

POEMS Sendromu: Olgu Sunumu

POEMS Syndrome: Case Report

Figen Gökçay¹, Ramiz Ahmedov², Aslı Köşkerelioğlu³, Bengü Gerçeker⁴, Serkan Ocakçı⁵,
Ahmet Gökçay¹

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,

¹Nöroloji Anabilim Dalı, ²Nöroşirürji Anabilim Dalı, ⁴Dermatoloji Anabilim Dalı,

⁵Dahiliye Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Turk Norol Derg 2010;16:159-162

ÖZET

POEMS sendromu, polinöropati ve multisistemik tutulum ile seyreden oldukça ender görülen bir plazma hücre diskrazisidir. Semptomlardan plazmasitom tarafından salgılanan vasküler endotelial büyüme faktörü sorumlu tutulmaktadır. Distal simetrik sensörimotor polinöropati kliniği ile başvuran, yanı sıra organomegali, endokrin bozukluk ve deri değişiklikleri de olan olgunun immünelektroforezinde serum ve idrarda M proteini saptanması nedeniyle POEMS sendromu düşünülmüştür. Edinsel nöropatilerin ayırıcı tanısında akla gelmesi gereken bu sendrom ender görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: POEMS sendromu, periferik sinir sistemi hastalıkları.

ABSTRACT

POEMS Syndrome: Case Report

Figen Gökçay¹, Ramiz Ahmedov², Aslı Köşkerelioğlu³, Bengü Gerçeker⁴, Serkan Ocakçı⁵,
Ahmet Gökçay¹

Faculty of Medicine, University of Ege,

¹Department of Neurology, ²Department of Neurosurgery,

⁴Department of Dermatology, ⁵Department of Internal Medicine, Hematology Unit, İzmir, Turkey

³Department of Neurology, Bozyaka Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

Presented with characteristic polyneuropathy and multisystemic manifestations, POEMS syndrome is a rare plasma cell disorder. Vascular endothelial growth factor, secreted by plasmacytoma, is considered responsible for these symptoms. The first symptoms in this

patient were arthralgia, distal sensory impairment ascending proximally and motor impairment of distal lower extremities. By immunoelectrophoresis, M protein in serum and urine was detected. In addition to polyneuropathy and monoclonal gammopathy, the patient presented with organomegaly, endocrine dysfunction and skin changes, and was diagnosed as POEMS syndrome. This rare syndrome should be included in the differential diagnosis of acquired neuropathies associated with multisystemic manifestations.

Key Words: POEMS syndrome, peripheral nervous system diseases.

GİRİŞ

İlk olarak 1938 yılında rapor edilen ve Crow-Fukase sendromu olarak da bilinen POEMS sendromu; polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gamopati ve deri değişiklikleri bulgularının baş harflerinden meydana gelmiştir (1). Hastalığın patofizyolojisi henüz anlaşılmamıştır. En önemli bulgularından biri periferik sinirlerin tutulumuna bağlı gelişen kronik, ilerleyici seyirli, distal, sensörimotor polinöropatidir. Sinir hasarının belirgin bir özelliği bulunmamaktadır ancak bazı anjiyogenik faktörler, eritropoetin ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ile ilişkili olabileceği öngörülmektedir. Hastalık tanısındaki en büyük güçlük, çoğu zaman protein elektroforezinde saptanamayan M proteinlerinin, daha sensitif olan immünfiksasyon testiyle saptanabilir olmasıdır. Sunulan olgu, POEMS sendromu tanı kriterlerini tam olarak karşılayan ve sistemik olarak literatürde oldukça ender rapor edilmiş aşırı cilt altı yağ doku kaybının eşlik ettiği bir olgudur.

OLGU

Yetmiş beş yaşında erkek olgu, iki yıldır süregelen bacaklarda ağrı ve yürüme güçlüğü ile başvurdu. Hastanın ekstremitelerde distalden başlayan uyuşma, karıncalanma ve soğukluk hissinin bir yıl içinde yavaş bir şekilde aşağıdan yukarıya doğru ilerlediği öğrenildi. Takip eden bir yıl içinde ortaya çıkan her iki bacakta yavaş ilerleyen güçsüzlük nedeniyle hasta son altı aydır destekle yürüyebilir haldeydi. Hastanın mevcut yakınmalarına, ciltte renk değişikliği ve kıllanmada artış, ayaklarda şişlik, kilo kaybı, halsizlik ve iştahsızlık eklendiği belirtildi. Başvurduğu merkezde bağ dokusu hastalığı tanısıyla oral prednizolon 8 mg/gün ve azatiyoprin 100 mg/gün tedavisi başlandı ve fayda görmediği öğrenildi. En son başvurduğu merkezde ise kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP) tanısı aldığı öğrenildi. Hasta belirtilen şikayetlerle kliniğimize yatırıldı.

Öz geçmişinde, multinodüler guatr ve glokom olan hastanın soy geçmişinde özellik yoktu.

Fizik muayenesinde; çomak parmak, pletora, tüm vücutta yaygın hiperpigmentasyon ve ekstremitelerde kıllanmada uzama ve siyahlaşma, kserodermi, cilt altında belirgin lipoatrofi mevcuttu (Resim 1,2). Elektrokardiyografisi normaldi. Tansiyon 110/70 mmHg, nabız 70/dakika ve ritmikti, solunum sesleri olağandı. Vücut ağırlığı 55 kg idi.



Resim 1. Ekstremitelerde kıllanmada uzama ve siyahlaşma, hiperpigmentasyon.



Resim 2. Yüzde lipoatrofi.

Nörolojik muayenesinde; hastanın bilinci açık, koopere ve oryente idi. Konuşma ve anlama tamdı. Kranial ve sebellar sistem muayenesi normal sınırlardaydı. Motor sistem muayenesinde, alt ekstremitede 4/5 düzeyinde pararezi ve dört yanlı DTR kaybı mevcuttu, patolojik refleks saptanmadı. Duyu muayenesinde eldiven çorap tarzı duyu kusuru saptandı.

Yapılan laboratuvar incelemelerinde, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, elektrolitler, hemogram, sedimentasyon ve C-reaktif protein tetkikleri normal sınırlardaydı. Tiroid fonksiyon testleri normal bulundu. Serum testesteron düzeyi düşük saptandı (1.33 ng/mL). Serum IgA yüksekliği (598 mg/dL) dışında diğer immünglobulinler normal sınırlardaydı. Protein elektroforezi normal olan hastanın serum immünfiksasyon elektroforezinde; IgA lambda monoklonal gamopatisi saptandı. İdrar protein elektroforezi normalken idrar immünfiksasyon elektroforezinde, lambda hafif zinciri saptandı (< 30 mg/dL). Vaskülit ve tümör belirteçleri negatifti. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde; protein yüksek (87.5 mg/dL), glukoz, Na ve Cl normal sınırlardaydı. BOS IgG indeksi normal sınırlardaydı (0.55). BOS direkt muayenesinde hücre saptanmayan hastanın bakteriyolojik ve virolojik incelemelerinde üreme ve mikroorganizma gözlenmedi. Akciğer ve uzun kemik direkt grafileri normaldi. Toraks bilgisayarlı tomografisinde, sol hiler bölgede 2 mm boyutunda lenf nodülü dışında patoloji saptanmadı. Batın ultrasonografisinde hepatosplenomegali saptandı. Tüm vücut iskelet sistemi manyetik rezonans görüntüleme tetkikinde, kemiklerde osteosklerotik lezyon saptanmadı. Sural sinir biyopsisi, ileri demiyelinizasyon ile uyumlu bulundu. S-100, NFP, Massson-trikrom, Kongo red ve HE boyamalarda miyelin kaybı saptandı. Cilt biyopsisinde, deri altında ileri derecede lipoatrofi ve fibrozis gözlemlendi. Elektromiyografi (EMG) tetkiki, demiyelinizan karakterde aksonal hasarın da eşlik ettiği sensörimotor polinöropati ile uyumlu idi. Üst ekstremitelerde median ve ulnar sinir duysal iletim hızları düşük (35 ve 26 m/saniye), amplitüdüleri küçülmüş (6 ve 4 µV), distal latansları ise uzamış (3.1 ve 4.2 msn) olarak saptandı. Median ve ulnar motor sinir, bileşik kas aksiyon potansiyel amplitüdüleri belirgin düşük (2 ve 1 µV), sinir iletimleri ılımlı derecede yavaşlamış (41 ve 37 m/saniye), median motor distal latansı ise uzamış (4.1 msn) idi. Alt ekstremitelerde sural sinir, posterior tibial motor ve fibüler motor sinir aksiyon potansiyelleri elde edilemedi. İğne EMG incelemesinde, her iki tibialis anterior kasında denervasyonun eşlik ettiği kronik nörojenik motor ünit potansiyeli (MÜP) değişiklikleri ve MÜP kaybı vardı. Hipotenar kas ve biceps brakii kaslarında ise anlamlı patoloji bulunmadı. Kemik iliği biyopsisinde hiposelüler kemik iliği bulguları gözlemlendi. Her üç seriye ait hematopoitik hücrelerde belirgin azalma ve bir adet nonparatrabeükler lenfoid hücre topluluğu izlendi. Aspirasyon yayma ve imprint preparatında her

üç seriye ait hematopoitik hücreler olağan morfolojide idi. Ayrıca erken eritroblastlarda artış izlenmişti (plazma hücre sayısı < %5).

Olgunun tedavisinde, melfalan 14 mg/gün dört gün süreyle ve dört kür prednizolon 250 mg/gün üç gün süreyle intravenöz olarak uygulandı. İdame tedavisi prednizolon 16 mg/gün olarak düzenlendi. Hastanın semptom ve bulgularında değişiklik olmadı. Kemoterapi tedavisi düzenlenmek amacıyla hasta hematoloji kliniğine devredildi.

TARTIŞMA

POEMS akronimi, sendromun beş önemli bulgusunu işaret etmesine rağmen, sklerotik kemik lezyonları, Castleman hastalığı, çomak parmaklar, kilo kaybı, ödem ve hematolojik patolojiler sıklıkla birlikte bulunmaktadır (2,3). Hastalığın doğru isimlendirilmesi ve tanı konulabilmesi için karakteristik periferik polinöropatinin olması şarttır. Periferik nöropatinin sendromun önde gelen semptomu olması, klinik ve elektrofizyolojik bulguların CIDP'ye benzemesi nedeniyle, olgular çoğu zaman CIDP veya önemi bilinmeyen monoklonal gamopati olarak yanlış tanı alabilmektedir (4). Bu olgu, ekstremitelerin distalinde belirgin olan uyuşma, soğukluk ve güçsüzlük şikayetlerinin yanı sıra eklem ağrıları nedeniyle dört yıl boyunca öncelikle romatoid artrit ve ardından CIDP tanılarıyla değişik merkezlerde izlenmiş ve tedavi edilmiştir.

POEMS sendromu tanısı, plazma hücre diskrazisi ve polinöropati majör kriterlerine ek olarak bir majör kriter ve en az bir minör kriterin eklenmesiyle konulur (5). Olguda demiyelinizan tipte aksonal hasarın da eşlik ettiği sensörimotor polinöropati ile uyumlu elektrofizyolojik bulgular elde edildi. İmmünfiksasyon elektroforezinde saptanan monoklonal gamopati ile birlikte iki adet majör kriteri karşılayan hasta deri değişiklikleri, organomegali ve endokrinopati nedeniyle üç adet minör kritere sahipti. Ayrıca kilo kaybı, artalji ve çomak parmak gibi destekleyici sistemik bulguları mevcuttu. POEMS sendromunda periferik polinöropatiden sorumlu sitokin VEGF'dir (6-8). Yeni tanı kriterleri arasında bulunan VEGF yüksekliği teknik nedenlerle hastamızda bakılamadı. Bu nedenle olgumuz, iki majör kriter ve üç minör kriter ile POEMS sendromu tanısı aldı.

Monoklonal serum proteini çeşitli plazma hücre diskrazilerinde görülebilmektedir. Serum protein elektroforezi yaklaşık 1/3 hastada, monoklonal proteini göstermede yetersiz kalmaktadır (9). Daha duyarlı olan immünfiksasyon yöntemiyle saptanan monoklonal proteinlerin çoğu lambda hafif zincirine sahiptir. Olgumuzun protein elektroforezinde monoklonal protein gösterilemezken, yapılan serum ve idrar immünelektroforezinde lambda hafif zincirine sahip monoklonal protein saptandı. Kemik iliği biyopsisinde hiposelülerite ve plazma hücrelerinin < %5 olduğu görüldü. Genel olarak önemi bilinmeyen monoklonal gamopatiye lenfoplazmositik infiltrasyonun %10'dan az olduğu,

multipl miyelomda ise bu infiltrasyonun %10'un üzerinde olduğu bilinmektedir (10,11). Bu nedenle kemik iliği biyopsisinde elde edilen sonuçlar, monoklonal gamopatiyi destekler niteliktedir.

POEMS sendromunda görülen endokrinopati oldukça geniş bir yelpazeye sahiptir. En sık glukoz metabolizması bozuklukları ve hipogonadizm görülmektedir (12). Hastamızda, hipogonadizm, hipotiroidi ve bozulmuş glukoz toleransı mevcuttu.

Deri değişiklikleri, %50-90 oranında ve genellikle hiperpigmentasyon şeklinde görülmektedir. Olgumuzda, ekstremitelerde kılların uzaması ve siyahlaşması, çomak parmak ve pletora mevcuttu. Cilt biyopsisinde, aşırı fibrozis ve lipoatrofi saptandı. Şimdiye kadar, literatürde tek olgu sunumu ve bir derleme içinde lipoatrofiden bahsedilmiştir (13,14).

Sonuç olarak, simetrik, kronik, progresif ve steroid tedavisine yanıt vermeyen polinöropati olgularında, monoklonal gamopati varlığı araştırılmalı ve POEMS sendromu tanısı açısından dikkatli olmalıdır. POEMS, oldukça ender görülen bir polinöropati nedeni olmasına rağmen, erken tanı hekime tedavi olanağı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003;101:2496-506.
2. Leite AC, Nascimento OJ, Lima MA, Andrada-Serpa MJ. *Arq NeuroPsiquiatr* 2007;65:516-20.
3. 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;97:543-53.
4. Kamezaki K, Nagafuji K. POEMS syndrome: monoclonal plasma cell disorder with polyneuropathy. *Nippon Rinsho* 2007;65:2235-7.
5. Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Rev* 2007;21:285-99.
6. Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Kumar SK, Buadi F, Dingli D, et al. Peripheral blood stem cell transplant for POEMS syndrome is associated with high rates of engraftment syndrome. *Eur J Haematol* 2008;80:397-406.

7. Kastris E, Terpos E, Anagnostopoulos A, Xilouri I, Dimopoulos MA. Angiogenetic factors and biochemical markers of bone metabolism in POEMS syndrome treated with high dose therapy and autologous stem cell support. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;7:73-6.
8. Soubrier M, Dubost JJ, Serre AF, Ristori JM, Sauvezie B, Cathebras P, et al. Growth factors in POEMS syndrome: evidence for a marked increase in circulating vascular endothelial growth factor. *Arthritis Rheum* 1997;40:786-7.
9. Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:360-7.
10. Dispenzieri A, Suarez GA, Kyle RA. POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma). In: Dyck PJ, Thomas PK (eds). *Peripheral Neuropathy*. 4th ed. Philadelphia PA: Elsevier Sanders, 2005:2453-69.
11. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81:693-703.
12. 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.
13. Caramaschi P, Biasi D, Lestani M, Chilosi M. A case of acquired partial lipodystrophy associated with POEMS syndrome. *Rheumatology* 2003;42:488-90.
14. Vourch'h-Jourdain M, Clairand R, Masseur A, Barbarot S, Hamidou M. Partial lipodystrophy and POEMS syndrome: a case report. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:773-5.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Asistan Dr. Ramiz Ahmedov

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
35100 Bornova, İzmir/Türkiye

E-posta: doctor.ramiz@yahoo.com.tr

geliş tarihi/received 20/12/2009

kabul ediliş tarihi/accepted for publication 19/01/2010