

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

MARIA CLARA BONALDO MONTEIRO

SÍNDROME POEMS - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

RIO DE JANEIRO

2024

Maria Clara Bonaldo Monteiro

SÍNDROME POEMS - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de conclusão do curso de Clínica Médica, apresentada ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de especialista de Clínica Médica.

Orientador: Gabriel Salim Saud de Oliveira

Rio de Janeiro

2024

FOLHA DE APROVAÇÃO
Maria Clara Bonaldo Monteiro

SÍNDROME POEMS - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de conclusão do curso de Clínica Médica, apresentada ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de especialista de Clínica Médica.

Aprovada em:

Orientador: Gabriel Salim Saud de Oliveira, Mestrado UFRJ

Gloria Maria Benamor Teixeira, Mestrado UFRJ

Rodrigo Bernardo Serafim, Doutorado UFRJ

Leonam Martins da Costa, Mestrado UFRJ

AGRADECIMENTOS

Aos meus preceptores do programa de residência em Clínica Médica, agradeço pela formação de excelência, pela paciência e pela confiança nos dada.

Ao Hospital Universitário Clementino Fraga Filho e todos seus funcionários, agradeço pela dedicação em ofertar um serviço público de qualidade à população, a despeito dos obstáculos.

À minha família, agradeço por priorizarem e incentivarem à minha educação e por confiarem em mim. À minha mãe, especialmente, agradeço por me mostrar, desde cedo, a ciência, que tanto me encanta.

Aos meus amigos residentes, agradeço pelo companheirismo incondicional e por tornarem o dia a dia mais leve e, principalmente, por criarem laços para além da medicina.

Ao meu orientador, agradeço pela atenção e auxílio na confecção deste trabalho, e por ser uma inspiração de médico a ser seguido.

RESUMO

MONTEIRO, Maria Clara. **Síndrome POEMS: uma revisão bibliográfica.** Trabalho de Conclusão de Curso (Programa de Residência em Clínica Médica) – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

A síndrome POEMS é uma manifestação de uma neoplasia hematológica, especificamente plasmocitária, que cursa com gamopatia monoclonal e inflamação crônica. Por se tratar de uma condição rara e que cursa com grande morbidade, quando o diagnóstico geralmente é realizado, o paciente já apresenta grande prejuízo da qualidade de vida e pior prognóstico. Sendo assim, o presente estudo objetiva revisar as principais manifestações clínicas da doença e os critérios diagnósticos. Foi utilizado o banco de dados do PubMed entre os anos de 2022 e 2024, no qual foram extraídos dez artigos, sendo 7 relatos de casos e 3 revisões bibliográficas relevantes sobre o tema. As palavras-chave utilizadas para a pesquisa foram síndrome POEMS e gamopatia monoclonal. Através da realização desta revisão bibliográfica, foi constatado que a síndrome POEMS, como outras gamopatias monoclonais, acomete mais homens de meia idade, e há um retardo significativo para o correto diagnóstico, o que configura grande prejuízo para o correto tratamento e reduz a possibilidade de reversibilidade dos sintomas.

Palavras-chave: Síndrome POEMS; Gamopatia Monoclonal.

ABSTRACT

POEMS syndrome is a manifestation of a hematological neoplasm, specifically plasmacytic, which presents with monoclonal gammopathy and chronic inflammation. As it is a rare condition that presents great morbidity, when the diagnosis is generally made, the patient already presents a great loss of quality of life and a worse prognosis. Therefore, the present study aims to review the main clinical manifestations of the disease and the diagnostic criteria. The PubMed database was used between the years 2022 and 2024, from which ten articles were extracted, including 7 case reports and 3 relevant bibliographic reviews on the topic. The keywords used for the search were POEMS syndrome and monoclonal gammopathy. By carrying out this bibliographical review, it was found that POEMS syndrome, like other monoclonal gammopathies, affects more middle-aged men, and there is a significant delay in the correct diagnosis, which constitutes a great disadvantage to the correct treatment and reduces the possibility of reversibility of symptoms.

Keywords: POEMS Syndrome; Monoclonal gammopathy.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	
2 OBJETIVOS	4
3 METODOLOGIA	5
6 DISCUSSÃO	
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
REFERÊNCIAS	20

1 INTRODUÇÃO

A síndrome POEMS é uma síndrome paraneoplásica, decorrente de uma gamopatia monoclonal, causada por discrasia plasmocitária. O acrônimo POEMS representa alguns dos sinais e sintomas constituintes da síndrome, que são representados por polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, pico monoclonal e alterações de pele (DISPENZIERI, 2023).

A síndrome POEMS condição rara, porém crônica e potencialmente agressiva, com acometimento de múltiplos sistemas (HUANG et al, 2024). Dessa forma, é uma entidade frequentemente diagnosticada tarde, o que, pela neuropatia, torna os pacientes fisicamente debilitados, com importante comprometimento da qualidade de vida, além do prejuízo no sucesso da resposta ao tratamento por diagnóstico tardio (SHIRLEY et al, 2022).

A fisiopatologia da doença não é amplamente conhecida, entretanto, está relacionada a mutações genéticas sequenciais, que ocasionam discrasia plasmocitária, que, por sua vez, além de originarem a gamopatia monoclonal, também levam à produção exacerbada de citocinas pró inflamatórias. Dessa forma, os sintomas estão relacionados à inflamação crônica desregulada, com consequente aumento de permeabilidade vascular, trombocitose, neovascularização e efusão de líquido para o terceiro espaço (DISPENZIERI et al, 2023).

Para o diagnóstico, é necessário um conjunto de sinais e sintomas, com associação de dois critérios maiores obrigatórios, a um dos três critérios maiores não obrigatórios e um dos seis critérios menores. É importante ressaltar que todos os pacientes devem ter evidência de desordem profilarativa plasmocitária (KIM, 2022). O acrônimo POEMS representa alguns dos sinais e sintomas da doença, porém a sintomatologia é ampla, com outras manifestações, como papiledema, edema periférico, lesões ósseas escleróticas, aumento de VEGF1, propensão à trombose, e hipertensão pulmonar (ZHANG et al, 2023).

Atualmente o tratamento é definido a partir do grau de invasão da doença. Em casos de doença limitada, pode ser realizada radioterapia. Já em casos de doença avançada, com acometimento de medula óssea ou lesões escleróticas difusas, é optado por tratamento sistêmico com quimioterapia, com ou sem transplante autólogo de medula. O objetivo do tratamento não é curativo, com enfoque principalmente em controle de sintomas e aumento de sobrevida com qualidade (DISPENZIERI et al, 2023).

2 OBJETIVOS

A síndrome POEMS é uma condição rara, porém que cursa com grande morbidade pelo grau de comprometimento físico causado pela neuropatia, além de mortalidade por se tratar de uma neoplasia. O diagnóstico é, em média, realizado em 12 a 16 meses de doença (SHIRLEY el al, 2022). Portanto, o objetivo geral desse trabalho é revisar os principais aspectos da síndrome POEMS, enfatizando à comunidade médica quando deve haver a suspeição clínica e orientando os métodos para o diagnóstico final.

3 METODOLOGIA

A metodologia deste estudo foi através da seleção de revisões bibliográficas e relatos de caso sob o tema, pelo serviço de dados da base de informações PubMed, com seleção de artigos entre os anos de 2022 e 2024. As palavras chaves, usadas para a seleção de trabalhos, foram: “síndrome POEMS”, “gamopatia monoclonal” e “doença de Castleman”.

4 DISCUSSÃO

4.1 INTRODUÇÃO

A síndrome POEMS é uma síndrome paraneoplásica, cujo acrônimo significa alguns dos sinais e sintomas da doença (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, pico monoclonal e alterações de pele). A neoplasia de base é hematológica, com origem em mutações genéticas plasmocitárias, cursando com proliferação exacerbada de clones de plasmócitos produtores de imunoglobulinas, com consequente pico monoclonal (KIM, 2022). Além das imunoglobulinas, os plasmócitos também produzem citocinas pró inflamatórias de forma desregulada, o que constitui a base fisiopatológica do quadro (ZHANG, et al 2023).

A fisiopatologia não é amplamente conhecida, porém, está associada à produção crônica de citocinas por plasmócitos, principalmente interleucina 1, 6 e 12 e fatores de necrose tumoral (TNF), e fatores pró inflamatórios, como o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF). A própria produção de IL1 e IL6 estimula a produção de VEGF, gerando feedback positivo. O quadro inflamatório gera aumento de permeabilidade vascular, transudação de líquido para o terceiro espaço, neovascularização e trombocitose (LACERDA et al, 2023).

4.2 EPIDEMIOLOGIA

Em relação à epidemiologia, o primeiro caso foi reportado em 1938, e estima-se que hoje a prevalência da doença é de 0.3 casos a cada 100 mil indivíduos no Japão. O acometimento preferencial é em homens, na proporção 2:1, e a partir da quinta década de vida, como é o caso de outras gamopatias, tais como o mieloma múltiplo (ZHANG, et al 2023). Em um estudo americano, a idade média de acometimento era de 51 anos e 63% dos pacientes eram homens. Não há dados epidemiológicos da incidência no Brasil ou América Latina.

4.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas se desenvolvem em um período de semanas a meses, em média. A polineuropatia é o sintoma mais expressivo e os sintomas sensitivos precedem os motores. Geralmente se inicia em membros inferiores, com ascensão progressiva. Fraqueza motora importante ocorre em mais de metade dos pacientes e pode resultar em incapacidade funcional, como, por exemplo, segurar objetos com as

mãos ou andar, o que atribui significativa morbidade. Dessa forma, a polineuropatia é simétrica, distal, progressiva e ascendente, decorrente da desmielinização polineuronal inflamatória. O VEGF, ao induzir aumento da permeabilidade vascular, gera edema do endoneuro, além de permitir a passagem de componentes nocivos ao nervo, com consequente lesão neuronal, desmielinização e degeneração axonal. Ocorre também hipertrofia e aumento de proliferação endotelial, com microangiopatia e redução de oferta de oxigênio. Em um estudo com biópsia de nervos, mais de 50% dos vasos do endoneuro apresentavam o lúmen com membranas basais espessadas e imunoglobulinas e complexos trombis-antitrombinas no endoneuro, confirmando a perda de barreira. Logo, a polineuropatia ocorre por lesão endotelial direta ao vaso vasorum. A organomegalia ocorre em 50% dos casos e costumam ser leves, podendo acometer fígado, baço e linfonodos.

Já a endocrinopatia ocorre em 67% dos casos e a mais comum é hipogonadismo, com manifestações como disfunção erétil, menopausa precoce e infertilidade.

As alterações de pele ocorrem em 68% dos casos e podem se manifestar de múltiplas formas no mesmo paciente. O mais comum é a hiperpigmentação, acometendo mais extremidades. Hemangiomas glomerulóides também são característicos.

Outros sinais e sintomas presentes são lesões osteocleróticas, caracterizadas por neoformações ósseas, e ascite, derrame pleural e edema periférico, por sobrecarga de volume extravascular. Pode haver também policitemia e trombocitose.

4.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é estabelecido através de critério obrigatórios maiores e não obrigatórios maiores e menores. Os critérios maiores obrigatórios são polineuropatia (tipicamente desmielinizante) e gamopatia pico monoclonal (tipicamente lambda). Os critérios maiores são doença de Castleman, lesões ósseas escleróticas e níveis elevados de VEGF. Os critérios menores são organomegalia (hepato/espleno/linfonodomegalia), aumento da permeabilidade vascular (edema, derrame pleural, ascite), endocrinopatia (adrenal, tireoide, hipófise, gonadal, paratiroide ou pâncreas), alterações cutâneas (hiperpigmentação, hipertricose, hemangioma, plethora, cianose, unhas brancas), papiledema e trombocitose/policitemia. Outros sinais e sintomas são perda de peso, hiperidrose, hipertensão pulmonar, baqueteamento digital, diásteses trombóticas, diarréia e hipovitaminose B12 (DISPENZIERI, 2023). Todos os pacientes, por definição, devem apresentar alguma evidência de desordem proliferativa plasmocitária, seja pela dosagem

sérica ou urinária de imunoglobulinas/cadeias leves, seja pela imunocoloração ou citometria de fluxo realizados na medula óssea ou gânglios linfáticos. Em torno de 88% dos pacientes tem pico monoclonal no sangue ou urina, entretanto, o pico monoclonal é pequeno (menor que 2 g/dL) e na maior parte dos casos a cadeia aumentada é cadeia leve lambda (SHIRLEY et al, 2022). Os demais pacientes apresentam, na imuno-histoquímica da biópsia de medula, plasmócitos monoclonais lambda proliferativos.

A Doença de Castleman, um dos critérios maiores não obrigatórios, é um grupo heterogêneo de desordens linfoproliferativas, que apresentam em comum o histopatológico sugestivo. Em torno de 55% dos pacientes com POEMS e linfadenopatia apresentam também Doença de Castleman (LACERDA et al, 2023). A forma multicêntrica, que é a mais comum no POEMS e não tem associação ao HIV ou herpes vírus 8, cursa com linfonodomegalias múltiplas, hepatoesplenomegalia e sintomas inflamatórios sistêmicos. Acredita-se que a fisiopatologia da doença também está relacionada ao aumento de citocinas inflamatórias, e a biópsia linfonodal demonstra células plasmocitárias com plasmocitose interfolicular e aumento de vascularização. Dessa forma, a biópsia de linfonodos em pacientes com síndrome POEMS pode ser indicada como dado adicional a mais para corroborar a hipótese diagnóstica.

4.5 TRATAMENTO

Para estabelecer o tratamento, deve-se ser definido o grau de acometimento da doença. Porém, não há diretrizes bem definidas do tratamento da síndrome POEMS especificamente, com extração de protocolos de tratamentos de plasmocitomas isoladas e mieloma múltiplo. Quando há até 3 lesões ósseas e sem envolvimento da medula óssea, a doença é classificada como limitada e pode ser realizado apenas radioterapia. Sintomas sistêmicos tendem a responder com 1 mês de RT, porém, em alguns casos, não há melhora da neuropatia. Em caso de piora neurológica ou resposta inadequada, pode ser necessário complementar com tratamento sistêmico. Já para as doenças avançadas, em que há lesões osteocleróticas difusas ou acometimento de medula óssea, é indicado realização de quimioterapia, com ou sem transplante autólogo de medula (DISPENZIERI, 2023). Como outras gamopatias monoclonais, o tratamento não tem objetivo curativo na maioria dos casos, com enfoque maior em alívio de sintomas e aumento de sobrevida com qualidade. Quando há apenas uma lesão óssea, sem plasmócitos monoclonais na medula, a RT pode ser curativa.

A síndrome POEMS é uma condição crônica, com sobrevida de 12 anos, em torno de três vezes maior que o mieloma múltiplo. Fatores de melhor prognóstico são albumina normal, resposta hematológica completa e idades mais jovens (menor que 50 anos) (LACERDA et al, 2023). . Portanto, o diagnóstico precoce e a identificação clínica sugestiva desta condição rara é extremamente importante para a mudança no desfecho de morbimortalidade.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A conclusão deste trabalho é que a síndrome POEMS, apesar de rara, é uma condição que agrupa grande morbidade aos pacientes, uma vez que o diagnóstico tende a ser realizado tarde pela falta de suspeição clínica. Portanto, o diagnóstico precoce é de extrema importância, pois está diretamente relacionado a maior chance de reversibilidade dos sintomas, assim como maior tempo de sobrevida.

REFERÊNCIAS

DISPENZIERI, Angela. POEMS syndrome: Update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*, v. 98, p. 1934-1950, 2023. DOI: [10.1002/ajh.27081](https://doi.org/10.1002/ajh.27081).

D'SA, Shirley; KHWAJA, Jahanzaib; KEDDIE, Stephen; et al. Comprehensive diagnosis and management of POEMS syndrome. *HemaSphere*, v. 6, n. 11, p. e796, nov. 2022. DOI: [10.1097/HS9.0000000000000796](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000796).

HUANG, Hai-Ping; et al. A case os POEMS syndrome comprising of a complicated diagnostic procedure: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Mar 1;103(9):e37200. DOI: [10.1097/MD.00000000000037200](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037200).

KIM, Yu Ri. Update on the POEMS syndrome. *Blood Research*, v. 57, supl. 1, p. 27-31, abr. 2022. DOI: [10.5045/br.2022.2022001](https://doi.org/10.5045/br.2022.2022001).

LACERDA, CRP et al. Síndrome de POEMS: aspectos fisiopatológicos, métodos diagnósticos e condutas terapêuticas. *Revista Brasileira de Revisão de Saúde*, v. 6, n. 5, pág. 24461-24474, 2023. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n5-495>.

ZHANG, F. et al. Síndrome de POEMS no século XXI: Uma análise bibliométrica. *Helijon*. V. 9, n. 10, p. e20612, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.helijon.2023.e20612>.

