

SINDROM POEMS

POEMS SYNDROME

Bojana Luštrek,¹ Peter Černelč²

¹ Interni oddelek, Splošna bolnišnica Izola, Polje 35, 6310 Izola

² Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Izveček

Izhodišča *Prikazujemo bolnico s sindromom POEMS (polinevropatija, organomegalija, endokrinopatija, monoklonski imunoglobulin, kožne spremembe), pri katorem je periferna polinevropatija povezana z monoklonsko imunoglobulinemijo in osteosklerotičnim plazmocitomom. Opisana je klinična slika, diagnostične preiskave, potek bolezni, možnosti zdravljenja in kdaj nanj pomislimo.*

Ključne besede *polinevropatija; monoklonska imunoglobulinemija; osteosklerotični plazmocitom*

Abstract

Background *We have presented the patient with POEMS syndrome (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M protein, Skin changes) in which peripheral neuropathy was associated with monoclonal gammopathy and osteosclerotic myeloma. The clinical picture, diagnostic procedures, the course of the disease and the treatment are discussed.*

Key words *polyneuropathy; monoclonal immunoglobulin; osteosclerotic myeloma*

Uvod

Sindrom POEMS (polinevropatija, organomegalija, endokrinopatija, monoklonska imunoglobulinemija, kožne spremembe - skin changes) je redka imunoproliferativna bolezen z večorgansko prizadetostjo, povezana z osteosklerotičnim plazmocitomom.

Za postavitev diagnoze potrebujemo obe glavni merili: senzomotorično polinevropatijo in monoklonsko imunoglobulinemijo ter vsaj eno od pomožnih meril: osteosklerotične spremembe kosti, Castelmanovo bolezen, papiledem, organomegalijo (hepatomegalija, splenomegalija, limfadenopatija), edeme (periferni edemi, ascites, plevralni izliv), endokrinopatijo ali kožne spremembe (hiperpigmentacija, hipertrichoza, akrocianoza, hemangiomi). V sklopu sindroma pogosto ugotavljamo tudi utrujenost, hujšanje, eritrocitozo in trombocitozo, betičaste prste, manj pogosto kongestivno srčno popuščanje, pljučno hipertenzijo in ledvično insuficienco, povečano je tveganje za trombotične dogodke.¹ Povprečna starost ob

pojavo bolezni je okrog 50 let, moški zbolevalo nekoliko pogosteje kot ženske.

Etiopatogeneza bolezni ni povsem jasna. Povečana je tvorba določenih proinflammatory citokinov (TNF α , IL-6, IL-1b),² osrednjo vlogo pa ima najverjetneje vaskularni endotelni rastni dejavnik (VEGF), katerega raven je pri bolnikih zvečana.³ VEGF povečuje prepustnost žil v mikroobtoku, spodbuja tvorbo novih žil in pospešuje diferenciacijo osteoblastov. Na ta način povzroča sekundarno mikroangiopatijo in osteosklerotične spremembe.^{4,5} Nevropatija, ki je običajno glavni bolezenski znak, je posledica prizadetosti žilja (vasa nervorum). Morebitnih imunsko pogojenih okvar živčevja niso dokazali.⁶ Serumska koncentracija VEGF je sorazmerna z aktivnostjo bolezni, morda ima tudi napovedni pomen.⁶

S pregledom kostnega mozga lahko potrdimo le zmerno povečanje števila plazmocitomskih celic od 5 do 20 %. Večinoma je izvid nediyagnostičen in pokaže hiperceularni kostni mozeg z reaktivnimi spremembami. Klon plazmocitomskih celic tvori monoklonski imunoglobulin IgA/lambda ali IgG/lambda.¹

Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

Bojana Luštrek, dr. med., Interni oddelek, Splošna bolnišnica Izola, Polje 35, 6310 Izola

Prikaz bolnika

Do tedaj pretežno zdravo 30-letno bolnico smo avgusta 2007 sprejeli na interni oddelek zaradi teden dni trajajoče driske. Deset dni se je slabo počutila, imela je občutek napetosti v trebuhu. Več mesecev je opažala povečano bezgavko levo v vratu, pozneje so se pojavile še bezgavke desno v vratu in v zatilju ter v dimljah. Rahlo je otekla v noge. V noge jo je zeblo. Menstruacije je imela redne do februarja leta 2007, pozneje se je pojavila polimenoreja. Rodila ni. Mama se zdravi zaradi Sjögrenovega sindroma, oče pa ima kronični bronhitis.

Ob sprejemu je bila neprizadeta, normotenzivna, evpnolična. Tipne so bile drobne elastične bezgavke v vratu in bezgavke do velikosti do 1 cm v zatilju in v dimljah. Dihanje je bilo normalno. Srčna akcija je bila ritmična s frekvenco 106/min, šumov ni bilo slišati. Trebuh je bil mehak, nekoliko boleč pod desnim rebrnim lokom, jeter nismo otipali. Prisotne so bile blage nevtisljive otekline spodnjih udov.

Med laboratorijskimi preiskavami smo ob sprejemu ugotavljali pospešeno sedimentacijo eritrocitov 76 mm/h in ob tem normalen CRP. V hemogramu je bila prisotna trombocitoza $610 \times 10^9/L$ brez drugih sprememb v krvni sliki (levkociti $7,4 \times 10^9/L$, hemoglobin 124 g/L, hematokrit 0,37). Hepatogram je bil v mejah normale, kreatinin 110 $\mu\text{mol/L}$, koncentracija kalcija je bila normalna. Koprokultura je bila negativna, blato na Rotavirus in Adenovirus negativno. V urinu proteinurija 1+.

Prve dni je zaradi suma na okužbo 5 dni prejela ciprofloksacin. Driska je v nekaj dneh povsem izzvenela, tudi občutek napetosti v trebuhu je popustil. Zvečane telesne temperature ni imela.

Presenetil je izsledok UZ trebuha, ki je pokazal povečano jetra zgoščene in grobe strukture parenhima, povečano vranico z drobnimi hipoehogenimi spremembami, manjšo količino ascitesa in številne povečane bezgavke v retroperitoneju. Portalna in vrančna vena sta bili normalno prehodni.

Zaradi nejasnih sprememb smo se odločili za dodatne preiskave. Določili smo tumorske označevalce (CEA, CA 125, CA 19-9, CA 15-3, alfa-fetoprotein), ki so bili vsi v mejah normale. V proteinogramu smo ugotavljali monoklonski zobec, imunoelektroforeza je potrdila monoklonski IgG/lambda v koncentraciji 23 g/L. Lahke verige lambda in monoklonski Ig so bili prisotni tudi v urinu. Proteinurija je bila 0,52 g/dan.

Ascites je bil biokemično eksudat, med celicami so prevladovali limfociti. Izvid ščitničnih hormonov je ustrezal hipotireozii: TSH 5,49 mE/L (N: 0,46-4,68), FT3 4,49 nmol/L (N: 4,26-8,10), FT4 8,36 pmol/L (N: 10,0-28,2). Pričeli smo nadomestno zdravljenje z L-tiroksinom. Pregledana je bila pri ginekologu, ki ni ugotavljal posebnosti. Bris cervikalnega kanala je potrdil *Chlamydia trachomatis*, zdravljenje z azitromicinom je bilo uspešno.

Na rentgenogramu prsnih organov ni bilo posebnosti, na nativni sliki trebuha pa so bile vidne sklerotične spremembe vretenc Th11, S1 in S2 ter v področju levega sakroiliakalnega sklepa.

Aspiracijska biopsija bezgavke v zatilju je pokazala reaktivne spremembe, za ekscizijo in histološki pregled ene od povečanih bezgavk pa se bolnica ni odločila. Punkcija kostnega mozga je bila suha, pri histološkem pregledu pa so bile sprva vidne le reaktivne spremembe.

Po opravljenih preiskavah smo posumili na imunoproliferativno bolezen in bolnico za dodatno opredelitev napotili na KO za hematologijo v Ljubljano, kamor je bila sprejeta septembra 2007. Opazila je, da je shujšala v enem

mesecu 11 kg. Občasno je opažala modrikava stopala, ki so bila občutljiva na dotik. Druge nove simptomatike ni imela.

Z RTG slikanjem skeleta (plazmocitomska serija) niso ugotovili značilnih sprememb za diseminirani plazmocitom, temveč osteosklerotične ter mešane osteosklerotične in osteolitične spremembe Th11, L4, L5 in križnice. Histološki pregled kostnega mozga je pokazal nodularni infiltrat dobro diferenciranega plazmocitoma, ki je zajemal 20 % celic.

Označevalci za virusne hepatitis A, B in C ter HIV so bili nereaktivni. UZ srca ni pokazal sprememb, značilnih za amiloidozo. Z dodatnimi endokrinološkimi preiskavami je bila ugotovljena blago zvečana raven prolaktina, galaktoreje ni imela. Z EMG so odkrili znake aksoske motorične nevropatije.

Na osnovi opisanih preiskav je bila postavljena diagnoza osteosklerotični plazmocitom/sindrom POEMS. Bolnici smo predlagali zdravljenje z obsevanjem sprememb na skeletu hrbtenice, nato pa sistemsko zdravljenje s kemoterapijo po shemi VAD (vinkristin, doksorubicin, deksametazon) in kasneje zdravljenje z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

Bolnica se za predlagano zdravljenje ni odločila. Želela je pridobiti dodatne informacije o bolezni in drugo mnenje iz tujine. V naslednjih mesecih je še naprej hujšala, izgubila je več kot 20 kg. Količina ascitesa je naraščala, potrebna je bila razbremenilna paracenteza. Poslabšala se je ledvična funkcija. Kreatinin je novembra 2007 porastel do 130 $\mu\text{mol/L}$. V tem obdobju je opravila še gastroskopijo, ki je pokazala gastritis in hiatusno kilo, ter magnetnoresonančno slikanje prizadetega dela hrbtenice, s katerim smo potrdili osteosklerotične spremembe v Th11 in mešane osteosklerotične in osteolitične spremembe v križnici s širjenjem v spinalni kanal (Sl. 1). Do



Sl. 1. Sagitalni MRI prikaz spodnjega dela prsne in ledvene hrbtenice ter križnice pokaže osteosklerotično spremembo v Th11 (puščica) in mešane sklerotične in litične spremembe L4 in križnice.

Figure 1. Sagittal MRI scan through lower thoracic and lumbar region and sacrum demonstrates osteosclerotic lesion in Th11 (arrow) and mixed sclerotic and lytic lesions in L4 and sacrum.

sredine januarja 2008 se bolnica še ni odločila za specifično zdravljenje. Heteroanamnestično izvemo, da je zaradi obsežnega ascitesa ponovno hospitalizirana v tujini. Dodatno so se pojavile težave pri hoji.

Razpravljanje

Bolnica je bila sprejeta zaradi driske, ki je v nekaj dneh povsem izzvenela. Že v začetku smo na osnovi povečanih bezgavk, trombocitoze in pospešene sedimentacije eritrocitov ter nato opravljenem UZ trebuha, ki je pokazal hepatosplenomegalijo, retroperitonealno limfadenopatijo in ascites posumili, da ne gre zgolj za običajen enterokolitis in pričeli iskati kronično vnetno dogajanje oz. maligno bolezen.

Po ugotovitvi monoklonskega zobca v proteinogramu in z imunoelektroforezo dokazanega monoklonskega IgG/lambda smo pomislili na imunoproliferativno bolezen.

Pri bolnikih s sindromom POEMS je običajno v ospredju nevropatija. Značila je distalna, simetrična senzomotorična polinevropatija, ki je posledica aksonske degeneracije in demielinizacije.^{1,6} Senzorični prizadetosti (parestezije, občutek mrzlih nog) se kasneje pridruži mišična oslabelelost. Avtonomno živčevje običajno ni prizadeto.

Nevropatija je eden od glavnih meril za postavitve diagnoze, v do 5 % pa se lahko pojavi pozneje v poteku bolezni.¹ Pri naši bolnici nevrološka simptomatika ni bila huda in nanjo sprva nismo bili pozorni. Z EMG smo potrdili motorično nevropatijo.

Za sindrom POEMS je po definiciji potrebna tudi monoklonska imunoglobulinemija. Značilna je prisotnost lahke verige lambda. Koncentracija monoklonskega Ig je v večini primerov pod 11 g/L, le v 7 % primerov je monoklonski zobec večji od 20 g/L.¹ Pri naši bolnici smo dokazali monoklonski IgG/lambda v koncentraciji 23 g/L. S histološkim pregledom smo ugotovili 20 % plazmocitomskih celic v kostnem mozgu, kar srečamo običajno v manj kot 15 %. Večinoma je kostni mozeg reaktiven ali normalen.¹

Drugih sprememb, značilnih za diseminirani plazmocitom (anemija, osteolitične spremembe v kosteh, patološki zlomi, hiperkalcemija), pri bolnici nismo odkrili. S slikanjem skeleta smo ugotovili osteosklerotične spremembe v hrbtenici, kar je za bolezen zelo značilno in se pojavlja pri skoraj vseh bolnikih (97 %). Samo sklerotične spremembe ima 47 % bolnikov, v 51 % so spremembe mešane sklerotične in litične.¹ Najpogosteje so prizadete kosti medenice, hrbtenice, reber in zgornje tretjine stegenic. Za razliko od sprememb pri diseminiranem plazmocitomu te spremembe niso boleče.

V sklop sindroma POEMS sodi tudi moteno delovanje endokrinih žlez, najpogosteje hipogonadizem z erektilno disfunkcijo in ginekomastijo pri moških ter nerednim menstruacijskim ciklom pri ženskah, hipotireoza in sladkorna bolezen.^{1,7} Pri naši bolnici smo odkrili hipotireozo in uvedli nadomestno zdravljenje. Imela je neredne menstruacije. Mehanizem nastanka endokrinopatije ni znan. Najverjetneje je posledica funkcionalne motnje v delovanju žlez, morebitnih strukturnih sprememb niso odkrili, tudi ne specifič-

nih protiteles proti hormonom ali njihovim receptorjem.⁷

Za sindrom POEMS je značilna organomegalija. Vranica je povečana v 24 % primerov, povečana jetra ima 22 % bolnikov, limfadenopatijo pa 26 % bolnikov. Pri naši bolnici smo odkrili vse tri značilnosti. Citološko so bile spremembe v bezgavki reaktivne, v približno 20 % pa imajo bolniki Castelmanovo bolezen.¹

Bolnica je imela tudi ascites in blage otekline spodnjih udov. Pojavila se je ledvična insuficienca, ki je redka, skoraj vedno pa v kombinaciji z ascitesom.¹

Poleg tega smo ugotovili akrocianozo. Od kožnih sprememb so pri sindromu POEMS najpogosteje prisotne še hiperpigmentacije, izrazita poraščenost in hemangiomi.¹

Prvi primer bolezenske slike, danes znane kot sindrom POEMS, je leta 1938 opisal Scheinker, prvo poročilo o bolniku z osteosklerotičnim plazmocitomom in polinevropatijo v Sloveniji pa sega v leto 1993.⁸ Od tedaj je bil pri nas opisan le še en bolnik s sindromom POEMS.⁹

Naravni potek je pri sindromu POEMS ugodnejši kot pri diseminiranem plazmocitomu. Srednje preživetje bolnikov je 13,7 leta. Slabšo napoved izida imajo bolniki z betičastimi prsti, preživetje je 2,6 leta, in bolniki s povečano zunajžilno prostornino (periferni edemi, ascites, plevralni izliv) 6,6 leta, medtem ko število izpolnjenih pomožnih meril ob postavitvi diagnoze, število osteosklerotičnih sprememb in obsežnost plazmocitomske infiltracije na preživetje ne vplivajo.¹

Nevropatija je napredujoča in lahko priklene bolnika na posteljo. Smrt navadno nastopi zaradi okužbe ob izčrpanosti ali odpovedi srca in ožilja. Bolniki, ki so umrli zaradi ledvične odpovedi, so vsi imeli ascites.¹

Bolnike z omejenimi osteosklerotičnimi spremembami zdravimo z obsevanjem z ionizirajočimi žarki, druge s citostatiki in glukokortikoidi. Zlasti pri mlajših bolnikih z obsežnimi spremembami v kosteh pride po zdravljenju s citostatiki in obsevanju z ionizirajočimi žarki v poštev tudi avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic.^{1,10} Zdravljenje s plazmaferezo in intravenskimi imunoglobulini se je izkazalo za neučinkovito,¹ poskusi zdravljenja z učinkovinami, ki delujejo proti določenim citokinom in VEGF pa so zaenkrat še v fazi raziskav. Obstajajo spodbudna poročila o ugodnih učinkih zdravljenja z bevacizumabom (anti-VEGF),¹¹ vendar se zaradi nepredvidljivega učinka in toksičnosti zaenkrat uporablja le v izbranih primerih.^{12,13}

Zaključki

Sindrom POEMS je zelo redka imunoproliferativna bolezen, na katero moramo pomisliti pri bolnikih z nepojasnjeno periferno polinevropatijo in monoklonsko imunoglobulinemijo. Iskati moramo pridružene kožne spremembe in organomegalijo ter osteosklerotične spremembe na kosteh. Ob utemeljenem sumu na sindrom POEMS je potrebno napraviti še skrben endokrinološki pregled. Z demielinizacijsko

polinevropatijo lahko potekajo monoklonska imunoglobulinemija neopredeljenega pomena, plazmocitomom, amiloidoza in Waldenstroemova makroglobulinemija. Da lahko postavimo diagnozo POEMS sindrom, morata biti izpolnjeni obe glavni in še vsaj ena od pomožnih meril.

Literatura

1. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrom: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003; 101: 2496-506.
2. 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.
3. Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, Osame M, Maruyama I. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 1996; 347: 702.
4. 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.
5. Guetgemann I, Stevens K, Loftus T, Schmidt-Wolf IGH, George TI. VEGF and osteosclerosis in POEMS syndrome. *Ann Hematol* 2008; 87: 243-5.
6. Scarlato M, Previtali SC, Carpo M, Pareyson D, Briani C, Del Bo R, et al. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. *Brain* 2005; 128:1911-20.
7. Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A, Basu A, Montori VM, Brennan MD. Endocrinopathy in POEMS Syndrome: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 836-42.
8. Černelč P, Butinar D, Jevtič V, Vodušek DB. Osteosklerotični plazmocitom in polinevropatija. *Zdrav Vestn* 1993; 62: 401-4.
9. Umek Bricman I. Sindrom POEMS - Prikaz primera. In: Križman I, eds. Zbornik predavanj - 2. kongres Združenja internistov SZD, Interna medicina 2005 - novosti in aktualnosti; 2005 Okt 21-22; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje internistov; 2005.
10. Jaccard A, Royer B, Bordessoule D, Brouet JC, Feraud JP. High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Blood* 2002; 99: 3057-9.
11. Badros A, Porter N, Zimrin A. Bevacizumab therapy for POEMS syndrom. *Blood* 2005; 106: 1135.
12. Straume O, Bergheim J, Ernst P. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood* 2006; 107: 4972-3.
13. Samaras P, Bauer S, Stenner-Liewen F, Steiner R, Zweifel M, Renner C, et al. Treatment of POEMS syndrome with bevacizumab. *Haematologica* 2007; 92: 1438-9.

Prispelo 2008-02-20, sprejeto 3008-03-06