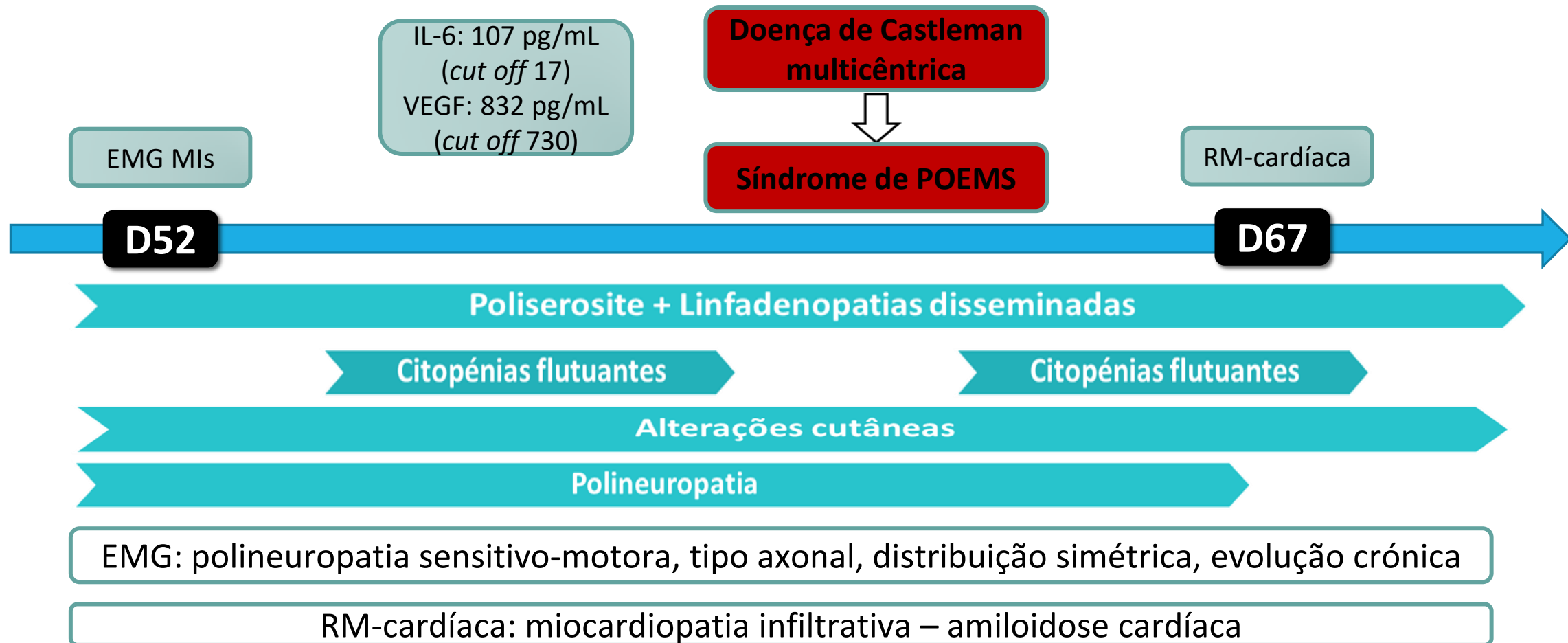
CD23 10x

# Caso Clínico

---



# Caso Clínico



# Caso Clínico

---

- Alta clínica ao 68º dia de internamento
- Diagnóstico: **Síndrome de POEMS** em associação com Castleman Multicêntrico e Amiloidose AL (cadeias leves) com envolvimento cardíaco
- Referenciada a Hospital Dia Oncologia a aguardar proposta terapêutica

Hospital Prof. Doutor **Fernando Fonseca, EPE**



SERVIÇO DE MEDICINA III

Director: Dr. Nuno Bragança

*Patrícia Vasconcelos*

*Gonçalo Atalaia*

# SÍNDROME DE POEMS: a propósito de um caso clínico

12 de Março de 2015

# DEFINIÇÃO

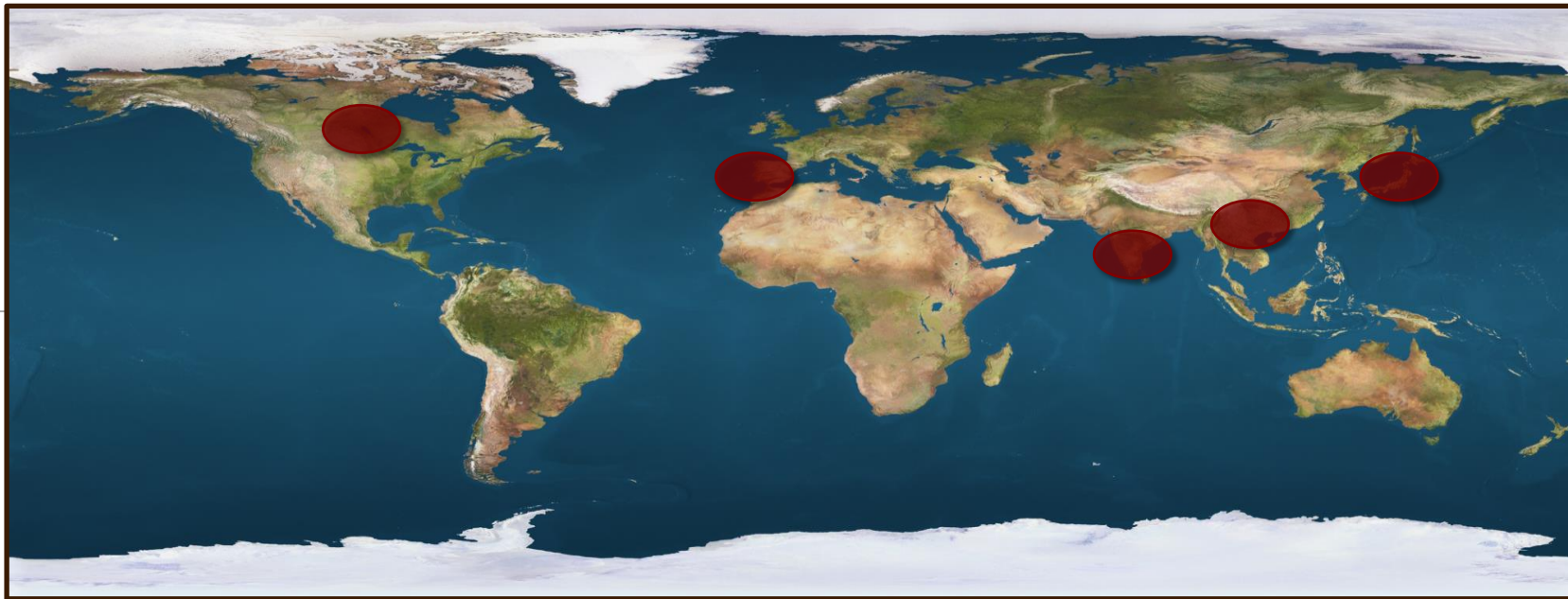
- Síndrome paraneoplásico raro e multissistémico associado a discrasias de plasmócitos.
- Mieloma Osteoesclerótico, Síndrome de Crow-Fukase e Síndrome de Takatsuki.
- O acrónimo - descrito por Bardwick, em 1980, para facilitar o reconhecimento das principais características da síndrome:

<b>P</b>	Polineuropatia
<b>O</b>	Organomegália
<b>E</b>	Endocrinopatia
<b>M</b>	Gamapatia Monoclonal
<b>S</b>	Alterações Cutâneas

**Para o diagnóstico da doença não é necessária a presença de todas as manifestações!!**

# EPIDEMIOLOGIA

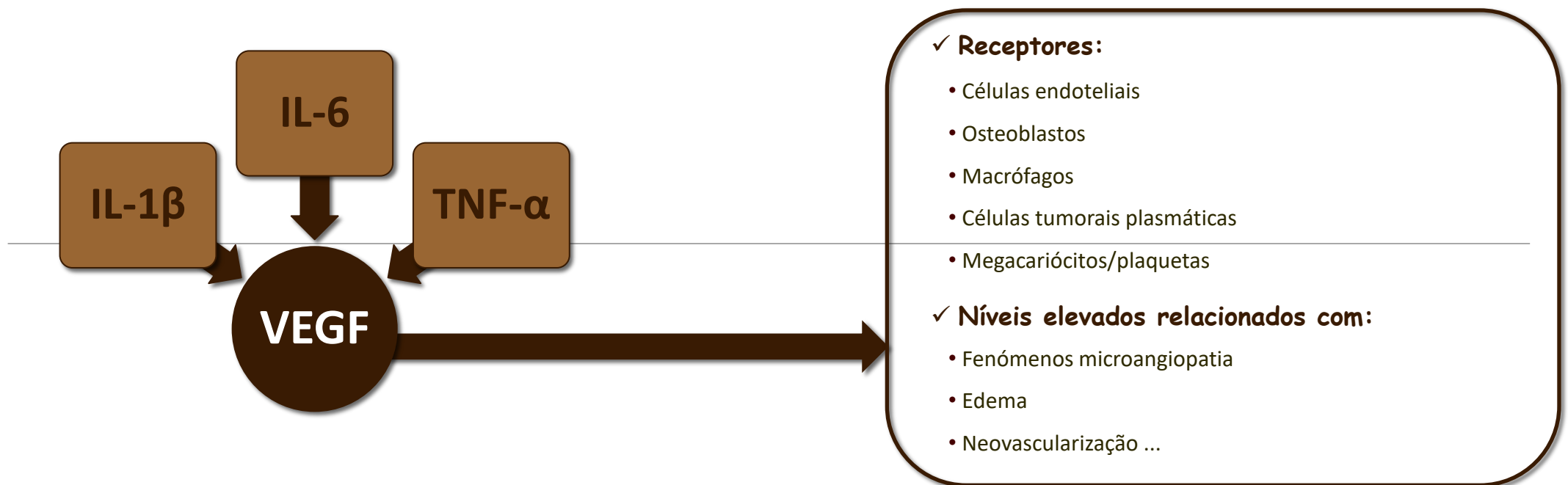
- Prevalência: 0,3/100000 (pesquisa nacional realizada no Japão em 2003)
- Idade média: 50-60 anos.
- População:



*Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83:476-479.*  
*Dispenzieri, Orphanet Enc., 2005*

# FISIOPATOGENÉSE

- Causa: **DESCONHECIDA**
- A **produção aumentada** de citocinas tais como: **IL-1 $\beta$** , **IL-6**, **TNF- $\alpha$**  e **VEGF** parece exercer um papel importante na patogénese da doença.



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.

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.

# DIAGNÓSTICO

- Não é necessária a presença de todas as manifestações relacionadas.
- Nenhuma prova laboratorial pode ser considerada como patognomónica isoladamente.

## CRITÉRIOS MAJOR

### OBRIGATÓRIOS

1. **Polineuropatia** (desmielinizante)
2. **Gamapatia monoclonal** (quase sempre  $\lambda$ )

3. Doença de Castleman
4. Lesões osteoescleróticas
5. Elevação VEGF

UM NECESSÁRIO

# DIAGNÓSTICO

## CRITÉRIOS MINOR

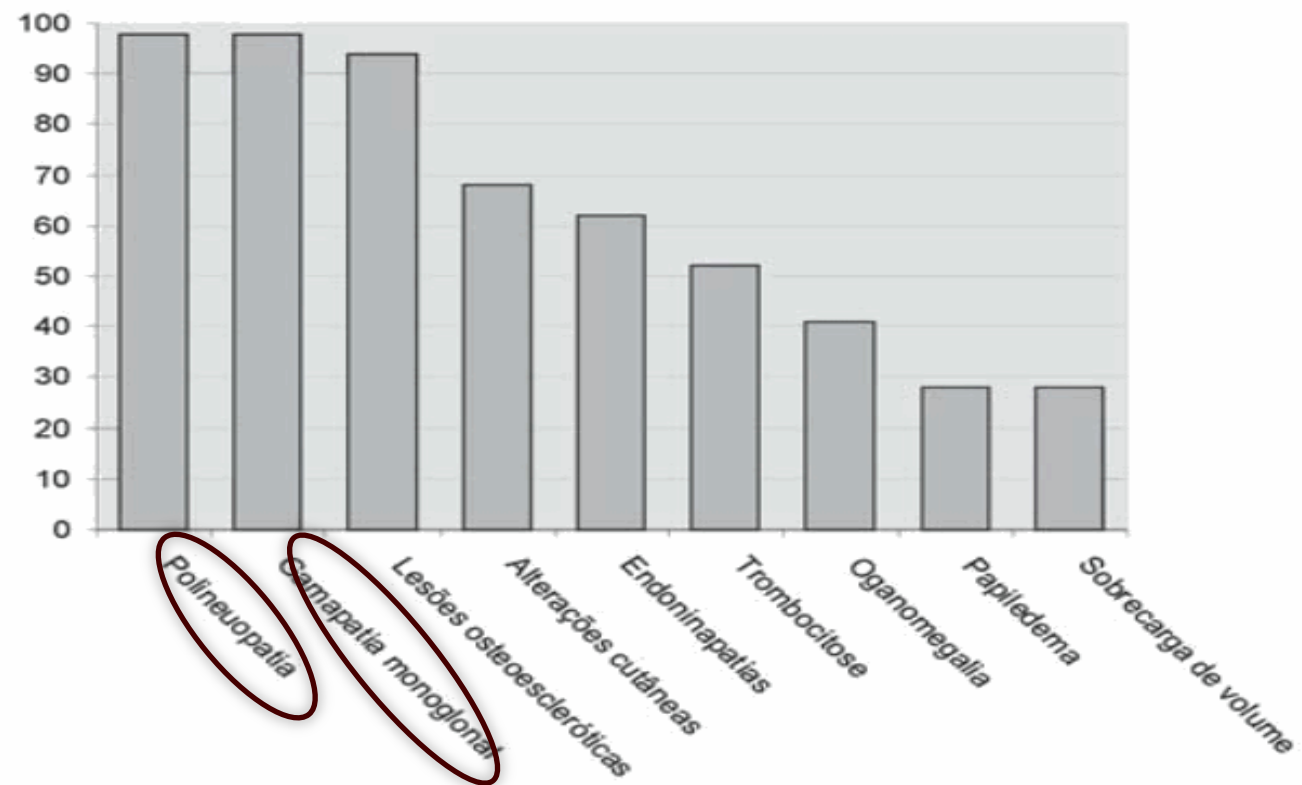
6. Organomegália (esplenomegália, hepatomegália, linfadenopatia)
7. Sobrecarga de volume extravascular (edema, derrame pleural ou ascite)
8. Endocrinopatia (hipogonadismo, hipotireoidismo, DM, hipoparatiroidismo)
9. Alterações cutâneas (hiperpigmentação, hipertricose, hemangiomas)
10. Papiledema
11. Trombocitose/Policitemia

## OUTROS SINAIS E SINTOMAS

- Hipocratismo digital
- Perda de peso
- Hipertensão pulmonar
- Fenómenos trombóticos
- Hiperidrose
- Baixos valores VitB12
- Doença pulmonar restritiva
- Diarreia

# DIAGNÓSTICO

- Características clínicas de 99 doentes da Clínica Mayo (1975-1998).



# DIAGNÓSTICO

- Revisão sistemática das 6 maiores séries publicadas sobre Síndrome de POEMS.

Characteristic	% Affected <sup>a</sup>
Polyneuropathy	100
Organomegaly	45-85
Hepatomegaly	24-78
Splenomegaly	22-70
Lymphadenopathy	26-74
Castleman disease	11-25

<u>Polyneuropathy</u>	<b>100</b>
Organomegaly	45-85
Hepatomegaly	24-78
Splenomegaly	22-70
Lymphadenopathy	26-74
Castleman disease	11-25
Endocrinopathy	67-84
Gonadal axis abnormality	55-89
Adrenal axis abnormality	16-33
Increased prolactin value	5-20
Gynecomastia or galactorrhea	12-18
Diabetes mellitus	3-36
Hypothyroidism	9-67
<u>Monoclonal plasma cell dyscrasia<sup>d</sup></u>	<b>100</b>
M protein on serum protein electrophoresis	24-54
Skin changes	68-89

16-33
5-20
12-18
3-36
9-67
100
24-54
68-89
46-93
19
9-35
26-74
5-43
29-64
29-87
24-89
7-54
3-43
1-64
27-97
54-88
12-19
5-49
>15
36
37
31

Pulmonary hypertension	36
Weight loss > 10 lb	37
Weight loss > 10 lb	
Fatigue	31

Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2014 Feb;89(2):214-23.

# DIAGNÓSTICO

POLINEUROPATIA

+

GAMAPATIA MONOCLONAL

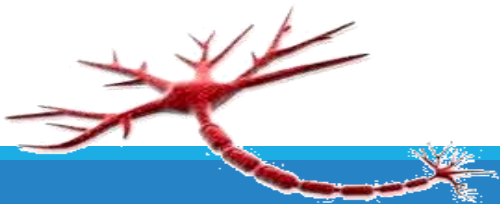
e

PELO MENOS 1 CRITÉRIO **MAJOR** E 1 CRITÉRIO **MINOR** NO EXAME FÍSICO, DIAGNÓSTICO POR IMAGEM OU AVALIAÇÃO LABORATORIAL

# CRITÉRIOS MAJOR

## ✓ POLINEUROPATIA

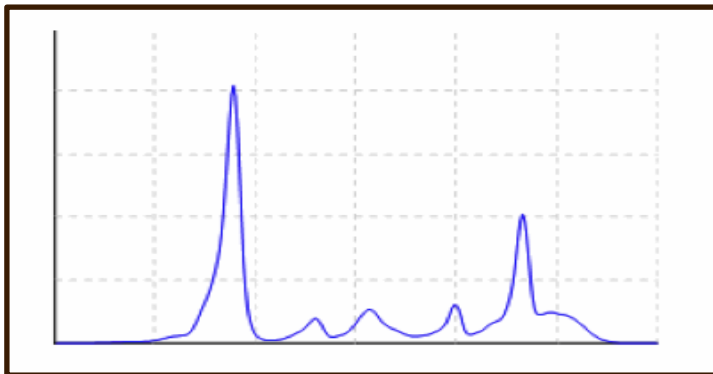
- Manifestação mais frequente.
- Padrão sensitivo-motor simétrico, de carácter progressivo e ascendente.
- Sintomas:
  - Início nos pés.
  - Parestesias, sensação de diminuição da temperatura
  - Sintomas motores de incoordenação e fraqueza muscular
- EMG: lentificação na condução neural, latência distal prolongada e atenuação do componente muscular do potencial de acção.
- Biópsia: desmielinização, edema endoneural.
- LCR: proteínas > 50 mg/dL (+50%); contagem total de células é normal.



# CRITÉRIOS MAJOR

## ✓ GAMAPATIA MONOCLONAL

- Indispensável para o diagnóstico.
- Proteína M < 2 mg/dL
- Cadeia pesada: IgG > IgA > IgM
- Cadeia leve: **Lambda > 95%**
- Biópsia óssea: padrão hipercelular do tipo “medula reactiva”. Apenas 15% dos casos apresentam plasmocitose medular significativa.



# CRITÉRIOS MAJOR

## ✓ DOENÇA DE CASTLEMAN

- Hiperplasia linfoide angiofolicular
- Descrita pela primeira vez, em 1956, por Benjamin Castleman et al.
- 2 variantes:
  - **Unicêntrica ou Localizada** (DCU) - frequentemente pauci-sintomática; caracterizada por um nódulo linfático aumentado isolado, que regride sem sequelas após remoção.
  - **Multicêntrica** (DCM) – envolvimento sistêmico com linfadenopatia periférica e organomegália. Prognóstico menos favorável.
- Patogênese: mal compreendida.
- DCU e DCM: libertação excessiva de IL-6. DCM é mais frequentemente associada com HHV-8.

A Doença de Castleman pode ser encontrada em até **30%** dos doentes submetidos a biópsia ganglionar.

Dispenzieri A. et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. Blood. 2003 Apr 1;101(7):2496-506

Bélec L, Mohamed AS, Authier FJ, et al. Human herpesvirus 8 infection in patients with POEMS syndrome-associated multicentric Castleman's disease. Blood 1999; 93:3643.

# CRITÉRIOS MAJOR

## ✓ LESÕES ÓSSEAS

- **Lesões osteoescleróticas** – radiografia convencional 97%
- 50% - padrão misto: lesões escleróticas e líticas; 45% - lesão única e isolada
- Áreas mais frequentemente acometidas: pélvis, coluna vertebral, costelas e porção proximal das extremidades.
- TAC e cintigrafia óssea – mais sensíveis para detecção de lesões ósseas.
- Captação de FDG variável – a PET pode não detectar todas as lesões observadas na TAC.

## ✓ ELEVAÇÃO VEGF

- Elevação 3-4x o limite superior do normal.
- Avaliar a resposta à terapêutica.

*Dispenzieri A. et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. Blood. 2003 Apr 1;101(7):2496-506*

*Albertí MA, Martínez-Yélamos S, Fernández A, et al. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of POEMS syndrome. Eur J Radiol 2010; 76:180.*

*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.*

# CRITÉRIOS MINOR

## ✓ ORGANOMEGÁLIA

- Ligeira. Aumento maciço de qualquer um destes órgãos é incomum.

Criterion	Mayo series (n = 99)	Soubrier, et al. (n = 25)	Nakanishi, et al. (n = 102)
<b>Polyneuropathy</b>	100	100	100
<b>Organomegaly</b>	50	NA	NA
Hepatomegaly	24	68	78
Splénomegaly	22	52	35
Lymphadenopathy	26	52	61
<b>Endocrinopathy</b>	67	NA	NA
Diabetes mellitus	3	36	25
<b>Monoclonal plasma cell disorder</b>	100	100	75
<b>Skin changes</b>	68	NA	NA
Hyperpigmentation	46	48	93
Hypertrichosis	26	24	74

*Dispenzieri A. et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. Blood. 2003 Apr 1;101(7):2496-506*

# CRITÉRIOS MINOR

## ✓ ENDOCRINOPATIA

- **2/3** apresentam uma ou mais das seguintes alterações endócrinas:

- **Hipogonadismo** – mais comum.

≈ 70% dos doentes apr♂ tam disfunção erétil ou redução dos níveis de testosterona

- Hipotireoidismo
- Diabetes mellitus
- Insuficiência da SR
- Hipoparatiroidismo

Devido à elevada incidência de **Diabetes mellitus** e **hipotireoidismo** na população geral, estes achados não podem constituir critério diagnóstico se presentes de maneira isolada!!

# CRITÉRIOS MINOR

## ✓ ALTERAÇÕES CUTÂNEAS

- **2/3** dos doentes.
- Mais comuns:
  - Hiperpigmentação cutânea difusa
  - Hipertricose
  - Acrocianose
  - Pletora
  - Hemangioma/telangiectasia
- Outros:
  - Leuconíquia
  - Hipocratismo digital
  - Espessamento cutâneo do tipo esclerodermiforme



# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico de POEMS é de 13 a 18 meses.
- Condições associadas a alterações de plasmócitos e polineuropatia:

**Mieloma múltiplo**

**Plasmocitoma solitário**

**Gamapatia monoclonal de significado indeterminado**

**Macroglobulinemia de Waldenström**

**Amiloidose primária**

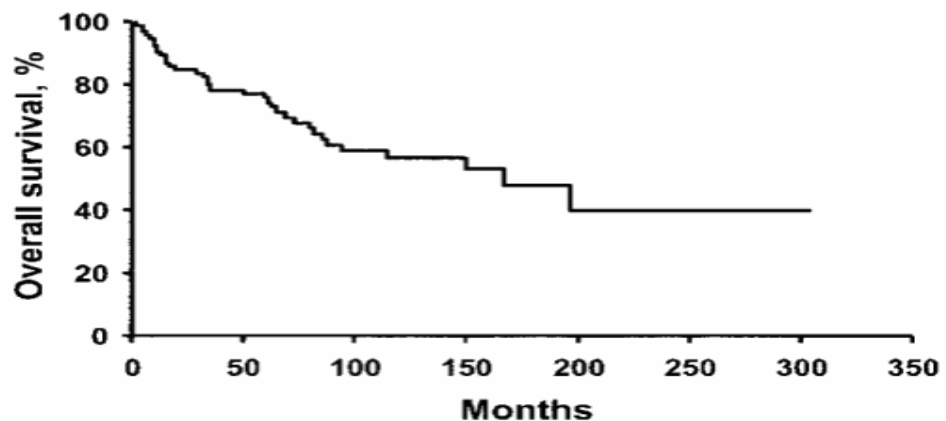
**Crioglobulinemia**

**Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica**

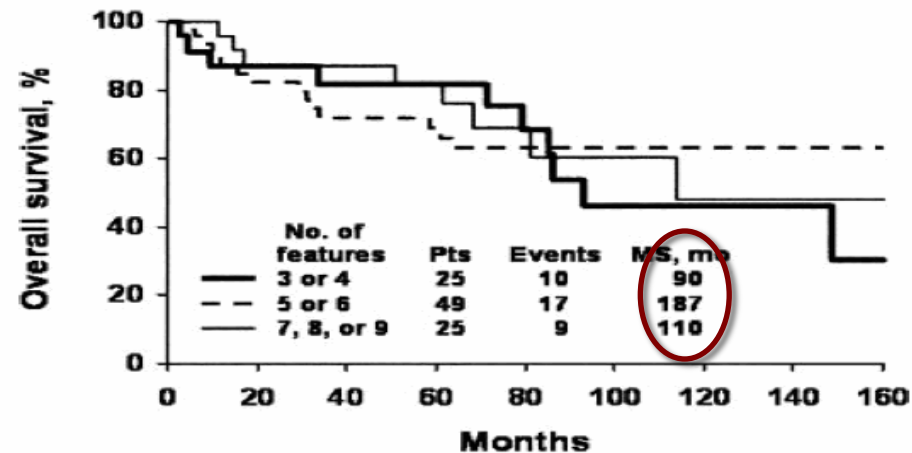
*Dispenzieri A. et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. Blood. 2003 Apr 1;101(7):2496-506*

# EVOLUÇÃO

- Curso indolente, com **sobrevida média de 14 anos**, independente da modalidade terapêutica adotada e do número de critérios presentes no momento do diagnóstico.
- Factores relacionados com prognóstico desfavorável: hipocratismo digital, sobrecarga de volume e doença de Castleman.
- Principais causas de morte: insuficiência cardiorespiratória e infecções.



Sobrevida Global: experiência da Clínica Mayo (n=99)

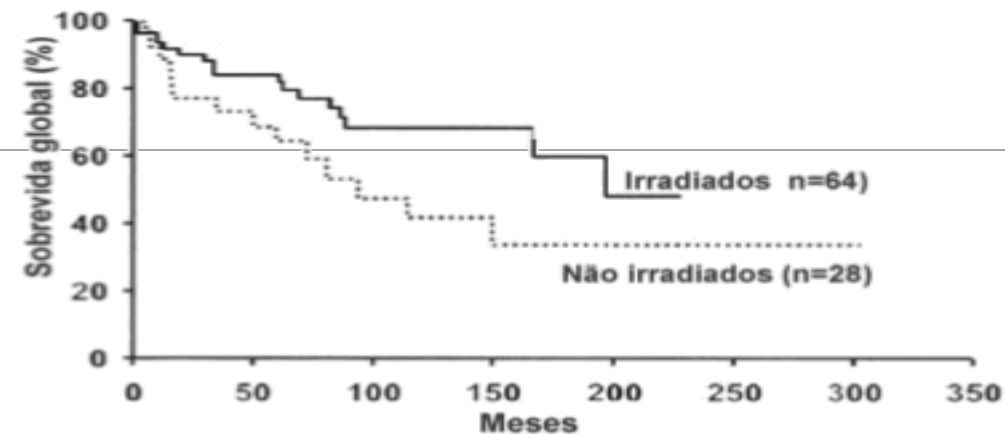


Nº de fatores presentes ao diagnóstico não influencia a sobrevida

# TRATAMENTO

## ✓ DOENÇA LIMITADA

- 1-3 lesões ósseas isoladas e sem evidência de envolvimento da medula óssea.
- **Radioterapia** na dose de 40 a 50 Gy.
- Controlo de sintomas sistémicos e cutâneos em 2/3 dos doentes no período de 1 m.
- Melhoria da neuropatia em 50% dos doentes num período de 6 m.

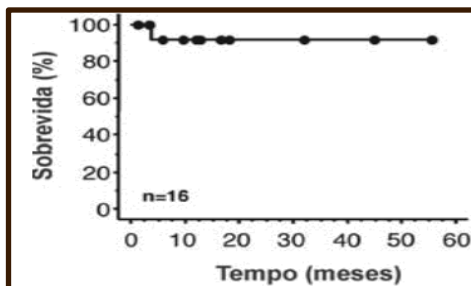


Radioterapia de lesões osteolíticas tem impacto positivo na sobrevivência.

# TRATAMENTO

## ✓ DOENÇA AVANÇADA

- Lesões osteoescleróticas disseminadas ou envolvimento da medula óssea.
- **Quimioterapia/Corticoterapia**
  - Melfalano + dexametasona
  - Ciclofosfamida + dexametasona
  - Talidomida + dexametasona
  - Lenalidomida + dexametasona
  - Bortezomib - inibidor de proteassoma; Inibidor de citocinas pró-inflamatórias e proangiogénicas.
- **Transplante autólogo de medula óssea**
  - Após Melfalano em altas doses, deve ser considerado em doentes jovens com doença osteoesclerótica disseminada.

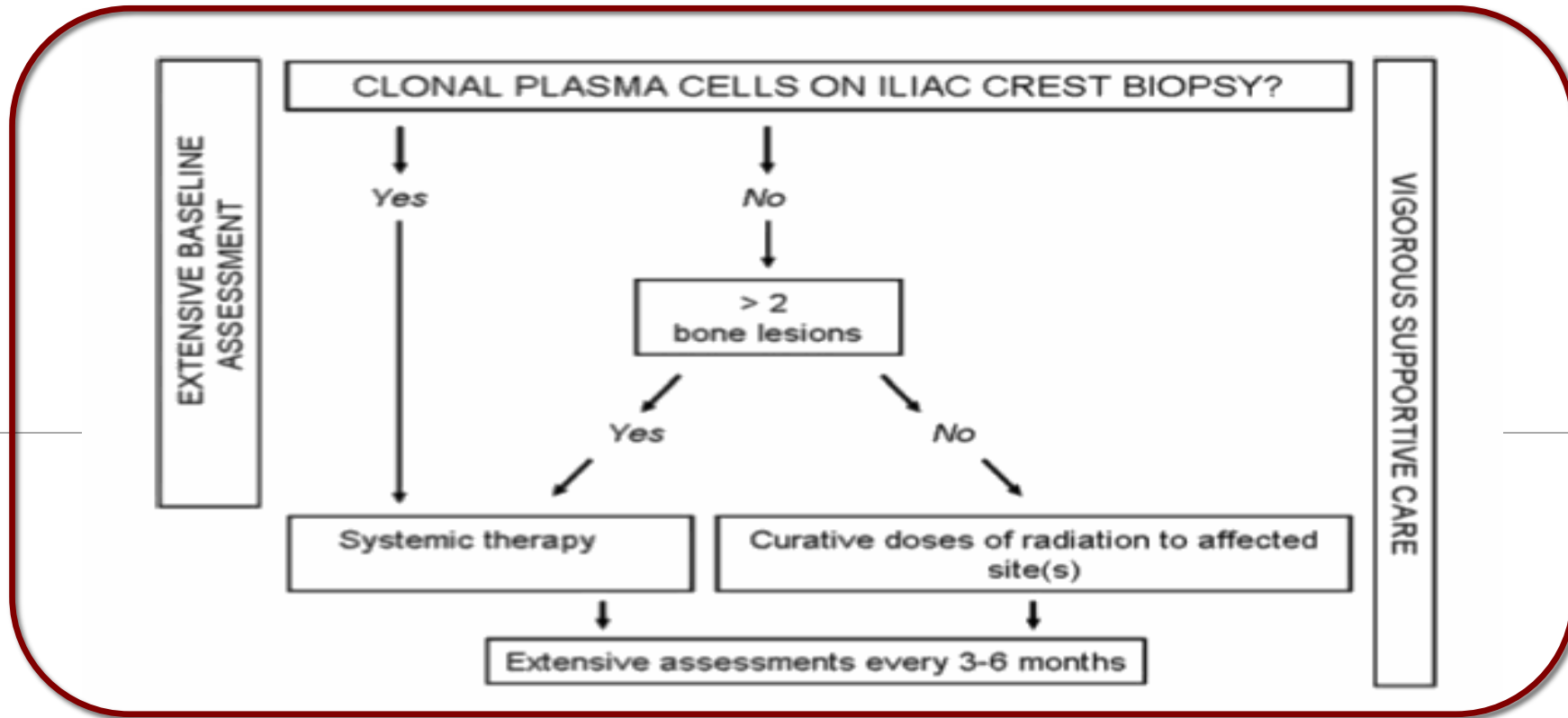


Sobrevivência global com TMO Autólogo

Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2014 Feb;89(2):214-23.

# TRATAMIENTO

## ✓ ALGORITMO



Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2014 Feb;89(2):214-23.

Hospital Prof. Doutor **Fernando Fonseca, EPE**



SERVIÇO DE MEDICINA III

Director: Dr. Nuno Bragança

*Patrícia Vasconcelos*

*Gonçalo Atalaia*

# SÍNDROME DE POEMS: a propósito de um caso clínico

12 de Março de 2015