

# Síndrome de POEMS associada à doença de Castleman. Relato de caso e revisão da literatura\*

## *POEMS syndrome associated with Castleman disease. Case report and literature review*

Leticia Elizabeth Augustin Czezko<sup>1</sup>, Aliana Meneses Ferreira<sup>2</sup>, Nicole Balster Romanzini<sup>1</sup>, Ricardo Hohmann Camina<sup>3</sup>, Eduardo dos Santos Paiva<sup>4</sup>

\*Recebido do Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas do Paraná da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, PR.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A síndrome de POEMS é uma entidade rara e pouco diagnosticada devido a sua variedade de manifestações clínicas, a maior parte delas inespecíficas. Pode estar associada à doença de Castleman em até 25% dos casos, uma entidade histopatológica também pouco comum. O diagnóstico da síndrome de POEMS é clínico, baseado em critérios definidos pela *Mayo Clinic* e seu tratamento ainda é um desafio. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de síndrome de POEMS associada à doença de Castleman.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 52 anos, foi encaminhado ao serviço com quadro de seis meses de evolução de emagrecimento, ginecomastia, hiperpigmentação de face e extremidades e parestesia distal em membros inferiores. Ao exame físico, notava-se também linfonodomegalia difusa. Exames laboratoriais mostravam eritrocitose, trombocitose, hipotireoidismo subclínico, testosterona no limite inferior da normalidade e hiperproteinorraquia. Exames de imagem para detecção de neoplasia foram todos normais. A biópsia de linfonodo supraclavicular esquerdo demonstrou doença de Castleman e a imunofixação sérica evidenciou componente monoclonal de cadeia leve, o que levou ao diagnóstico de síndrome de POEMS associada à doença de Castleman.

**CONCLUSÃO:** A síndrome de POEMS deve ser lembrada em pacientes com quadro neurológico associado à doença mono-

clonal e manifestações clínicas diversas, enquanto a doença de Castleman deve fazer parte do diagnóstico diferencial de linfonodomegalia. A associação das duas entidades, apesar de rara, pode estar presente.

**Descritores:** Doença de Castleman, Síndrome de POEMS.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** POEMS syndrome is a rare, often poorly diagnosed entity because of its variety of clinical manifestations, the majority of them being unspecific. It can be associated with Castleman disease, also a rare histopathological entity, in up to 25% of cases. The diagnosis of POEMS syndrome is a clinical one, based on *Mayo Clinic* criteria, and its management is still a challenge. The objective of this article was to report a case of POEMS syndrome associated with Castleman disease.

**CASE REPORT:** Male patient, 52-year-old was referred to our service due to weight loss, gynecomastia, face and extremities hyperpigmentation and distal paresthesia of lower limbs that have been progressing for 6 months. At clinical examination, diffuse lymphadenopathy was also noted. Laboratory tests demonstrated polycythemia, thrombocytosis, subclinical hypothyroidism, testosterone at the lower limit of normal, and elevated cerebrospinal fluid protein. Images to detect tumors were all normal. A left supraclavicular lymph node biopsy revealed Castleman disease and serum *immunoelectrophoresis* demonstrated monoclonal light chain. With these findings, the diagnosis of POEMS syndrome associated with Castleman disease was established.

**CONCLUSION:** POEMS syndrome should be considered in patients with a neurological condition associated with a monoclonal disease and many diverse clinical manifestations, while Castleman disease might be part of differential diagnosis of lymphadenomegaly. The association of the two entities, though rare, can be present.

**Keywords:** Castleman disease, POEMS syndrome.

### INTRODUÇÃO

A síndrome de POEMS é definida pela presença de neuropatia periférica (P), organomegalia (O), endocrinopatia (E), desordem monoclonal de plasmócitos (M) e alterações de pele (S). Ainda, pode ser encontrada em combinações variáveis com doença de Castleman, lesões ósseas escleróticas, papiledema, trombocitose, policitemia e edema<sup>1,2</sup>.

1. Residente de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, PR, Brasil.

2. Graduanda de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, PR, Brasil.

3. Residente de Patologia do Hospital de Clínicas Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, PR, Brasil.

4. Professor do Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, PR, Brasil.

Apresentado em 07 de fevereiro de 2012.

Aceito para publicação em 29 de maio de 2012.

Conflito de interesses: Nenhum

Endereço para correspondência:

Aliana Meneses Ferreira

Rua Desembargador Mota, 2012/1202 – Centro

80420190 Curitiba, PR.

E-mail: ali\_ferreira@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Sua patogênese parece envolver o aumento de citocinas pró-inflamatórias e de fator endotelial de crescimento vascular (VEGF), porém não é inteiramente conhecida. O diagnóstico de síndrome de POEMS é clínico e baseado nos critérios da *Mayo Clinic*. Cerca de 11% a 25% dos pacientes com POEMS apresentam doença de Castleman na avaliação histológica<sup>2</sup>.

A doença de Castleman corresponde a uma desordem linfoproliferativa caracterizada histologicamente por hiperplasia linfocitária angiofolicular. Parece estar relacionada em alguns casos à infecção por vírus do herpes simplex tipo 8 (HSV-8), ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) e ao aumento de interleucina 6 (IL-6). Há duas formas de acometimento clínico da doença: a forma unicêntrica e a multicêntrica, esta sendo caracterizada por linfadenopatia difusa, com pior prognóstico. Cerca de 25% dos pacientes com doença de Castleman de forma multicêntrica apresentam associação com a síndrome de POEMS<sup>3,4</sup>.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de síndrome de POEMS associada à doença de Castleman, ressaltando a importância do conhecimento desta condição, a qual, apesar de rara, deve fazer parte do diagnóstico diferencial em pacientes com quadro neurológico e outras manifestações inespecíficas.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 52 anos, previamente hipertenso, ex-tabagista e ex-alcoolista, admitido com história de seis meses de evolução de perda de peso, ginecomastia, hiperpigmentação de face e extremidades e parestesia distal associada à fraqueza muscular em membros inferiores, com limitação à deambulação. Não estava em uso de nenhum fármaco de forma contínua.

Ao exame físico encontrava-se emagrecido, com hiperpigmentação em dorso nasal e telangiectasias em face. Havia linfonodomegalia cervical anterior e posterior bilateralmente e supraclavicular bilateral. Os linfonodos eram de pequeno tamanho (cerca de 1 cm), móveis e indolores. À inspeção do tórax, o paciente apresentava ginecomastia importante e ausência de aranhas vasculares em tronco. O exame pulmonar e cardiovascular era normal. Não foram observadas visceromegalias em abdômen. Notava-se linfonodomegalia inguinal bilateral, edema bilateral com cacifo em membros inferiores (+++/4) e hiperpigmentação em pés. Ao exame neurológico, o paciente demonstrava redução da força muscular e sensibilidade vibratória em membros inferiores, além de reflexos patelares e aquilanos abolidos e marcha insegura.

Os exames laboratoriais evidenciaram eritrocitose, trombocitose, hipotireoidismo subclínico, testosterona no limite inferior da normalidade e hiperproteinorraquia. Paciente era HIV negativo, e a função hepática e renal, além da concentração de  $\alpha$ -fetoproteína, era normal. A dosagem hormonal mostrou concentrações de hormônio luteizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), prolactina e subunidade beta da gonadotrofina coriônica humana ( $\beta$ -HCG) normais. A concentração de cortisol basal também foi normal, excluindo a possibilidade de insuficiência adrenal.

Foram realizadas tomografia de crânio, tórax, abdômen e pelve, endoscopia digestiva alta, colonoscopia e ecografia de bolsa es-

crotal em busca de neoplasia e todos os exames foram normais. A eletro-neuromiografia indicou polineuropatia axonal com componente desmielinizante e a imunofixação sérica evidenciou componente monoclonal de cadeia leve.

A biópsia de linfonodo supraclavicular esquerdo evidenciou doença de Castleman tipo hialino vascular (Figuras 1 e 2). Aventou-se então a possibilidade de síndrome de POEMS associada, com os critérios diagnósticos da *Mayo Clinic* tendo sido preenchidos.

A conduta terapêutica do serviço em relação ao presente caso foi o encaminhamento para o serviço de hematologia e oncologia da instituição, o qual optou por iniciar quimioterapia com talidomida e dexametasona, enquanto o paciente aguarda a liberação de bortezomibe pela justiça. Após o uso de bortezomibe, o plano é a realização de transplante autólogo de medula óssea.

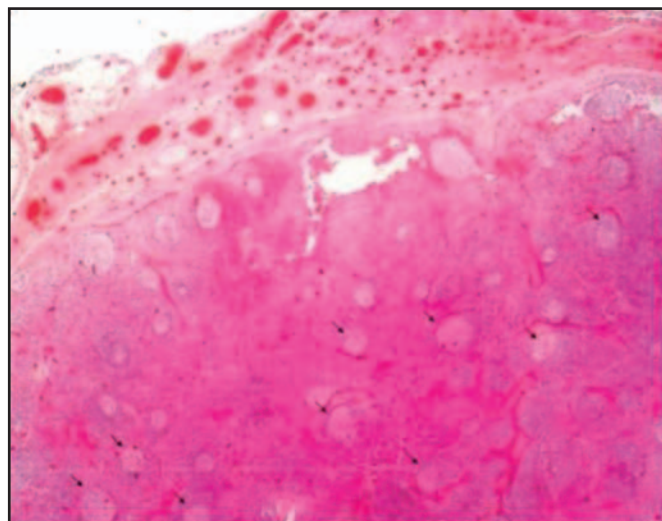


Figura 1 – Linfonodo, 20X, hematoxilina e eosina. Doença de Castleman: hiperplasia folicular, grandes foliculos espalhados na massa de tecido linfóide (setas).

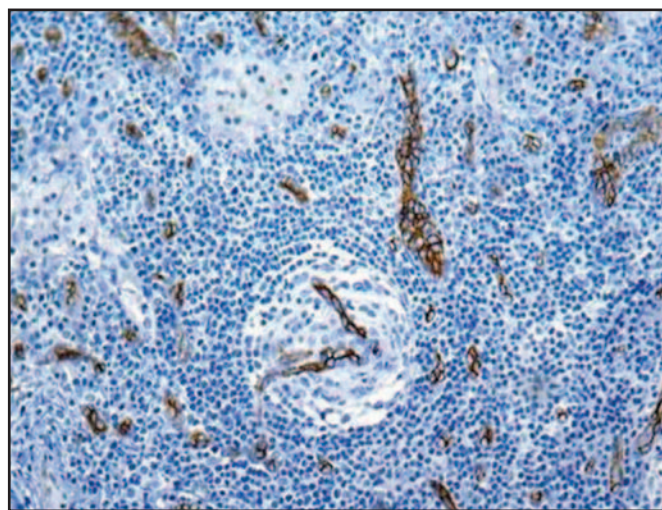


Figura 2 – Linfonodo, 200X. Imuno-histoquímica – CD 34: marcador de células endoteliais demonstrando proliferação vascular com hialinização no interior do foliculo linfóide.

## DISCUSSÃO

A síndrome de POEMS (também denominada mieloma osteoesclerótico, síndrome de Crow-Fukase e síndrome de Takatsuki) consiste em uma desordem monoclonal de plasmócitos caracterizada por neuropatia periférica, organomegalia, endocrinopatia, pico monoclonal e alterações de pele. Ainda, fazem parte da síndrome outros comemorativos não incluídos no acrônimo, tais como: lesões ósseas escleróticas, doença de Castleman, papiledema, trombocitose, edema periférico, baqueteamento digital, ascite e policitemia<sup>1,5,6</sup>.

Não se conhece a prevalência da síndrome na população, devido em parte à dificuldade diagnóstica. Sabe-se, entretanto, que se trata de desordem pouco comum a qual acomete principalmente homens em faixa etária média de 51 anos<sup>5</sup>.

A patogênese da síndrome de POEMS parece estar relacionada a um aumento de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6 e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a aumento de VEGF, porém não é ainda totalmente conhecida<sup>1,2,5</sup>. A dosagem de VEGF, apesar de ser atualmente um dos critérios diagnósticos, foi normal no paciente em questão.

Para que o diagnóstico seja estabelecido, são necessários três critérios maiores, dos quais dois são mandatórios, e no mínimo um critério menor, de acordo com os critérios da *Mayo Clinic*. Os critérios maiores são: polineuropatia e desordem monoclonal de plasmócitos, que correspondem aos critérios mandatórios, lesões ósseas escleróticas, doença de Castleman e elevadas concentrações de VEGF. Os critérios menores são: organomegalia, excesso de volume extravascular, endocrinopatia, papiledema, alterações de pele, policitemia e trombocitose<sup>2</sup> (Quadro 1). No caso relatado havia a presença de polineuropatia, desordem monoclonal de plasmócitos, doença de Castleman, organomegalia (na forma de linfonodomegalia), endocrinopatia (na forma de ginecomastia e hipotireoidismo subclínico), alterações de pele (hiperpigmentação), policitemia e trombocitose, permitindo o diagnóstico de síndrome de POEMS.

Quadro 1 – Critérios diagnósticos para síndrome de POEMS de acordo com a *Mayo Clinic*

Critérios mandatórios	Polineuropatia Desordem monoclonal proliferativa de plasmócitos
Outros critérios maiores	Doença de Castleman Lesões ósseas escleróticas Aumento de VEGF
Critérios menores	Organomegalia Endocrinopatia Excesso de volume extravascular Alterações de pele Papiledema Trombocitose Policitemia

A neuropatia, a qual ocorre em todos os casos de síndrome de POEMS e consiste no marco clínico principal, é tipicamente sensitivo-motora simétrica e ascendente. Tende a iniciar com acometimento sensorial nos pés, na forma de parestesias e dor em queimação, e posteriormente evoluiu com acometimento motor, levando à fraqueza muscular e dificuldade para deambulação.

O padrão predominante consiste em polineuropatia crônica inflamatória e desmielinizante. Não ocorrem manifestações autonômicas<sup>1,7</sup>. A organomegalia se manifesta na forma de hepatomegalia, esplenomegalia ou adenomegalia e na avaliação histopatológica de linfonodos aumentados tanto doença de Castleman quanto alterações reativas podem ser encontradas<sup>6</sup>. Alterações endocrinológicas ocorrem em cerca de 70% dos pacientes, sendo que a maioria apresenta hipogonadismo manifestando-se com ginecomastia, ou alterações no eixo adrenal. Podem ocorrer também diabetes *mellitus*, hipotireoidismo, galactorreia e hiperparatireoidismo<sup>8</sup>. Entre as alterações de pele observadas, cita-se hiperpigmentação, pletora e acrocianose, telangiectasias e hipertricrose<sup>5,9</sup>.

Um dos aspectos clínicos mais evidentes no presente caso foi a ginecomastia. Na maioria dos casos, esta é uma manifestação do hipogonadismo. Não se dispõe de dados para definir se o hipogonadismo na síndrome de POEMS decorre de uma falência primária ou secundária<sup>5</sup>. Já que foram descartadas as doenças que pudessem justificá-la, como tumor testicular, insuficiência hepática, hiperprolactinemia e uso de fármacos, considerou-se o achado da grave ginecomastia como uma alteração endocrinológica decorrente da síndrome, apesar de o paciente não ter apresentado hipogonadismo nos exames laboratoriais, exceto por uma concentração de testosterona no limite inferior da normalidade.

A doença de Castleman é uma desordem linfoproliferativa caracterizada histologicamente por hiperplasia linfonodal angiofolicular e usualmente se apresenta na forma de linfonodomegalias<sup>10</sup>. Sua patogênese está relacionada à infecção pelo HIV, à infecção pelo HSV tipo 8 e ao aumento nas concentrações de interleucina 6 (IL-6)<sup>11</sup>. Há duas variantes histológicas da doença de Castleman: o tipo hialino vascular e o tipo de células plasmocitárias. Da mesma forma, há duas formas principais de acometimento clínico: a forma unicêntrica e a forma multicêntrica da doença<sup>3,4,12</sup>. A forma unicêntrica é a mais comum e na maioria dos casos é assintomática, somente sendo diagnosticada por meio da observação de aumento de linfonodo em exames de imagem. Podem estar presentes sintomas inespecíficos como febre, astenia e emagrecimento. A ressecção completa do linfonodo envolvido leva à cura da doença. A forma multicêntrica, por outro lado, apresenta-se com linfonodomegalia periférica, em cerca de metade dos casos com linfonodomegalia generalizada, e uma variedade de sinais e sintomas como hepatomegalia, febre, sudorese noturna, anemia, hipoalbuminemia, aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) e perda de peso. A maioria dos linfonodos acometidos nesta forma da doença, diferentemente do presente caso, mostra na avaliação histológica o tipo de células plasmocitárias ou uma variante mista, com o tipo células plasmocitárias alternando com o tipo hialino vascular. O prognóstico nestes casos é reservado, já que não há uma terapia padrão e pelo fato de poder se associar a malignidades como sarcoma de Kaposi e linfoma não-Hodgkin<sup>4,13</sup>. A forma multicêntrica da doença de Castleman pode estar associada à síndrome de POEMS, contrariamente a forma unicêntrica, em até 25% dos casos, enquanto, 11% a 25% dos pacientes com síndrome de POEMS apresentam doença de Castleman na biópsia. Acredita-se que esta associação se deva a um aumento de citocinas pró-inflamatórias comuns<sup>2,11</sup>.

A síndrome de POEMS associada à doença de Castleman deve ser diferenciada de outra entidade denominada doença de Castleman variante síndrome de POEMS. Nesta entidade, há doença de Castleman confirmada na histopatologia, mais frequentemente o tipo hialino vascular, e um ou mais comemorativos da síndrome de POEMS, entretanto, não há neuropatia periférica ou desordem de plasmócitos<sup>2</sup>.

Não está bem definido na literatura o tratamento padrão a ser empregado na síndrome de POEMS, já que não há ensaios clínicos aleatórios e controlados<sup>14</sup>. Há, entretanto, relatos de várias opções já testadas. A resposta ao tratamento é, de um modo geral, avaliada de acordo com a redução ou desaparecimento de proteínas monoclonais no plasma ou urina, com a melhora dos sintomas de ordem neurológica e com a redução das concentrações de VEGF<sup>5,6</sup>.

Pacientes com lesões ósseas escleróticas, usualmente, apresentam boa resposta à radioterapia, a qual tem a vantagem de trazer menor toxicidade sistêmica em relação à quimioterapia. A combinação de melfalan e prednisona, de vincristina, doxorubicina e dexametasona e a combinação de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona vem sendo usados em alguns pacientes, porém melhora significativa é observada em poucos casos (inferior a 30%)<sup>1</sup>. Estudo prospectivo; entretanto, conduzido com melfalan e dexametasona para o tratamento de casos de síndrome de POEMS recém diagnosticados mostrou efetividade de 100% em relação à resposta neurológica<sup>15</sup>. Outra opção disponível se refere ao transplante autólogo de células hematopoiéticas após melfalan em altas doses, a qual vem apresentando excelente resposta, apesar de ser realizada principalmente em pacientes jovens e naqueles com lesões osteoescleróticas difusas devido a sua maior morbidade. Tentativas já foram realizadas em pacientes com associação de POEMS e Castleman, com resultado promissor<sup>1,16</sup>. Lenalidomina, talidomida e bortezomibe são também fármacos usados no tratamento da síndrome de POEMS, com casos relatados de importante melhora no quadro neurológico. Entretanto, devido à neurotoxicidade associada, podem piorar a função neurológica dos pacientes<sup>17,18</sup>. Anticorpos contra VEGF como bevacizumabe parecem ser efetivos e bem tolerados; entretanto, mais estudos são necessários<sup>18,19</sup>.

O prognóstico da síndrome de POEMS varia de acordo com a resposta do paciente à terapia empregada. A história natural da doença consiste na progressão da neuropatia periférica, com o paciente limitado ao leito, e por fim, a morte geralmente por falência cardiorrespiratória e infecção. Alguns fatores podem estar relacionados ao desenvolvimento de novos sintomas ou sinais da síndrome na evolução da doença, como cadeias leves monoclonais na urina ou no plasma em concentração superior a 1 g por dL, apesar de mais estudos serem necessários para identificar fatores preditivos. A sobrevida média dos pacientes parece estar próxima a 13,7 anos; entretanto, fatores como baqueteamento digital e excesso de volume extravascular parecem reduzir a sobrevida. Ainda, a associação com a doença de Castleman pode resultar em piora no prognóstico, devido à relação da última com malignidades<sup>1,2</sup>.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Dr. Gibran Avelino Frandoloso, Dr. Guilherme Gameiro Barreto Silva e Dra. Elise Nara Sanfelice pela contribuição no artigo.

## REFERÊNCIAS

1. Rajkumar SV, Kyle RA, Landaw SA. POEMS syndrome. *www.up-todate.com*.
2. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2011;86(7):591-601.
3. Aster JC, Brown JR, Freedman AS, Lister A, Landaw SA. Castleman's disease. *www.up-todate.com*
4. Sarrot-Reynaud F. Castleman's disease. *Orphanet encyclopedia*. August 2001. Disponível em <http://orphanet.infobiogen.fr>
5. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003;101(7):2496-506.
6. Scarlato M, Previtali SC. POEMS syndrome: the matter-of-fact approach. *Curr Opin Neurol*. 2011;24(5):491-6.
7. Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;360-7.
8. Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A, et al. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(7):836-42.
9. Méndez-Herrera CR, Cordoví-Rodríguez D. POEMS syndrome: a review of the literature. *Rev Neurol*. 2011;53(1):44-50.
10. Dispenzieri A. Castleman disease. *Cancer Treat Res*. 2008;142:293-330.
11. 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.
12. Roca B. Castleman's Disease. *A Review*. *AIDS Rev*. 2009;11(1):3-7.
13. Maslovsky I, Uriev L, Lugassy G. The heterogeneity of Castleman disease: report of five cases and review of the literature. *Am J Med Sci*. 2000;320(4):292-5.
14. Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, et al. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;8(4):CD006828.
15. Li J, Zhang W, Jiao L, et al. Combination of melphalan and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Blood*. 2011;117(24):6445-9.
16. Ganti AK, Pipinos I, Culcea E, et al. Successful hematopoietic stem-cell transplantation in multicentric Castleman disease complicated by POEMS syndrome. *Am J Hematol*. 2005;79(3):206-10.
17. Sobas MA, Alonso Vence N, Diaz Arias J, et al. Efficacy of bortezomib in refractory form of multicentric Castleman disease associated to poems syndrome (MCD-POEMS variant). *Ann Hematol*. 2010;89(2):217-9.
18. Dispenzieri A, Klein CJ, Mauermann ML. Lenalidomide therapy in a patient with POEMS syndrome. *Blood*. 2007;110(3):1075-6.
19. Oehadian A, Prasetya D, Fadjar TH. POEMS syndrome: a rare case of monoclonal plasmaproliferative disorder. *Acta Med Indones*. 2010;42(2):100-3.