



[REES_010] – SÍNDROME DE POEMS REVISÃO DE LITERATURA

Lucas Santos Bravin, Marcele Henriques Lougon, José Antônio Fiorot Junior,
Maria Das Graças Da Silva Mattede

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de POEMS também denominada de síndrome de *Crow-Fukase* ou mieloma osteoesclerótico é considerada um distúrbio multissistêmico associado a uma desordem proliferativa de plasmócitos (alteração de células imunológicas). Nessa síndrome ocorre um aumento excessivo de citocinas que parecem ser responsáveis pelas alterações sistêmicas.

Os pacientes acometidos apresentam sinais e sintomas de polineuropatia (lesão nervosa), organomegalia (aumento do tamanho do fígado, baço e linfonodos), endocrinopatia (níveis anormais de hormônios), gamopatia monoclonal (anticorpos sanguíneos anormais) e alterações da pele, do inglês *skin* (POEMS).¹

Dessa forma, o diagnóstico da doença é feito com base nos sintomas, nas observações clínicas durante o exame físico e em alterações observadas nos exames complementares.

Devido o acometimento sistêmico e a diversidade de manifestações clínicas é importante ampliar o conhecimento médico sobre uma síndrome rara pois permite seu reconhecimento precoce, a introdução desta patologia como diagnóstico diferencial e tratamento de forma adequada, favorecendo assim, a redução da morbimortalidade relacionada à doença.^{1,2}

Para ampliar o entendimento dessa síndrome em relação ao seu desenvolvimento, aspectos clínicos e tratamento, realiza-se esta revisão de literatura descritiva.



1.1 OBJETIVOS

Destacam-se os seguintes objetivos:

1.1.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão de literatura descritiva dos aspectos clínicos, critérios diagnósticos e tratamento da síndrome de POEMS.

1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Evidenciar a importância do diagnóstico clínico diferencial e o tratamento da síndrome de POEMS;

Ampliar o conhecimento sobre a síndrome de POEMS.

1.2 JUSTIFICATIVA

A revisão de literatura dessa síndrome rara tem relevância na ampliação do conhecimento científico e médico. A exposição de informações sobre o diagnóstico e as manifestações clínicas variadas desta síndrome permitem sua inclusão no quadro de doenças que requer diagnóstico diferencial e reconhecimento precoce, para favorecer um tratamento adequado e melhor evolução clínica do paciente.²

2 METODOLOGIA

Estudo qualitativo, não experimental, de revisão de literatura descritiva, utilizando as seguintes bases de dados: PUBMED, LILACS e BIREME, com as seguintes palavras-chaves: “POEMS syndrome”, “POEMS syndrome update”, “POEMS vegf”, “POEMS neuropathy”, “POEMS borthezomib” e “POEMS and Erythema Elevatum Diutinum”.

A pesquisa inclui artigos completos publicados em inglês e português, compreendendo revisões e relatos de caso, entre o período de 1938 a 2017 e em pacientes com idade acima de 40 anos.

3 REVISÃO DA LITERATURA



A síndrome de POEMS foi sugerida pela primeira vez por Scheinker , em 1938, quando descreveu a associação entre plasmocitoma e polineuropatia sensório-motora.^{1,2}

No ano de 1956, Crow relatou 2 casos em que coexistiam neuropatia e lesões ósseas osteoscleróticas, além de edema de membros inferiores, adenopatias em diferentes regiões, alterações de pele e descoloração das unhas.^{1,3}

O acrônimo, pelo qual é conhecido hoje, foi denominado por Bardwick et al. em 1980 e caracterizado pela presença concomitante de polineuropatia periférica (Polyneuropathy), organomegalias (Organomegaly), endocrinopatias (Endocrinopathy), desordem monoclonal de plasmócitos (M protein) e alterações cutâneas (Skin Changes), conhecido por síndrome de POEMS.^{4,5}

Papiledema, lesões osteoescleróticas e sobrecarga de volume extravascular, também podem estar presentes, porém não é necessário a presença de todas as manifestações relacionadas para o diagnóstico.⁴ Devido à baixa incidência, à diversidade de órgãos e sistemas afetados e à variabilidade de suas manifestações clínicas, a síndrome POEMS é uma doença de difícil diagnóstico.⁶

3.1 EPIDEMIOLOGIA

A maioria dos casos ocorre entre a quarta e quinta década de vida, sendo que a idade média dos pacientes com a síndrome é de 50 anos. Sua prevalência é maior em homens (63%) e a sobrevida média é de 13,8 anos, independentemente do número de fatores presentes no diagnóstico e da modalidade terapêutica implementada, sendo esta superior àquela esperada para os portadores de mieloma múltiplo (3,17 anos), uma doença oncohematológica que também cursa com desordem proliferativa de plasmócitos.⁶

3.2 PATOGÊNESE DA DOENÇA

A patogenia da doença não está completamente conhecida, mas o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina 1 β (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6) , fator de necrose tumoral α (TNF- α) e o aumento de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), parecem exercer um papel importante na



patogênese desta síndrome.^{7,8}O VEGF, secretado por células do estroma da medula óssea, células plasmáticas e plaquetas, aumenta a permeabilidade microvascular e induz a angiogênese. Seus níveis séricos são frequentemente elevados nos pacientes acometidos, correlacionados com a atividade da doença e reduzidos com a terapia bem sucedida.^{9,10}

3.3 PRINCIPAIS SINAIS E SINTOMAS DA SÍNDROME DE POEMS

Dentre os sinais e sintomas apresentados nessa síndrome pode-se destacar:

- Polineuropatia
- Gamopatia monoclonal de plasmócitos
- Lesões ósseas osteoescleróticas
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Linfadenopatia
- Edema periférico
- Derrame pleural
- Ascite
- Insuficiência adrenal
- Hipogonadismo
- Hiperprolactinemia - galactorreia
- Hiperparatireoidismo
- Alterações cutâneas, como hiperpigmentação, hipertricose, espessamento da pele (escleroderma-like), cianose de extremidades (acrocianose), pequenas manchas avermelhadas e brilhantes (hemangiomas glomeruloides)
- Papiledema - alterações visuais



Trombocitose e policitemia

3.4 DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE POEMS

Os critérios para diagnóstico da síndrome de POEMS foram propostos pela primeira vez em 2003 e revisados em 2007 após a confirmação da relevância diagnóstica do nível de VEGF.¹¹ Após a revisão, as características clínicas foram divididas em critérios obrigatórios, critérios principais e critérios menores, de acordo com as indicações do Grupo de Trabalho Internacional de Mieloma (Tabela 1).¹²

Critérios mandatórios	Polineuropatia
	Desordem monoclonal de células plasmáticas
Critérios maiores	Lesões ósseas osteoscleróticas ou mistas
	Doença de Castleman
Critérios menores	Aumento dos níveis séricos de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular)
	Organomegalias (esplenomegalia, hepatomegalia ou linfadenopatia)
	Sobrecarga de volume extravascular (edema periférico, ascite, derrame pleural)
	Endocrinopatia (adrenal, tireóide, hipófise, gônadas, paratireóide, desordens pancreáticas, excluindo diabetes mellitus e hipotireoidismo.
	Alterações de pele (hiperpigmentação, hipertricose, hemangioma glomeruloide, pletora, acrocianose, rubor, unhas esbranquiçadas)
Outros sinais e sintomas	Papiledema
	Trombocitose, policitemia
Outros sinais e sintomas	Baqueteamento digital, perda de peso, hiperidrose, hipertensão pulmonar/doença pulmonar restritiva, diátese trombótica, diarreia, baixos valores de vitamina B12.

Tabela 1- Critérios diagnósticos para Síndrome de POEMS, baseados na última revisão de 2007

Fonte: [http://www.bloodreviews.com/article/S0268-960X\(07\)00044-6/fulltext](http://www.bloodreviews.com/article/S0268-960X(07)00044-6/fulltext)¹²

Para estabelecimento do diagnóstico da síndrome POEMS, é necessária presença de ambos critérios mandatórios (polineuropatia e gamopatia monoclonal), pelo menos um dos critérios maiores (lesões osteoscleróticas, doença de Castleman, VEGF elevado) e pelo menos um critério menor (organomegalias, sobrecarga de volume extravascular, endocrinopatias, alterações cutâneas, papiledema, trombocitose e policitemia).¹¹



A polineuropatia periférica consiste no marco clínico principal da síndrome de POEMS, está presente em todos os pacientes e na maioria dos casos, é o.. A neuropatia é tipicamente sensitivo-motora, simétrica, ascendente e seus sintomas geralmente se iniciam com o acometimento sensorial nos pés, na forma de parestesias e dor em queimação, seguidos do comprometimento motor em que o paciente apresenta incoordenação, fraqueza muscular e dificuldade para deambular. O padrão predominante da síndrome consiste em uma polineuropatia crônica inflamatória desmielinizante e não ocorrem manifestações autonômicas, tendo como diagnóstico diferencial a polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDIC) manifesta de forma isolada.^{13,14}

O erro diagnóstico é problemático pois o tratamento efetivo para pacientes com PIDIC (gamaglobulina por via venosa, plasmaférese e azatioprina) não é efetiva em pacientes com POEMS. Qualquer paciente com diagnóstico de PIDIC sem resposta ao tratamento padrão deve ser considerado um possível diagnóstico de síndrome de POEMS e exames adicionais devem ser feitos para confirmação.^{15,16}

A avaliação histológica dos nervos de pacientes com síndrome de POEMS demonstra tanto degeneração axonal quanto desmielinização e a eletroneuromiografia revela lentificação na condução neural, latência distal prolongada e atenuação do componente muscular do potencial de ação.¹⁷

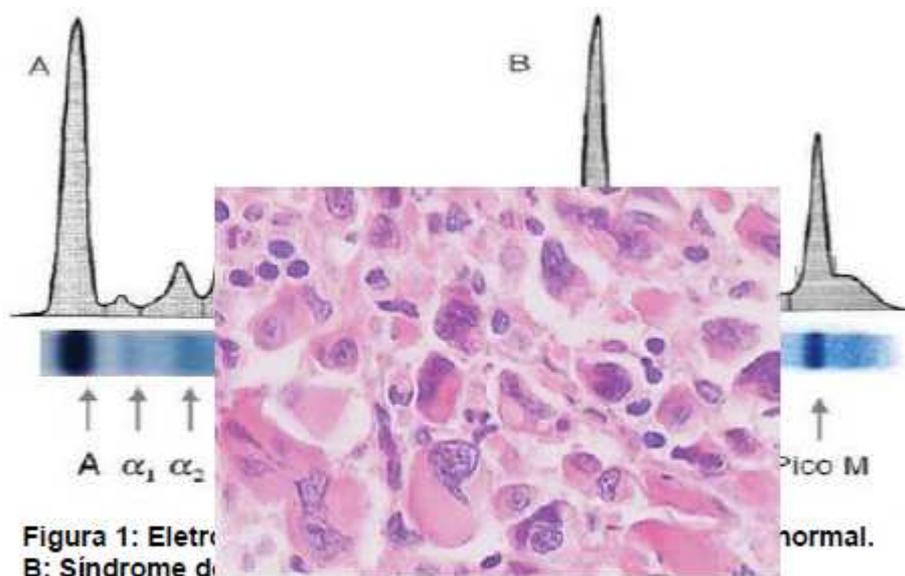
Estudos em pacientes portadores desta síndrome mostraram que a desaceleração da condução nervosa é mais predominante no segmento intermediário do nervo do que distal quando comparado ao PIDIC e redução do potencial de ação é mais evidente nos membros inferiores do que nos membros superiores.^{17,18} Além disso, a perda axonal é maior na síndrome POEMS do que na PIDIC.¹⁹

Em um outro estudo, a análise ultraestrutural dos nervos do POEMS revelou a abertura das junções entre as células endoteliais e aumento do citoplasma endotelial



com a presença de muitas vesículas pinocíticas adjacentes às membranas celulares, tudo consistente com uma alteração da permeabilidade dos vasos endoneurais.^{7,19,20} Scarlato et al. propuseram que o mecanismo envolvido na neuropatia periférica da síndrome de POEMS seja uma ativação anormal de células endoteliais pelo VEGF.²⁰ Esse achado reforça a relação do aumento de citocinas pró-inflamatórias, com a patogenia da doença.

Por definição, todos os pacientes com síndrome de POEMS apresentam uma desordem monoclonal proliferativa de plasmócitos. A proteína M é detectada em 75 a 90% dos casos pela eletroforese de proteínas (figura 1) e quando não detectada requer pesquisa com imunofixação sérica ou urinária, em que o componente monoclonal presente, geralmente é de imunoglobulina tipo A (IgA), quase sempre com restrição de cadeia leve do tipo lambda, diferenciando do mieloma múltiplo (MM) em que as cadeias leves são do tipo Kappa.^{6,14,21}



Fonte: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000100006



A hiperplasia de megacariócitos (figura 2) e agrupamento de megacariócitos estão presentes, respectivamente, em 54 e 93% dos pacientes submetidos a biópsia de medula óssea.^{22,23}

As lesões ósseas também estão presentes na síndrome de POEMS e as do tipo osteoescleróticas são mais comuns. Podem ser detectadas por radiografia convencional em até 97% dos pacientes e caracterizam-se por áreas hiperostóticas com halo de radiotransparência descritas como lesões em “olho de boi” (figura 3). As áreas mais frequentemente acometidas são pelve, coluna vertebral, costelas e porção proximal das extremidades. É importante estabelecer o diagnóstico diferencial com mieloma múltiplo em que as lesões são do tipo osteolíticas mais frequentemente em crânio e coluna.²⁴ Pacientes que apresentam lesões ósseas escleróticas, geralmente, possuem boa resposta à radioterapia, uma vantagem em relação à quimioterapia devido trazer menor toxicidade sistêmica.^{7,24}



Figura 3: Lesões osteoblásticas na pelve com halo de radiotransparência: aspecto de “olho de boi”.

Fonte: <http://www.amrigs.org.br/revista/49-01/rc01.pdf>

A doença de Castleman, uma desordem linfoproliferativa caracterizada histologicamente por hiperplasia linfonodal angiofolicular, pode ser encontrada em até 30 % dos pacientes submetidos à avaliação histopatológica de linfomegalias. São descritos três tipos histológicos: hialino-vascular, variante células plasmáticas e



misto, sendo o tipo hialino vascular o mais frequente. A variante histológica hialino-vascular caracteriza-se por centros foliculares pequenos envolvidos por tecido hialino, com proeminente proliferação vascular interfolicular (figura 4) e a zona do manto pode ser circundada por camadas concêntricas de linfócitos, aspecto denominado em "casca de cebola" (figura 5). Diferentes apresentações podem ser encontradas variando desde linfonodo único assintomático à doença multifocal.^{4,25} Infecção pelo HIV, pelo HSV tipo 8 e o aumento nas concentrações de interleucina 6 (IL-6) estão relacionadas com a patogênese desse distúrbio linfonodal.²⁶

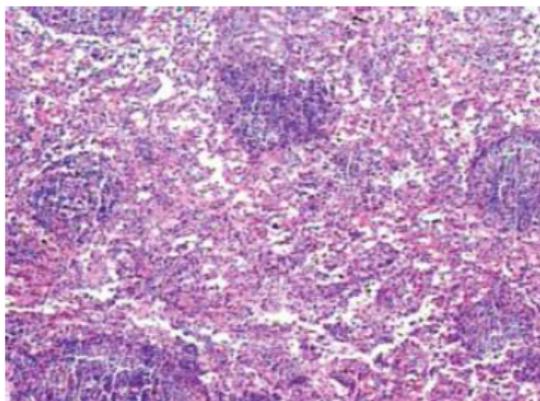


Figura 4: Histopatológico mostrando hiperplasia linfonodal tipo hialino-vascular.

Fonte: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v27n2/v27n2a14>

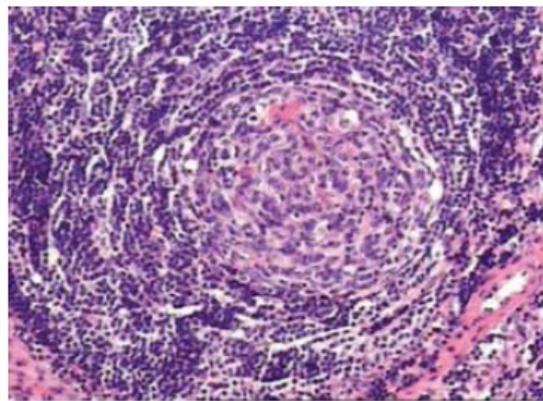


Figura 5: Finas camadas de linfócitos na periferia do centro germinativo (aspecto de "casca de cebola").

Fonte: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v27n2/v27n2a14>

A dosagem de VEGF pode ser usada como biomarcador para monitorar a atividade da doença e diferenciar a síndrome de POEMS do mieloma múltiplo e da PIDIC isolada.²⁷ Os níveis séricos de VEGF tendem a ser 5 a 10 vezes mais elevados na síndrome de POEMS quando comparada com controles sadios ou pacientes com outros distúrbios neurológicos.^{28,29}

As organomegalias na síndrome de POEMS caracterizam-se por hepatomegalia, esplenomegalia ou adenomegalias e estão presentes em cerca de 50% dos casos relatados (figura 6).^{4,7} A adenomegalia pode estar relacionada à Doença de Castleman, porém uma minoria dos pacientes são submetidos à biópsia de linfonodo para confirmação.¹²



Figura 6: TC de abdome total evidenciando hepatoesplenomegalia em um paciente com síndrome de POEMS.

Fonte: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485316302055>

A sobrecarga de volume extravascular caracterizada por ascite, derrame pleural, derrame pericárdico e edema periférico é relatada em 80% dos pacientes com síndrome de POEMS, sendo a ascite e o edema periférico mais prevalentes do que o derrame pleural ou pericárdico.³⁰ A bioquímica e análise citológica do líquido ascítico demonstra características de exsudato.³¹ A presença desse aumento de volume extravascular está intrinsecamente relacionado a maior morbidade em POEMS e associada a uma menor sobrevida.³²

Alterações endócrinas ocorrem em cerca de 70% dos pacientes, sendo que a maioria apresenta hipogonadismo associado a ginecomastia, disfunção erétil e intolerância à glicose (figura 7). Outros distúrbios endócrinos podem ser encontrados como: hipotireoidismo, galactorreia, hiperparatireoidismo e, menos comumente, insuficiência adrenal.^{24,33} Devido a alta prevalência de diabetes mellitus e hipotireoidismo na população geral, essas alterações endócrinas não são consideradas como critérios para o diagnóstico de POEMS, sendo apenas doenças associadas à síndrome. A etiologia da endocrinopatia ainda é desconhecida, embora



o VEGF possa ser um dos principais fatores relacionados. Em estudos retrospectivos de 170 casos de POEMS, 84% dos pacientes documentaram pelo menos uma anormalidade endócrina na apresentação ou durante a doença.^{32,34}



Figura 7: Ginecomastia em paciente com síndrome de POEMS.

Fonte:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5588369/>

As alterações cutâneas, de maneira geral, podem ser observadas em 65 % dos pacientes.^{4,35} O sinal cutâneo mais comum na síndrome de POEMS é a hiperpigmentação, podendo ocorrer outras manifestações como: espessamento da pele (alterações de pele escleroderma-like), hipertricose, cianose de extremidades, unhas esbranquiçadas, baqueteamento digital, fenômeno de Raynaud e hemangiomas com características histopatológicas assemelhando-se ao glomérulo renal, sendo esta última considerada como a alteração cutânea mais específica da síndrome.^{33,35}

Segundo alguns autores, as lesões angiomasas na síndrome de POEMS podem apresentar um espectro de aparecimento: iniciando com uma lesão angiomasosa não identificada como hemangioma específico, evoluindo com um hemangioma em tufo e mais tarde para um glomerular ou outro tipo de hemangioma (figuras 8 e 9).³⁶ É uma manifestação cutânea rara, presente em apenas 3% dos casos, e pode preceder as



demais manifestações clínicas da síndrome, permitindo um diagnóstico precoce.³²
Nem sempre está associada à síndrome de POEMS.^{37,38}



Figura 8: Pápula eritematovinhosa, de aspecto angiomatoso.

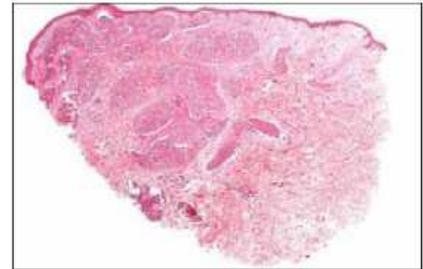
Fonte:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_rtext&pid=S0365-05962011000600016

Figura 9: Biópsia da lesão mostrando proliferação vascular ocupando a derme superficial e profunda, sendo constituída por grandes enovelados capilares localizados dentro de espaços vasculares dilatados, com arranjos de glomérulos renais → Hemangioma glomeruloide.

Fonte:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_artext&pid=S0365-05962011000600016



O eritema elevatum diutinum (EED), uma vasculite cutânea leucocitoclástica, caracteriza-se por pápulas, placas ou nódulos vermelhos (eritema), elevados (*elevatum*) e persistentes (*diutinum*) que pode estar presente em pacientes com síndrome de POEMS. Apresentam uma distribuição simétrica nas superfícies extensoras das articulações das extremidades e nas nádegas. Sua etiologia parece ser mediada pela deposição de imunocomplexos circulantes nos espaços da derme perivascular e está relacionada vários processos infecciosos, autoimunes e neoplásicos. Dentre as neoplasias, as malignidades hematológicas são as que mais se associam ao EED e a mais frequente é a gamopatia monoclonal por IgA, que está presente na síndrome descrita.^{39,40} A maioria das informações sobre a relação entre EED e POEMS vem de relatos de casos.⁴¹

O papiledema, geralmente de apresentação bilateral, é um sinal precoce da síndrome de POEMS. Esse achado é encontrado em 29-64% dos pacientes e está



correlacionado à um pior prognóstico.⁴² Um estudo recente descreveu uma associação entre níveis plasmáticos de VEGF e papiledema avaliando a diferença entre as concentrações séricas de VEGF em pacientes com e sem papiledema. Os pacientes que apresentavam papiledema e altos níveis séricos de VEGF obtiveram redução dos níveis dessa citocina após o tratamento instituído e regressão da patologia. ⁴³ Além disso, os níveis de proteína estão aumentados no líquido em mais da metade dos pacientes com síndrome de POEMS.

Alterações hematológicas, como a trombocitose e a policitemia, também podem ser observadas, respectivamente, em 50% e 15% dos pacientes. A anemia é rara, embora possa ser vista em casos de Doença de Castleman associada. Os pacientes com trombocitose e eritrocitose frequentemente são diagnosticados com doença crônica mieloproliferativa antes de se considerar a hipótese de síndrome de POEMS.^{16,44}

Além dos sinais e sintomas relatados acima, existem ainda outras manifestações associadas que não entram nos critérios diagnósticos da síndrome: insuficiência renal progressiva, presente em 2 a 5 % dos pacientes, hipertensão da artéria pulmonar, doença pulmonar restritiva, hipertensão porta, hiperproteiorraquia (> 50 mg/dL), perda de peso (>5 kg), artralguas, disfunção sistólica do ventrículo direito (VD) e esquerdo (VE), febre, fadiga, diarreia, diátese trombótica, baixos níveis séricos de vitamina B12 e baqueteamento digital. ^{33,44}

O envolvimento do sistema respiratório é freqüente em pacientes com síndrome de POEMS. Em um estudo com 137 pacientes notou-se que 28% dos pacientes apresentaram sintomas respiratórios dentro de 2 anos de diagnóstico e as manifestações pulmonares incluíam: doença pulmonar restritiva, fraqueza muscular respiratória e hipertensão da artéria pulmonar. Além disso achados radiográficos como derrame pleural, elevação do diafragma e aumento da silhueta cardíaca estavam presentes em 23 % dos pacientes.⁴⁵ Em um outro estudo em que 61 pacientes que foram submetidos a quimioterapia de alta dose seguido de transplante



autólogo de células hematopoiéticas na Mayo Clinic (Rochester, MN) entre março de 1999 e junho de 2012 quase metade dos pacientes estudados apresentaram insuficiência respiratória. Sintomas como fraqueza muscular respiratória e tosse indicam pior prognóstico com menor tempo de sobrevivência.15,45

3.5 EXAMES COMPLEMENTARES

Devido a polineuropatia desempenha papel central na definição na síndrome de POEMS, uma seqüência mínima de testes de investigação para portadores de neuropatia periférica de causa desconhecida pode ser recomendada visando o reconhecimento precoce desta patologia e redução da morbidade relacionada.

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

Autores reforçam a necessidade de uma revisão completa dos sistemas e exame físico a fim de alcançar o diagnóstico precoce e avaliar a evolução do paciente. Além disso, em uma publicação no American Journal of Hematology, propõe-se uma



triagem mínima para os pacientes portadores desta síndrome, evidenciando os exames que devem ser solicitados inicialmente e a frequência em que devem ser repetidos, a fim de possibilitar futuras comparações e diagnóstico precoce de alterações paraneoplásicas, conforme tabela 2.16,46

Triagem	No diagnóstico	A cada 3 meses	Anualmente
Neurológico			
- Anamnese neurológica detalhada (pariestesia, dor, fraqueza, equilíbrio, ortostase) e exame físico neurológico (incluindo fundoscopia)	X	X ^a	X
- Eletroneuromiografia (estudo da condução nervosa)	X	X ^a	X
- Biópsia do nervo sural	X ^b		
Organomegalia/ Linfadenopatia/ sobrecarga de volume extravascular			
- Exame físico e tomografia computadorizada scan ^c documentando linfadenopatia, organomegalia, ascite, derrame pleural e edema	X	X ^a	X ^a
Endocrinopatia			
- História menstrual e função sexual	X	X	X
- Testosterona, estradiol, glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada, hormônios tireoideanos, paratormônio, prolactina, cortisol sérico, hormônio luteinizante (LH)	X	X ^a	X ^a
- Hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), teste de cortisone	X	X ^a	X ^a
Hematológico			
- Imunofixação sérica e eletroforese de proteínas	X	X	X
- Quantidade de imunoglobulinas afetadas	X	X ^b	X
- Hemograma completo (hemoglobina, plaquetas)	X	X	X
- Imunofixação, eletroforese e proteína total da urina de 24 horas	X		X
- Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)	X	X	X
- Mielograma e biópsia de medula óssea (teste para trappe/lembda por imunohistoquímica)	X	X	
Pele			
- História e exame físico com atenção para pigmentação, espessamento, textura de pele, quantidade de pelos no corpo, coloração de extremidades e desenvolvimento de hemangiomas	X	X	X
Lesões ósseas escleróticas			
- Radiografia de esqueleto a/ ou PET-TC	X	X	X ^b
Função pulmonar			
- Teste de função pulmonar	X	X ^a	X ^a
- Ecocardiograma para avaliar função sistólica do ventrículo direito e pressão de artéria pulmonar	X	X ^a	X ^a

a: Aca. 6 meses e depois anualmente/ b: Com indicação clínica/ c: Janela óssea da TC ajuda a detectar lesões ósseas mas também nódulos linfáticos e organomegalias/ d: Somente se afetado.

Tabela 2: Triagem mínima recomendada - American Journal of Hematology 2015.

Fonte: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.24171/full> ¹⁸



3.6 DIFERENCIAÇÃO CLÍNICA DA SÍNDROME DE POEMS COM OUTRAS DOENÇAS

Os principais diagnósticos diferenciais da síndrome de POEMS são: polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDIC), mieloma múltiplo (MM), gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), plasmocitoma solitário de osso e amiloidose. Desses, a maioria dos pacientes apresentam diagnóstico prévio de PIDIC já que a polineuropatia periférica é uma das manifestações iniciais da síndrome.

Os pacientes POEMS apresentam, na eletroneuromiografia, maior perda axonal e desaceleração mais considerável dos segmentos intermediários do nervo, além disso não irão responder ao tratamento padrão utilizado na PIDIC.^{18,19,46} Muitos estudos relatam que a dosagem dos níveis de VEGF pode ser útil para diferenciar a síndrome de POEMS de outras doenças, como as relatadas acima, pois cursam com níveis baixos de VEGF.^{27,28,46}

O mieloma múltiplo (MM), que também cursa com gamopatia monoclonal, é um importante diagnóstico diferencial quando outros critérios da síndrome de POEMS não são preenchidos.^{21,22,47} É importante distinguir a síndrome de POEMS do mieloma múltiplo padrão (MM) uma vez que os cuidados de suporte, tratamento e seus efeitos colaterais tóxicos são bastante diferentes. Se um paciente com síndrome de POEMS for incorretamente diagnosticado como tendo MM os sintomas existentes podem piorar e outros sintomas adicionais relacionados à síndrome paraneoplásica podem surgir, isso porque nenhum tratamento direcionado ao clone específico para POEMS será recomendado. Os pacientes com a síndrome de POEMS possuem melhor prognóstico em relação aqueles que apresentam o mieloma múltiplo clássico, na maioria dos casos.^{16,47}

As características clínicas que diferenciam POEMS do MM incluem: sintomas dominantes são polineuropatia, sobrecarga de volume e disfunção endócrina, sintomas dominantes da síndrome não se relacionam com dor óssea e insuficiência



renal, vistos em pacientes com MM, níveis elevados do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), a maioria 18 dos casos apresentam lesões ósseas escleróticas, sobrevida geral é superior; há predomínio de clones lambda^{13,16,48} e a proteinúria de Bence Jones, presente nos pacientes com MM, é incomum nos pacientes com POEMS.^{23,48}

Pacientes com plasmocitoma solitário de osso geralmente apresentam apenas uma lesão óssea osteolítica, enquanto que na síndrome POEMS as lesões ósseas são osteoscleróticas. Os sinais e sintomas sistêmicos, como anemia, hipercalcemia e insuficiência renal estão ausentes no plasmocitoma solitário e presentes no MM. Já o MGUS é caracterizado por uma proteína M no soro, sem outros achados sistêmicos.^{16,48}

A amiloidose é frequentemente associada a gamopatia monoclonal, lesões cutâneas e polineuropatia, por isso apresenta manifestações clínicas semelhantes a POEMS. A biópsia dos tecidos envolvidos (aspirado de gordura, medula óssea, rim, coração, nervo sural) permite fazer um diagnóstico diferencial, mostrando fibrilas amilóides típicas.^{16,48}

3.7 TRATAMENTO DA SÍNDROME DE POEMS

O tratamento consiste em corticoterapia, radioterapia ou quimioterapia para reduzir o número de células plasmáticas anormais, seguidas por transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. Cerca de 60% das pessoas afetadas sobrevivem por cinco anos após o diagnóstico.

A radioterapia é indicada para pacientes com lesões osteoescleróticas simples ou múltiplas de localização limitada. Dois terços dos pacientes apresentam melhora dos sintomas sistêmicos e cutâneos no período médio de 1 mês e cerca de 50 % dos pacientes apresentam melhora importante da neuropatia em um período de seis meses.^{47,48}



A terapia com agentes quimioterápicos está indicada para pacientes com lesões osteoescleróticas disseminadas, sendo necessário, portanto, tratamento sistêmico. melfalan isolado ou em associação com outro quimioterápico ou esteroide, como a 19 prednisona, tem sido administrado na maioria dos pacientes e mostram controle dos sintomas em até 90% destes.^{11,47,48} Para pacientes jovens com lesões osteoescleróticas generalizadas e pacientes com neuropatia rapidamente progressiva deve ser considerado tratamento com altas doses de melfalan associado ao transplante autólogo de células hematopoiéticas.^{6,48}

A ciclofosfamida em doses elevadas (com ou sem associação à prednisona) também é uma opção para tratamento da síndrome, mostrando eficácia em até 40% dos pacientes tratados. Uma alternativa para pacientes com doença refratária aos tratamentos anteriores é a poliquimioterapia (VAD, CHOP), embora o uso de vincristina deva ser evitado devido à neurotoxicidade. A corticoterapia com prednisona ou dexametasona é uma opção terapêutica para controle temporário de sintomas como o papiledema.^{47,49}

A lenalidomida, um análogo imunomodulador semelhante a talidomida, aparece como a droga mais promissora para o tratamento da síndrome de POEMS e tem a função de bloquear a secreção aumentada de IL-6, TNF- alfa e VEGF, citocinas relacionadas à fisiopatologia da doença. Eleita como terapia inicial de curto prazo (4-6 meses) em pacientes jovens com elegibilidade para transplante e pode representar uma terapia adequada á longo prazo em pacientes não candidatos ao transplante ou que recaíram após terapia sistêmica.^{32,50} A talidomida foi testada devido suas propriedades anti-inflamatórias, antiangiogênicas e imunomoduladoras. Estudos evidenciaram eficácia clínica, mas o efeito colateral de neurotoxicidade torna seu uso inadequado para pacientes com neuropatia grave.^{51,52,53}

Estudos recentes têm avaliado o uso do bortezomib no tratamento desses pacientes. Devido seu principal efeito secundário ser a neuropatia periférica e o conhecimento



sobre as vantagens e desvantagens do seu uso ainda ser limitado, são necessárias avaliações sobre eficácia e risco-benefício.⁵⁴

Um estudo realizado no hospital Shanghai Changzheng com vinte pacientes que tinham diagnóstico de síndrome de POEMS recente e que receberam tratamento com 3 - 6 ciclos de terapia de indução com base em doses baixas de bortezomib associado a ciclofosfamida e dexametasona mostrou que o tratamento é seguro e eficaz na síndrome de POEMS podendo ser uma potente opção para terapia. Além disso, o estudo relatou que até o momento é difícil comparar regimes baseados em bortezomib com outras opções terapêuticas como melfalan, dexametasona e agentes imunomoduladores porque a maioria dos resultados é de estudos retrospectivos. Para confirmação de superioridade do bortezomib é necessário realizar estudos controlados multicêntricos.^{54,55}

Outra medicação estudada foi o bevacizumab (anti-VEGF) que surgiu como uma nova proposta para o tratamento da doença. Como a maioria dos pacientes com síndrome de POEMS apresenta aumento dos níveis séricos de VEGF, a terapia com o bevacizumab, é considerada uma estratégia de tratamento relevante.^{28,55} Em relatos isolados anticorpos monoclonais bloqueadores do receptor do VEGF (anti-VEGF bevacizumab) foram utilizados com sucesso. Essas descobertas tem sido favoráveis para o prognóstico do paciente pois são uma potente opção terapêutica em pacientes com intolerância à outras medicações.⁵⁵

O transplante autólogo de medula óssea é uma terapia a ser considerada em pacientes jovens com lesões osteoescleróticas disseminadas. Em duas séries, em que foram avaliados, respectivamente, cinco e quatro pacientes submetidos a transplante autólogo de medula óssea, foi visto que houve remissão completa da gamopatia monoclonal de plasmócitos, além de melhora do quadro neurológico e outros sintomas relacionados à doença.^{47,56} Um outro estudo foi realizado em 16 pacientes submetidos a transplante autólogo de medula óssea e 14 pacientes



avaliados apresentaram melhora objetiva dos sintomas e dos achados laboratoriais, além de uma sobrevida global superior a 90%.^{48,57}

Estudos demonstraram que pacientes com síndrome de POEMS que realizaram transplante de medula óssea autólogo apresentaram melhora significativa da neuropatia durante o acompanhamento de curto e longo prazo, havendo redução na morbidade e 21 deficiência, porém, nenhum paciente necessitou de uso de cadeira de rodas a longo prazo.^{56,58}

A terapia com plasmaférese e imunoglobulinas não são eficazes no tratamento da síndrome de POEMS. Em pacientes com idade inferior a 70 anos e sem contra-indicações, a quimioterapia em doses elevadas é a primeira opção como tratamento, sendo seguida do transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogas em caso de refratariedade. ^{48,58}.

3.8 COMPLICAÇÕES E PROGNÓSTICO DA SÍNDROME DE POEMS

A doença é potencialmente fatal e a qualidade de vida do paciente deteriora-se devido a uma neuropatia progressiva, edema periférico maciço, derrame pleural e ascite². Complicações graves, como falência multiorgânica relacionada à síndrome de extravasamento capilar, doença pulmonar restritiva e hipertensão pulmonar resultam em um prognóstico adverso. As complicações cardiorrespiratórias e infecções, como a broncopneumonia, são as principais causas de óbitos nesses pacientes.^{59,60}

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome de POEMS é uma entidade clínica rara, de acometimento sistêmico e muitas vezes não reconhecida. O conhecimento médico aprimorado permite o reconhecimento da síndrome e o estabelecimento do diagnóstico diferencial perante doenças com manifestações clínicas em comum, como: polineuropatia crônica inflamatória desmielinizante e mieloma múltiplo.



O diagnóstico precoce é fundamental para que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível e evite o agravamento clínico do paciente.

Quanto ao tratamento, para doenças localizadas a melhor opção ainda é a radioterapia. Altas doses de melfalan associado ao transplante autólogo de medula óssea devem ser consideradas para terapia em pacientes jovens com lesões osteoescleróticas generalizadas e pacientes com neuropatia rapidamente progressiva.

A lenalidomida surge como uma medicação promissora, eleita para terapia a curto prazo em jovens e longo prazo para candidatos não indicados para transplante e pacientes sem remissão da doença após tratamento sistêmico com altas doses.

O bortezomib em baixas doses associado a ciclofosfamida e dexametasona também aparece como um tratamento seguro e eficaz, limitado apenas pelo seu principal efeito colateral, a neuropatia periférica. O bevacizumab, um anti-VEGF, tem sido a estratégia de tratamento mais relevante a ser utilizada na síndrome de POEMS, permitindo além disso, avaliar a regressão da doença através da dosagem dos níveis séricos de VEGF.

Portanto, o conjunto de informações fundamentadas na revisão de literatura amplia visão médica e favorece o melhor acompanhamento do paciente com essa síndrome.

REFERÊNCIAS

1. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk- - stratification and management. Am J Hematol. 2011;86(7):591-601.
2. Scheinker Y. Polyneuritis bei einemplasmazellulären Myelom des Sternums. Dtsch Z Nervenheilkd. 1938;147:247. [in German].
3. Crow RS. Peripheral neuritis in myelomatosis. Br Med J. 1956;2:802-4.



4. 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.
5. Soubrier M, Sauron C, Souweine B, *et al.* Growth factors and proinflammatory cytokines in the renal involvement of POEMS syndrome. *Am J KidneyDis*.1999;34:633-638.
6. Arana, Carlos *et al.* POEMS Syndrome (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Gammopathy and Skin Changes) Treated with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Case Report and Literature Review. *The American Journal of Case Reports* 16. 2015;124–129. .
7. Czezko LEA, Ferreira AM, Romanzini NB e col. Síndrome de POEMS associada à doença de Castleman. Relato de caso e revisão da literatura. *RevBrasClin Med*. São Paulo, 2013jan-mar;11(1):85-8.
8. Arimura K. Increased vascular endothelial growth factor (VEGF) is causative in Crow-Fukase syndrome. *RinshoShinkeigaku*, 1999;39:84–5.
9. Miest, R. Y. N., Comfere, N. I., Dispenzieri, A., Lohse, C. M. and el-Azhary, R. A. Cutaneous manifestations in patients with POEMS syndrome. *International Journal of Dermatology*. 2013;52:1349–1356.
10. D'Souza A, Lacy M, Gertz M, *et al.* Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. *Blood*. 2012;120:56–62.
11. Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Reviews*. 2007; 21: 285–299.



12. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538.
13. Bulisani ACP, Bueno LSM, Silva MJB e col. Síndrome POEMS (Polineuropatia, Organomegalia, Endocrinopatia, Proteína M e Alterações da Pele). Relato de Caso. *Rev Bras Clin Med.* 2008;6:202-204.
14. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood.* 2003;101(7).
15. Scarlato M, Previtali SC. POEMS syndrome: the matter-of-fact approach. *Curr Opin Neurol.* 2011;24(5):491-6.
16. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-- stratification and management. *Am J Hematol.* 2015; 90(10):951-62.
17. 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.
18. Kelly JJ Jr. The electrodiagnostic findings in peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve.* 1983;6:504–509.
19. Mauermann ML, Sorenson EJ, Dispenzieri A, et al. Uniform demyelination and more severe axonal loss distinguish POEMS syndrome from CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83:480–486.
20. Scarlato M, Previtali SC, Carpo M, et al. Polyneuropathy in POEMS syndrome: Role of angiogenic factors in the pathogenesis. *Brain.* 2005;128:1911–1920.



21. Oehadian A, Prasetya D, Fadjar TH: POEMS syndrome: a rare case of monoclonal plasma proliferative disorder. *ActaMedIndones*. 2010;42:100– 103.
22. Dao LN, Hanson CA, Dispenzieri A, et al. Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: A distinctive combination of plasma cell, lymphoid and myeloid findings in 87 patients. *Blood*. 2011;117:6438–6444.
23. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology*. 1984;34:712–20.
24. Zavascki et al. Síndrome de POEMS: Relato de caso. *Revista AMRIGS*. 2005; 49 (1): 34-36.
25. Bitter MA, Komaiko W, Franklin WA, et al. Giant lymph node hyperplasia with osteoblastic bone lesions and the POEMS (Takatsuki's) syndrome. *Cancer*. 1985;56(1):188–94.
26. Nishi J, Maruyama I. Increased expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in Castleman's disease: proposed pathomechanism of vascular proliferation in the affected lymph node. *Leuk Lymphoma*. 2000;38(3-4):387-94.
27. 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;21:1390–7.
28. Nobile-Orazio E, Terenghi Fm, Giannotta C, et al. serum VEGF levels in POEMS syndrome and in immune mediated neuropathies. *Neurology*. 2009;72:1024–6.
29. Briani C, Fabrizi GM, Ruggero S, et al. Vascular endothelial growth factor helps differentiate neuropathies in rare plasma cell dyscrasias. *Muscle Nerve*. 2011;43:164–7.



30. Cui RT, Yu SY, Huang XS, et al. The characteristics of ascites in patients with POEMS syndrome. *Ann Hematol.* 2013;92:1661–4.
31. Higuchi M, Kamijo H, Koyama T, et al. POEMS syndrome caused refractory ascites in a polycystic disease patient undergoing hemodialysis. *ClinExpNephrol.* 2003;7(4):301–5.
32. Nozza, Andrea. POEMS SYNDROME: An Update. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases.* 2017; 20:1705-1.
33. Schey S. Osteosclerotic myeloma and ‘POEMS’ syndrome. *BloodRev.*1996;10:75-80.
34. Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:836–42.
35. Perniciaro C. POEMS syndrome. *SeminDermatol.*1995;14:162-5.
36. Tsai C, Lai C, Chan H, Kuo T. Glomeruloid hemangioma: a specific cutaneous marker of POEMS syndrome. *Int J Dermatol.* 2001;40:403–405.
37. González-Guerra E, Haro MR, Farina MC, Martin L, Manzarbeitia L, Requena L. Glomeruloidhaemangioma is not always associated with POEMS syndrome. *ClinExpDermatol.* 2009;34:800–803.
38. Yuri T, Yamazaki F, Takasu K, Shikata N, Tsubura A. Glomeruloid hemangioma. *Pathol Int.* 2008;58:390–395.
39. Rosa, Dário Júnior de Freitas et al. Eritemaelevatumdiutinum como diagnóstico diferencial das doenças reumatológicas: relato de caso. *Rev. Bras. Reumatol.* 2012; pp.291-294.



40. Rover PA, Bittencourt C, Discacciati MP, ZaniboniMC, Arruda LHF, Cintra ML. Erythema *elevatum diutinum* as a first clinical manifestation for diagnosing HIV infection: case history. São Paulo Med J. 2005;123(4):201.
41. Albitar, S et al. POEMS syndrome, steroid-dependent diabetes mellitus, erythema elevatum diutinum, and rheumatoid arthritis as extramedullary manifestations of plasma cell dyscrasia. American Journal of Kidney Diseases.1998; e3.1 - e3.4.
42. Cui R, Yu S, Huang X. Papilloedema is an independent prognostic factor for POEMS syndrome. J Neurol. 2014;261:60–5.
43. Zhang X, Cai QQ, Huang XF, et al. Ocular manifestations and treatment outcomes in chinese patients with poems syndrome. Retina. 2016; Epub ahead of print.
44. Yoshitomi Y, Kawano Y, Kojima S, Murakami K, Matzuoka H, Imakita M, et al. Progressive renal failure in POEMS syndrome. Nephron. 1998;79:377-78.
45. Allam JS, Kennedy CC, Aksamit TR, Dispenzieri A. Pulmonary manifestations in patients with POEMS syndrome: a retrospective review of 137 patients. Chest. 2008;133:969–974.
46. Oehadian A, Prasetya D, Fadjar TH: POEMS syndrome: a rare case of monoclonal plasma proliferative. 2010;42(2):100-3.
47. Kuwabara S, Hattori T, Shimoe Y, Kamitsukasa I. Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry.1997; 63:385.



48. Síndrome de POEMS (mieloma osteoesclerótico). *Rev. Bras.Hematol. Hemoter.* 2007;pp.98-102.
49. Gherardi RK, Belec L, Soubrier M, *et al.* Overproduction of pro inflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. *Blood* 1996; 87:1.458-1.465.
50. Misawa S, Sato Y, Katayama K, *et al* Vascular endothelial growth factor as a predictive marker for POEMS syndrome treatment response: retrospective cohort study *BMJ Open.* 2015;5:e009157.
51. Sinisalo M, Hietaharju A, Sauranen J, Wirta O. Thalidomide in POEMS syndrome: case report. *Am J Hematol.* 2004;76:66–8.
52. Kim SY, Lee SA, Ryoo HM, *et al.* Thalidomide for POEMS syndrome. *Ann Hematol.* 2006;85:545–6.
53. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, *et al.* Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1255–7.
54. He, H., Fu, W., Du, J., Jiang, H. and Hou, J., Successful treatment of newly diagnosed POEMS syndrome with reduced-dose bortezomib based regimen. *Br J Hematol.* 2017;bjh.14497.
55. Straume O, Bergheim J, Ernst P. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood.* 2006;107:4972–3.
56. Karam, Chafic *et al.* Polyneuropathy Improvement Following Autologous Stem Cell Transplantation for POEMS Syndrome. *Neurology.* 2015; 1981–1987.



57. Dispenzieri A, Moreno-Aspitia A, Suárez GA, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. *Blood*. 2004;104:3400–7.

58. Abrisqueta P, Rovira M, Cibeira MT, et al. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos em el síndrome de POEMS: resultados en 4 casos. *Medicina clínica*. 2007;129:578–81.

59. 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.

60. Jeunon T, Sampaio AL, Caminha RC, Reis CU, Dib C. Hemangioma glomerulóide e a síndrome POEMS. Relato de dois casos e revisão da literatura. *Bras Dermatol*. 2011;86:1167–1173.