

Síndrome de POEMS con nefropatía

A. Rodríguez Jornet*, M. Monteagudo**, F. J. Andreu***, J. M. Martínez Pérez****, E. Ponz*,
D. Torremorell** y M. García García*

* Sección de Nefrología. **Servicio de Medicina Interna. ***Servicio de Anatomía Patológica. ****Sección de Neurología. Hospital Parc Taulí, Sabadell (Barcelona).

RESUMEN

Describimos el caso de un paciente diagnosticado de síndrome de Crow-Fukase o POEMS, cuya biopsia renal demostró una nefropatía con aspectos histológicos de glomerulopatía mesangiocapilar, acompañados de fenómenos de mesangiolisis muy llamativos y de afectación tubulointersticial con cilindros homogéneos tipo mielomatoso intratubulares. La inmunofluorescencia fue positiva para cadenas ligeras kappa, en patrón peritubular-lineal. Concluimos que la afectación renal en el síndrome POEMS es clínicamente inusual, pero que puede ser más frecuente con la práctica de la biopsia renal. Esta nefropatía puede incluir aspectos de daño glomerular (mesangiolisis) e intersticial.

Palabras clave: **Síndrome POEMS. Microangiopatía glomerular. Afectación intersticial.**

POEMS SYNDROME AND NEPHROPATHY

SUMMARY

We describe a patient with POEMS or Crow-Fukase syndrome whose needle renal biopsy specimen showed nephropathy, with findings compatible with a mesangiocapillar glomerulopathy. This biopsy showed phenomena of glomerular mesangiolysis and tubulointerstitial damage with homogeneous tubular casts. The immunofluorescence was positive for kappa light chains, apparently in peritubular-linear form. We conclude that the renal pathology in POEMS syndrome seldom causes symptoms, but it may be more frequent histologically. This nephropathy can show aspects of glomerular (mesangiolysis) and interstitial damage.

Key words: **POEMS syndrome. Renal microangiopathy. Interstitial involvement.**

Introducción

En 1968 se describió el primer caso de síndrome (sd) de Crow-Fukase ¹, consistente en polineuropatía, anasarca, alteraciones cutáneas, endocrinopatía, disglobulinemia y organomegalia. A partir de entonces

se han descrito varios casos más, asociados o no a mieloma múltiple ²⁻⁹. Transcurridos 20 años, en 1988, se describió un caso del mencionado sd, definido por cinco criterios, denominándolo de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, banda monoclonal, alteraciones cutáneas), con afección renal, en concreto una glomerulopatía que se manifiesta con lesiones de microangiopatía (map) ¹⁰. Hasta la actualidad, los casos con disfunción renal detallada histológicamente son muy escasos. Se presenta uno de los primeros casos descritos en la literatura europea con afectación renal, en el que además coinciden manifestaciones histológicas glomerulares e intersticiales, hecho descrito sólo en una ocasión previa ¹¹.

Recibido: 18-X-93.

En versión definitiva: 21-II-94.

Aceptado: 25-II-94.

Correspondencia: Dr. A. Rodríguez Jornet.

C./ Arquímedes, 115, 1º 1.

08224 Terrasa (Barcelona).

Observación clínica

Enfermo de 42 años de edad, de origen portugués, con antecedentes personales de ingesta de alcohol de 190 g/día; en 1980 ingresó en un hospital por dolor abdominal y fue diagnosticado de pancreatitis. Se apreciaron unas lesiones cutáneas de color pardo, redondas y ovaladas, que afectaban a todo el cuerpo respetando las palmas, plantas y cabeza; y en abdomen una hepatomegalia. En 1982 presentó inestabilidad cefálica, diplopía, disartria y parestesias en extremidades inferiores; una TC cerebral y una arteriografía de troncos supraaórticos fueron normales, y fue tratado con antiagregantes plaquetares. En 1988 se le practicaron una biopsia cutánea (BC), cuyos resultados fueron compatibles con un histiocitoma eruptivo generalizado, y una biopsia hepática (BH) cuya histología fue informada como normal.

En 1989 ingresa de nuevo por dolor abdominal; en la gastroscopia se observó una gastritis atribuible a los salicilatos. La ecografía (ECO) abdominal puso de manifiesto una hepatosplenomegalia homogénea compatible con el diagnóstico de hepatopatía crónica; las siluetas renales eran normales.

En agosto de 1991 ingresó por nuevos episodios de dolor abdominal, a veces acompañados de vómitos y diarrea con deposiciones pastosas en número de dos a tres al día, astenia, anorexia y pérdida de 10 kg de peso en el último año. Además, había impotencia coeundi desde hacía dos años, poliuria y polidipsia.

La exploración física mostró un paciente con mal estado general, apirético, peso 52 kg, TA 140/85 mmHg, lesiones cutáneas maculares, induradas, pardas, redondas u ovaladas, generalizadas por todo el cuerpo, respetando cabeza, palmas y plantas; había una acrosclerosis, dificultad para abrir la boca, acropaquia y Dupuytren bilateral. Se palpaban adenopatías laterocervicales e inguinales y hepatomegalia de 3 a 4 cm por debajo del reborde costal. Abolición generalizada de los reflejos osteotendinosos, discreta paresia distal de extremidades superiores, con sensibilidad táctil al dolor, vibratoria y térmica normales; movimientos de coordinación normales. Borramiento de la papila en el examen del fondo de ojo.

En la analítica completa destacó VSG 53 mm/1.^ªh, Hb 6,8 mmol/L, siendo el resto de hemograma totalmente normal, así como lo fue el resto de analítica básica, a excepción de: urea, 8,3 mmol/l; creatinina, 177 micromol/l; ácido úrico, 2,05 mmol/l; colesterol, 2,5 mmol/l. La determinación de inmunoglobulinas fue normal, con tan sólo un discreto aumento de las IgA, sin constatarse una banda monoclonal, por inmunofijación en el suero. C3, C4 y PCR normales. Las siguientes determinaciones fueron negativas: HBsAg, anti-Hbs, anti-Hbc, anti-VHC, crioglobuli-

nas, anticuerpos (Acs) antinucleares, látex, Waaler-Rose, serología luética, alfa-fetoproteína, Acs antirroglobulina, porfirinas. En orina: proteinuria, 1 g/24 horas, sedimento: 10-15 hematíes y 1-2 leucocitos/campo; densidad, 1,005; pH, 5,5. Uroproteínograma: proteinuria no selectiva, apareciendo por inmunofijación cadenas ligeras kappa con componente monoclonal.

Las determinaciones séricas hormonales fueron: testosterona, 31 pmol/L (N 39-129); TSH, 9,79 mcU/ml (N 0,25-3,1); fueron normales las de FSH, LH, prolactina y cortisol; en el límite inferior de la normalidad se hallaban las T3 y T4.

ECC y Rx tórax sin alteraciones destacables; ECO abdomen: hepatosplenomegalia homogénea. Examen oftalmológico: edema de papila bilateral. EMG: compatible con polineuropatía sensitivomotora, de tipo desmielinizante, con degeneración axonal secundaria. Tránsito esofagogastroduodenal y de intestino delgado normal, con tan sólo una discreta hernia de hiatus. Gastroscopia con tomas biópsicas normales; la tinción con rojo Congo (rC) fue negativa. Colonoscopia: se apreció un pequeño pólipo que se resecó cuya histología mostró un adenoma tubular, también rC negativo, así como la biopsia rectal. Grasa subcutánea de aspiración abdominal: rC negativo. TC cerebral normal. TC abdominal: hepatosplenomegalia. Rx ósea: lesiones degenerativas en columna vertebral y elongaciones osteofíticas en falanges. Biopsia médula ósea normal con preservación de las tres series sin mostrar infiltración por células plasmáticas.

En la biopsia renal (BR) se observó una glomerulopatía mesangiocapilar con fenómenos muy llamativos de mesangiólisis (mgl) (fig. 1) y lesión tubulointersticial con cilindros tubulares homogéneos (fig. 2) y lesión exudativa vascular, compatible con enfermedad (enf) por depósito de cadenas ligeras (cl); rC negativo. La inmunofluorescencia (IF) fue positiva para cl kappa de forma lineal y peritubular. La biopsia ganglionar mostró una hiperplasia angiofolicular compatible con enf de Castleman tipo hialino-vascular o mixto (fig. 3).

La anatomía patológica (ap) de la BC fue compatible con histiocitoma fibroso benigno; rC negativo.

El paciente mejoró en su estado general durante el ingreso hospitalario: se limitó la diarrea y desapareció el dolor abdominal con tratamiento (tto) sintomático. Con el diagnóstico (DGO) de sd POEMS y enf de Castleman, fue tratado con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día y melfalan 0,25 mg/kg/día durante 4 días, en tandas que se repitieron cada seis semanas (recibió seis ciclos de tto). A los doce meses de terapéutica el paciente está en muy buen estado general, asintomático, con peso de 62 kg, VSG 35 mm/1.^ªh,

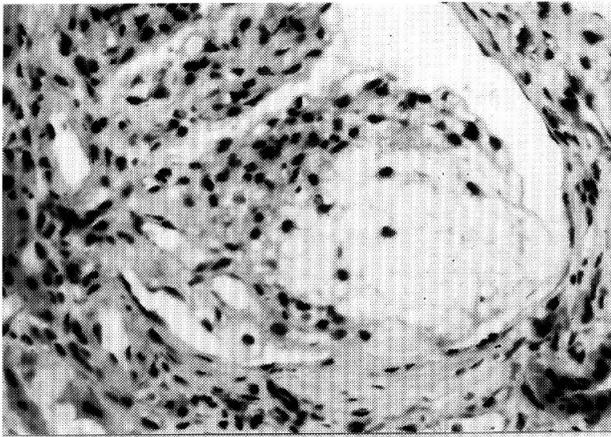


Fig. 1.—La biopsia renal muestra aspectos muy llamativos de mesangiólisis glomerular (HE × 500).

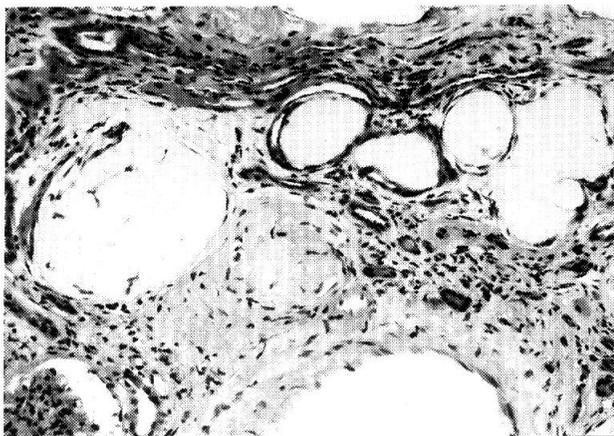


Fig. 2.—La biopsia renal también muestra aspectos de afectación tubulointersticial con cilindros intratubulares de tipo mielomatoso (HE × 500).

hemograma normal, creatinina 115 micromol/L, proteinuria 0,9 g/24 horas, sin hematuria; han desaparecido las adenopatías y mejorado la impotencia coeundi.

Discusión

El enfermo que presentamos es diagnosticado de sd de POEMS por cumplir sus criterios y a pesar de su antecedente enólico, considerando que la falta de hallazgos secundarios al alcohol en la BH y el tipo de polineuropatía en el EMG descartan que estas afectaciones lo fueran por su enolismo.

El sd POEMS es una enf multisistémica en la que el hecho común es la discrasia de células plasmáticas

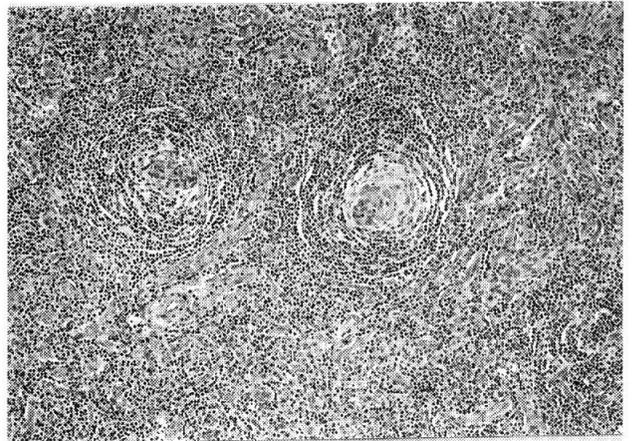


Fig. 3.—La biopsia del ganglio linfático muestra hiperplasia angiofoliolar sugestiva de enfermedad de Castleman, tipo hialino-vascular o mixto (HE × 400).

(dcp); es de presentación poco frecuente y se caracteriza por la asociación de los cinco criterios, siendo su patogenia incierta ¹⁰. Se describió inicialmente por autores japoneses ^{2,12} (es conocido también como sd de Crow-Fukase o de Takatsuki) ¹². Suele asociarse a mieloma osteoscleroso, cursa con paraproteinemia (pp) inferior a la del mieloma clásico y afecta a adultos jóvenes ¹⁰. Es de curso más indolente, con mayor presencia de síntomas paraneoplásicos, menor frecuencia de dolor óseo, habiéndose descrito también en Europa y Norteamérica ¹³⁻²⁰. Las adenopatías generalizadas pueden encontrarse hasta en un 65% de los casos, especialmente en los japoneses ¹², asociados o no a lesiones óseas, y con ap de enf de Castleman ^{12,21,22}. En la experiencia de la Clínica Mayo sólo 5 pacientes de 2.714 con dcp tienen un sd POEMS completo y éstos no tienen un comportamiento clínico distinto de los pacientes con mieloma osteoscleroso y polineuropatía ²⁰.

En 1986 se describió un paciente con DGO de sd POEMS con afectación renal con signos de map glomerular en la histología renal ²³, resultados que posteriormente también se han hallado esporádicamente en otros casos descritos, con compromiso renal, de la misma entidad ¹⁰. Recientemente han sido publicados cuatro pacientes con el mismo tipo de ap, consistente en un aumento de la matriz mesangial glomerular con disminución de las luces capilares y, sobre todo, con edema mesangial y fenómenos de mgl segmentaria en la fase activa de la enf ²⁴. Nuestro paciente presenta idénticos signos glomerulares a los descritos en este artículo por autores japoneses, que constituyen la serie descrita más extensa de sd de POEMS con afectación renal histológica ²⁴. Uno de los cuatro pacientes de esta serie presentaba hallazgos compatibles con enf de Castleman en una adenopatía biop-

siada, mientras que otro presentaba proliferación de las células endoteliales y reduplicación de la membrana basal de los vasa-nervorum del nervio periférico biopsiado; esta map de los vasa-nervorum puede encontrarse en polineuropatías asociadas a pp ²⁵.

El artículo de Fukatsu y cols. ²⁴ insiste en los hallazgos de map, que también pueden presentarse en otras entidades, tales como el sd hemolítico urémico y la púrpura trombótica trombocitopénica. Estos autores elaboran la atractiva hipótesis de que un factor posiblemente secretado por las células endoteliales y glomerulares dañadas generalizaría esas lesiones de mgl; ese factor también podría justificar el resto de lesiones endoteliales que se encuentran a nivel de otros órganos en el sd POEMS, esto es, en los vasa-nervorum y en los vasos de los ganglios linfáticos y de la piel, dando pie a la polineuropatía y a los hallazgos adenopáticos y a los pseudohemangiomas cutáneos, respectivamente. Estos mismos autores hallan la interleukina 6 elevada en suero en un paciente con sd POEMS, lanzando la hipótesis de que pudiera ser ésta el factor responsable de la teoría de la agresión crónica sobre las células endoteliales ²⁶.

La enf de Castleman fue descrita como una linfadenopatía hiperplásica circunscrita, benigna, habitualmente asintomática ²⁷. Posteriormente se ha descrito la forma multicéntrica o generalizada de enf de Castleman, que se ha incluido como una variante de dcp ^{21,28}. Está bien documentada la secreción de pp en esta enf ^{11,21}, incluso con eliminación aislada de fragmentos de cadena pesada ²⁹, desconociéndose si se trata de un epifenómeno o si constituye un factor patogénico importante ²⁹.

Histológicamente se consideran dos subtipos principales: el hialino-vascular o angiofolicular y el plasmocelular. Mientras que la mayor parte de cuadros de tipo hialino-vascular se asocian a formas solitarias de la enf de Castleman, las formas plasmocelulares son típicas del Castleman sistémico ^{27,28}.

Estos caracteres de la ap coinciden con los relatos por Fukatsu y cols. en su teoría, y son los que hallamos en nuestro enfermo, objeto de comunicación, el cual tiene de extraordinario el hecho de que aún los hallazgos glomerulares descritos en el sd POEMS, ligados al daño endotelial y vascular en general, con los hallazgos ligados a la secreción de una pp, en concreto de cl kappa, constituyendo una enf por depósito de cl ³⁰⁻³⁴, entidad clínico-patológica que puede cursar con afectación renal tubular y/o glomerular ³⁴, hepática, cardíaca y neurológica (central o periférica), y más raramente con afectación de bazo, ganglios linfáticos, páncreas, tiroides, glándulas suprarrenales y tracto gastrointestinal, siempre por depósito tisular de esas cl paraproteicas ³¹. La enf por depósito de cl se describe como forma aislada y tam-

bién asociada a mieloma, amiloidosis, diversas glomerulopatías, nefropatías tubulointersticiales y a fracaso renal agudo ³³.

Resaltamos los hallazgos en un mismo paciente, de nefropatía del sd de POEMS, de nefropatía por depósito de cl y de cilindros homogéneos intratubulares constitutivos del llamado riñón de mieloma ³⁵⁻³⁸. Al igual que los pacientes descritos por Fukatsu y cols. ²⁴, nuestro enfermo ha seguido una muy buena evolución con el to de prednisona y melfalan, terapéutica semejante a la de cualquier dcp con secreción de pp. Todo ello apoyaría la hipótesis de que estamos en presencia de entidades similares con etiología y patogenia muy común, con pequeñas diferencias a nivel de expresividad clínica.

Bibliografía

1. Shimpo S, Nishitani H y Tsunematsu T: Solitary plasmacytoma with polyneuritis and endocrine disturbances (Jpn). *Nippon Rinsho* 26:2444-2456, 1968.
2. Satoyoshi E, Hosaka H y Yamazaki K: Chronic polyneuropathy associated with multiple myeloma: a case report and review of the literature (Jpn). *Rinsho Shinkeigaku* 13:623-630, 1973.
3. Shimizu T, Mannen T y Toyokura Y: Chronic polyradiculoneuropathy associated with pigmentation, hard hair, edema and impairment of glucose tolerance: report of a case with a review of the literature (Jpn). *Rinsho Shinkeigaku* 16:289-302, 1976.
4. Nagashima T, Yamane Y, Kouzuma K, Ogasawara M, Nagashima K y Mohri N: A case of unique polyneuropathy associated with choked disc, amyotrophy, edema, hard hair, dermal pigmentation, hepatosplenomegaly, polyclonal gammopathy, and generalized lymphadenopathy: report of a case with an immunopathological study (Jpn). *Neurol Med (Tokyo)* 5:351-356, 1976.
5. Suzuki T, Tohgi H, Kameyama M, Shirakura T e Imamura Y: A case of neurogenic proximal muscular atrophy associated with IgA kappa type myeloma (Jpn). *Rinsho Shinkeigaku* 17:739-745, 1977.
6. Kawasaki S, Yamamura Y, Ando M, Ideta T y Tokuyomi H: A case of chronic polyneuropathy associated with a skin pigmentation, endocrinological changes and monoclonal gammopathy (Jpn). *Neurol Med (Tokyo)* 7:497-499, 1977.
7. Nagashima T, Uono M, Yamane Y, Kouzuma K, Ogasawara M y Nagashima K: Chronic polyneuropathy with skin pigmentation, hypertrichosis, edema and abnormal immunoglobulins: an immunological study (Jpn). *Neurol Med (Tokyo)* 7:528-531, 1977.
8. Oda K, Murakami S, Iwashita H y Ohta M: Solitary osteosclerotic myeloma with polyneuropathy, skin hyperpigmentation, hard hair and edema. Report of a case with improvement with cobalt irradiation (Jpn). *Neurol Med (Tokyo)* 8:472-478, 1978.
9. Hirase T, Kimura G, Okamoto S, Araki S y Otsuka Y: A case of ship painter with skin pigmentation, hypergonadotropic hypogonadism and polyneuropathy (Jpn). *Neurol Med (Tokyo)* 18:621-623, 1983.
10. Viard JP, Lesavre Ph, Boitard Ch, Noel LH, Roth A, Said G y Bach JF: POEMS syndrome presenting as systemic sclerosis. Clinical and pathologic study of a case with microangiopathic glomerular lesions. *Am J Med* 84:524-528, 1988.

11. Mizuiri S, Mitsuo K, Sakai K, Hayashi I, Suzuki T, Nagai Y, Ohara T, Hasegawa A y Kawamura S: Renal involvement in POEMS syndrome. *Nephron* 59:153-156, 1991.
12. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, Nishitani H, Kuroiwa Y, Satoyoshi E, Tsubaki T, Igata A y Ozaki Y: The Crow-Fukase syndrome: A study of 102 cases in Japan. *Neurology* 34:712-720, 1984.
13. Amiel JL, Machover D y Droz JP: Dyscrasie plasmocytaire avec artériopathie, polyneuropathie, syndrome endocrinien: une maladie japonaise chez un Italien. *Ann Méd Interne* 126:745-749, 1975.
14. Trentham DE, Masi AT y Marker HW: Polyneuropathy and anasarca: evidence for a new connective-tissue syndrome and vasculopathic contribution. *Ann Intern Med* 84:271-274, 1976.
15. Waldenström JG, Adner A, Gydell K y Zettevall O: Osteosclerotic «plasmocytoma» with polyneuropathy, hypertrichosis and diabetes. *Acta Med Scand* 203:297-303, 1978.
16. Saihan EM, Burton JL y Heaton KW: A new syndrome with pigmentation, scleroderma, gynaecomastia, Raynaud's phenomenon and peripheral neuropathy. *Br J Dermatol* 99:437-440, 1978.
17. Moya Mir MS, Martín Martín F y Barbadillo R: Plasma cell dyscrasia with polyneuritis and dermato-endocrine alterations: report of a new case outside Japan. *Postgrad Med J* 56:427-430, 1980.
18. Becq-Giraudon B, Bontoux D, Lefevre JP y Sudre Y: Dyscrasie plasmocytaire avec polyneuropathie, polyendocrinopathie et polyadénopathie. *Ann Méd Interne* 134:563-568, 1983.
19. Zea-Mendoza AZ, Alonso Ruiz A, García Vadillo A, Moreno Caparrós A y Beltrán Gutiérrez J: POEMS syndrome with neuroarthropathy and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Arthritis Rheum* 27:1053-1057, 1984.
20. Miralles GD, O'Fallon JR y Talley NJ: Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy. The spectrum of POEMS syndrome. *N Engl J Med* 327:1919-1923, 1992.
21. Frizzera G: Castleman's disease and related disorders. *Seminars in Diag Pathol* 5:346-364, 1988.
22. Radaszkiewicz T, Hansmann ML y Lennert K. Monoclonal and polyclonality of plasma cells in Castleman's disease of the plasma cell variant. *Histopathology* 14:11-24, 1989.
23. Fam AG, Rubenstein JD y Cowan DH: POEMS syndrome. Study of a patient with proteinuria, microangiopathic glomerulopathy, and renal enlargement. *Arthr Rheum* 29:233-241, 1986.
24. Fukatsu A, Tamai H, Nishikawa K, Matsukawa W, Yoshida F, Matsuo S, Takeda A, Kodera K, Morozumi K, Ito Y, Miyakawa K, Toriyama T, Kawahara H y Shigematsu H: The kidney disease of Crow-Fukase (POEMS) syndrome: a clinico-pathological study of four cases. *Clin Nephrol* 36:76-82, 1991.
25. Meier C: Polyneuropathy in the paraproteinaemias. *J Neurol* 232:204-214, 1985.
26. Fukatsu A, Ito Y, Yuzawa Y, Yoshida F, Kato M, Miyakawa K y Matsuo S: A case of POEMS syndrome showing elevated serum interleukin 6 and abnormal expression of interleukin 6 in the kidney. *Nephron* 62:47-51, 1992.
27. Castleman B, Iverson L y Menéndez VP: Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 9:822-830, 1956.
28. Frizzera G, Massarelli G, Banks PM y Rossi J: A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease. Pathological findings in 15 patients. *Am J Surg Pathol* 7:211-231, 1983.
29. Urbano Márquez A, Estruch R, Grau JM, Llebaría C, Pastor M y Rozman C: Generalized Castleman's disease with urinary elimination of heavy chain fragments. *Acta Haematol* 71:400-406, 1984.
30. Gipstein RM, Cohen AH, Adams DA, Adams T y Grabie MT: Kappa light chain nephropathy without evidence of myeloma cells. *Am J Nephrol* 2:276-281, 1982.
31. Ganeval D, Noel LH, Preud'homme JL, Droz D y Grunfeld JP: Light-chain deposition disease: Its relation with AL-type amyloidosis. *Kidney Int* 26:1-9, 1984.
32. Palant CE, Bonitati J, Bartholomew WR, Brentjens JR, Walshe JJ y Bentzel CJ: Nodular glomerulosclerosis associated with multiple myeloma. Role of light chain isoelectric point. *Am J Med* 80:98-102, 1986.
33. Sanders PW, Herrera GA, Lott RL y Galla JH: Morphologic alterations of the proximal tubules in light chain-related renal disease. *Kidney Int* 33:881-889, 1988.
34. Venkateshan VS, Faraggiana T, Hughson MD, Buchwald D y Olesnicki L: Morphologic variants of light-chain deposition disease in the kidney. *Am J Nephrol* 8:272-279, 1988.
35. Kyle RA: Multiple myeloma. Review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 50:29-40, 1975.
36. Cohen DJ, Sherman WH, Osserman EF y Appel GB: Insuficiencia renal aguda en enfermos con mieloma múltiple. *Am J Med* 76:247-256, 1984.
37. Misiani R, Tiraboschi G, Mingardi G y Mecca G: Management of myeloma kidney: An anti-light chain approach. *Am J Kid Dis* X:28-33, 1987.
38. Pirani CL, Silva F, D'Agati V, Chander P y Striker LMM: Renal lesions in plasma cell dyscrasias: Ultrastructural observations. *Am J Kid Dis* X:208-221, 1987.