



POEMS Sendromu: İki Olgu Sunumu

POEMS Syndrome: Two Case Reports

Turgay Demir¹, Duygu Kurt¹, Filiz Koç¹, Ahmet Evlice¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

Cukurova Medical Journal 2015;40(2):373-378.

ABSTRACT

Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes (POEMS) syndrome is an uncommon condition related to a paraneoplastic syndrome secondary to an underlying plasma cell disorder. Patients always present with polyneuropathy. Herein we discussed two cases who were presented with polyneuropathy. POEMS syndrome should be considered among the differential diagnoses of all patients with polyneuropathy.

Key words: POEMS, polyneuropathy, paraneoplastic syndrome.

ÖZET

Polinöropati, organomegali, endokrinopati, M proteini ve deri değişiklikleri ile karakterize olan POEMS sendromu nadir görülen bir paraneoplastik sendromdur. Genellikle klinik tablo polinöropati ile başlar. Burada polinöropati kliniği ile başvuran ve POEMS tanısı alan iki olgu tartışılmıştır. Polinöropatisi tanısı alan tüm olgularda ayırıcı tanıda POEMS sendromu da dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: POEMS, polinöropati, paraneoplastik sendrom.

GİRİŞ

POEMS sendromu, Polinöropati, Organomegali, Endokrinopati, M proteini ve Deri değişiklikleri gibi majör bulgular yanı sıra sklerotik kemik lezyonları, trombositoz, papil ödem, periferik ödem, asit, effüzyonlar, çomak parmak gibi minör bulguların eşlik ettiği nadir bir paraneoplastik sendromdur. Crow (1956) ve Fukase (1968) periferik nöropati ve plazma hücre diskrazisi arasında ilişkiyi tanımlamış olup, Bardswick (1980) hastalığı POEMS olarak adlandırmıştır. Ayrıca hastalık Crow-Fukase Sendromu, Takatsuki hastalığı veya PEP sendromu olarak da bilinir^{1,2,3}. Klinik bulgular genellikle el ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma ve güçsüzlük ile başlar daha sonra bacak ve kollar etkilenir. Bu hastalar çoğunlukla

kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati tanısı alır ve bu yönde sağaltım uygulanır^{4,5}. Bu makalede polinöropati kliniği ile başvuran ve POEMS sendromu tanısı alan iki olgu klinik ve laboratuvar bulguları ışığında sunulmuştur.

OLGU 1

32 yaşında kadın hasta, polikliniğe 6 ay önce başlayan kol ve bacaklarda güçsüzlük, yürüme güçlüğü yakınmasıyla kabul edildi. İki yıl önce Talassemi Minör tanısı aldığı, bir yıldan bu yana özellikle soğukta el ve ayak parmaklarının morardığı ve birkaç aydır adet düzensizliğinin olduğu öğrenildi. Fizik muayenede; kaşektik görünümde, traube kapalı, hepato-splenomegali,

pes kavus ve çekiç parmak deformitesi mevcuttu. Nörolojik muayenede; kuadriparezi (üst ekstremitte proksimal kas grupları 4/5, distal kas grupları 4+/5, alt ekstremitte proksimal kas grupları 4/5, diz fleksiyonu 4/5, ekstansiyonu +3/5, dorsifleksiyon ve planter fleksiyone 2/5 düzeyinde), üst ekstremitelerde derin tendon refleksi hipoaktif, alt ekstremitelerde yitlik, vibrasyon duyusu alt ekstremitelerde belirgin dört ekstremitede azalmış, eldiven-çorap tarzı duyu kusuru mevcut.

Laboratuvar; Beyaz küre: 7.700 μ L, Hb:11 g/dL, Hct: % 37, Plt: 353.000 μ L ;Açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitleri içeren biyokimya paneli normal idi. Serum prolaktin düzeyi: 58.91 ng/mL (2.8-29.2), Antinükleer antikor (ANA) (++) idi. Batın-pelvik USG incelemesinde hepatosplenomegali mevcuttu. Prolaktin yüksekliği yanı sıra adet düzensizliği de olan olgunun hipofiz MRG'si normal idi. Serebral MRG'de sol temporalde araknoid kist saptandı. Serebral MR Anjiyografi normal idi. Tüm spinal MR incelemesinde lomber diskopati ile uyumlu bulgular izlendi. Elektromiyografi (EMG) kronik demiyelinizan polinöropati ile uyumlu olup CIDP olarak değerlendirilen olgunun beyin omurilik sıvı örneğinde direkt bakısında hücre yok, BOS proteini: 59mg/dl idi. Bu dönemde yapılan toraks-batın BT, protein elektroforezi ve kemik iliği biyopsisi normal idi. Hastaya 7 doz iv 1gr/gün metilprednizolon sağaltımı uygulandı, güçsüzlük yakınmasında kısmi düzelme gözlemlendi.

Üç ay sonra görme bozukluğu yakınması gelişen olgunun fizik muayenesinde yaygın aksiller ve servikal lenf adenopatiler saptandı. Nörolojik muayenede: kuadriparezi, arefleksi ve eldiven çorap tarzı duyu kusuru yanı sıra funduskopide bilateral papil ödem mevcuttu. Toraks BT'de bilateral plevral effüzyon ve kardiyomegali saptandı. Tam kan sayımında; beyaz küre: Hb:9.8 g/dL, Hct: % 30.2, plt:189.000 μ L, açlık kan şekeri 146 mg/dl, HbA1C : 6.99 dışında biyokimya paneli normal. Lomber ponksiyonda BOS açılış basıncı 44 cmH₂O idi. Tedavisine asetazolamid ve

deksametazon eklendi. Bilgisayarlı Görme alanı ve uyarılmış görsel potansiyel çalışması normal. Serum protein elektroforezinde kapp:415 g/dL (170-370) idi. Asetazolamid + deksametazon tedavisinin 8.gününde kontrol BOS basıncı 13 cmH₂O olup görme keskinliğinde belirgin düzelme gözlemlendi. Polinöropati kliniğine eşlik eden hepatosplenomegali, multipl lenf adenopati, pansitopeni, gammopati, bozulmuş glukoz toleransı, hiperprolaktinemi ve papil ödemi olan olgu POEMS sendromu olarak tanındı ve Hematoloji kliniğine devir edildi.

OLGU 2

72 yaşında erkek hasta, yaklaşık iki ay önce başlayan kol ve bacaklarda uyuşma, güçsüzlük, yürüyememe yakınmasıyla kliniğe kabul edildi. Özgeçmişinde koroner kalp hastalığı, hipertansiyon ve son 1 yılda yaklaşık 20 kg kilo kaybı olduğu öğrenildi. Nörolojik muayenesinde bilateral papil stazi, kuadriparezi, arefleksi, eldiven-çorap tarzı his kusuru ve derin duyu tutulumuna ait bulgular mevcuttu. Tam kan sayımında; Beyaz küre: 9.500 μ L, Hb:12.4 g/dL, Hct: % 37.1, plt:201.000 μ L olan olgunun rutin kan biyokimyasında açlık kan şekeri: 103 mg/dl , total protein: 5.6g/dL (6.1-7.9), albümin:2.4 g/dL (3.5-4.8), PSA:11.64 ng/mL, (0-4) ve serbest PSA:3.37 ng/mL (0-1) mevcuttu. İdrarda Bence-Jones proteini ve serumda kryoglobulin negatif; serum beta 2 mikroglobulin: 3.62 mg/L (0,8-1,8); eritrosit sedimentasyon hızı artmış; salmonella, brucella, VDRL, TPHA, anti-HIV negatif. Elektromiyografi (EMG) kronik demiyelinizan polinöropati ile uyumlu olup CIDP olarak değerlendirilen olgunun beyin omurilik sıvı örneğinde direkt bakısında hücre yok, BOS proteini: 185 mg/dl idi. Toraks BT incelemesinde plevral effüzyon mevcut.. Batın-pelvik USG incelemesinde grade 1 hepatosteatoz ve prostatomegali mevcut.. Serebral MRG; sol serebellar hemisferde araknoid kisti olan olgunun spinal MRG'de diskopatik ve dejeneratif değişiklikler izlendi. İmmunfiksasyon yöntemiyle yapılan protein elektroforezinde serumda Ig A: 552

mg/dL (45-380), kappa total hafif zincir: 423 mg/dL (170-370); idrarda kappa total hafif zincir: 16.8 mg/mL (0-1.5) ve lambda total hafif zinciri: 7.1 mg/mL (0-1.5) idi. Olgu Hematoloji bölümüne konsülte edildi. Kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapıldı, % 5-6 blast hücreleri ve diseritropoz gözlemlendi. Kemik iliği aspirasyonunda plazma hücre artışı gösteren normosellüler kemik iliği izlendi. Olgu POEMS tanısı ile Hematoloji kliniğine devir edildi.

TARTIŞMA

POEMS sendromu oldukça ender rastlanan kronik, multisistemik, paraneoplastik bir sendromdur. Literatüre baktığımızda toplam olgu sayısının birkaç yüzü geçmediği dikkati çekmektedir. Klinik bulgular genellikle 5 ve 6. dekatlarda olmak üzere ortalama 50 yaş civarında başlar, erkeklerde kadınlardan iki kat daha fazla görülür. Bizim olgularımız klinik bulgular 4.-8. dekatta başlamıştır.

POEMS sendromunun patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte belirtilerinin kaynağının neoplastik hücrelerce aşırı vasküler endotelial growth faktör (VEGF) üretimi olduğu düşünülmektedir. VEGF artışı tanı koyma amacıyla da kullanılabilir. Bu hastalıkta sitokinlerin rolü hakkında bilgilerin artmasıyla Arimura ve ark. yüksek VEGF düzeylerini tanı kriteri olarak kullanmayı önermiştir⁹. IL-1 beta ve IL-6'nın VEGF üretimini arttırdığı gösterilmiştir. IL-1 beta, IL-6 ve TNF-alfa artışı olan olgularda IL-6 düzeylerinin hastalık aktiviteleri ile paralellik gösterdiği, BOS, perikard ve asit materyalinde yüksek olduğu belirlenmiştir^{10,17}. Ayrıca matris metalloproteinaz ve metalloproteinaz doku inhibitörü seviyeleri artmıştır.

Klinikte polinöropati en önemli ve sık bulgudur. POEMS olgularında polinöropati motor bulguların ağırlıkta olduğu, simetrik, proksimal ve distal kas güçsüzlüğüyle seyreden edinsel demyelinizan bir tablo ile karakterizedir. Klinik ve laboratuvar özellikleriyle kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati (CIDP)'ye benzer. Bu nedenle CIDP

tanısı alan olgular olası gammopati ile giden hastalıklar yönünden irdelenmeli, M proteini ve kemik lezyonlarının varlığı araştırılmalıdır. Her iki olgumuzda polinöropatiyi telkin eden semptomlar ile kliniğe kabul edilmişlerdir. İlk olgu CIDP olarak tanınmış eşlik eden gammopati yönünden araştırılmış fakat o dönem POEMS'i destekler laboratuvar bulgusu elde edilememiştir. Bu olguda POEMS tanısına klinik takip periyodunda varılmıştır. İkinci olguda ise klinik ve elektrofizyolojik çalışma inflamatuvar polinöropatiyi telkin etmekle birlikte kemik iliği ve protein elektroforezi bulguları ışığında POEMS tanısına varılmıştır (Tablo 1).

Bu bulgular CIDP tanısına vardığımız olguların kontrol vizitlerinde detaylı fizik muayene ve eşlikçi gammopatiler yönünden alert olmamız gerektiğini göstermektedir. Nitekim birinci olguda takip periyodunda pseudotümör serebri kliniği ve yaygın lenfadenomegali başlangıç bulgularına eşlik etmiş görüntüleme yöntemlerinde bilateral plevral effüzyon saptanmıştır. Her iki olgumuzda da POEMS'in minör kriterlerinden biri olan papil ödemi mevcuttu.

Bu olgularda BOS proteini 100 mg/dl düzeyine kadar yükselebilir. Her iki olgumuzda BOS proteini yüksek olup sırasıyla 59 mg/dl, 185mg/dl idi. Vakaların % 90'ında genelde lambda hafif zinciri ve IgG ve A ağır zincirlerinden oluşan M proteini bulunur. İlk olgumuzda serum protein elektroforezinde kappa artışı; ikinci olgumuzda ise serum protein elektroforezinde kappa, idrarda ise kappa ve lambda artışı mevcuttu.

Çoğu vakada POEMS sendromunun multisistemik belirtilerinden biri veya birkaçı bulunmaktadır. Deri bulguları olarak en sık hiperpigmentasyon, daha az sıklıkta hipertrikozis, çomak parmak, Reynaud fenomeni görülebilmektedir. Hepatomegali olguların yarısında görülürken splenomegali ve LAP daha azında gözlenmektedir. İlk olgumuzda Reynaud fenomeni, hepatosplenomegali ve LAP varlığı dikkati çekmektedir. Ayrıca tombozitoz, periferik ödem, asit ve plevral effüzyon da gözlenebilir.

Pulmoner hipertansiyon, restriktif akciğer hastalığı ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde bozulma olabilir^{6,7}. Hastalığın seyri boyunca arteriyel ve venöz trombozlar görülebilir. Dispenzleri ve ark. 99 hastalık çalışmalarında 18 hastada inme, geçici iskemik atak, miyokard infarktüsü ve Budd-Chiari gibi ciddi tromboz, Lesprit ve ark. 20 hastanın 4'ünde arteriyel oklüzyon tespit etmiştir^{6,8}. Yazarlar, IL - 6 kaynaklı hiperfibrinojenemi ve inflamasyonun vasküler olaylar ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak, yüksek sitokin seviyeleri olan hastaların tümünde hiperfibrinojenemi ve/veya trombozis yoktur²¹. İki olgumuzda da plevral effüzyon mevcut olup arteriyel ya da venöz tromboz lehine bir bulgu saptanmamıştır.

Hastaların tamamında belirtilerin tümü bir arada bulunmayabilir. Ancak tüm hastalarda polinöropati, plazma hücre diskrazisi ve osteosklerotik lezyonlar yanı sıra diğer bulgulardan en az birisi bulunur. Castleman hastalığı % 11-30 olguda görülmektedir. Castleman hastalığının eşil etmediği olgularda anemi, trombositopeni nadiren görülmektedir.

Nedeni net olarak bilinmeyen endokrinopatiler de klinikte dikkati çekmektedir. Diyabetes mellitus,

glukoz tolerans bozukluğu, hipotiroidi, hipoparatiroidi, hipogonadizm, hiperprolaktinemi ve adrenal yetmezlik te görülmektedir. Erkek olgularda jinekomasti ve testiküler atrofi, kadınlarda amenore sık görülmektedir. İlk olgumuzda bozulmuş glukoz toleransı, adet düzensizliği ve hiperprolaktinemi; mevcuttu.

Kronik progresif bir hastalık olan POEMS'te ortalama yaşam süresi bir dekattan fazladır.¹⁰ Standart tedavisi olmayan sendromda radyoterapi^{8,12,13}, alkilleyici tedavi¹⁴⁻¹⁶, kortikosteroidler¹⁷, yüksek doz kemoterapi sonrası otolog periferik kan kök hücre nakli¹⁸⁻²⁰ ve destek tedavisi seçenekler arasındadır. Otolog periferik kan kök hücre nakli ile tedavi edilen hastalarda yaşam süresi daha uzun bulunmuştur^{6,8,11}.

Sonuç olarak POEMS'de ana klinik bulgu kronik progresif duyuşal-motor polinöropati olup hastalar yanlışlıkla CIDP olarak tanınabilir veya POEMS olabileceği düşünülse dahi ilk veriler bu tanıyı tam karşılamayabilir. Bu nedenle hastalar yakından takip edilerek hastalığın gelişen major ve minor bulguları ortaya konmalıdır.

Tablo 1. Olguların klinik özellikleri ve EMG verileri

	Olgu 1	Olgu 2
Cins	Kadın	Erkek
Yaş	32	72
Yakınma	Kol ve bacaklarda güçsüzlük	Kol ve bacaklarda uyuşma, güçsüzlük, kilo kaybı
Tanıya kadar geçen süre	8 ay	2 ay
Nörolojik Muayene	kuadriparezi, arefleksi, eldiven-çorap tarzı duyu kusuru, derin duyu etkilenmesi, bilateral papil ödem	Kuadriparezi, arefleksi, derin duyu etkilenmesi, eldiven-çorap tarzı duyu kusuru, bilateral papil ödem
Laboratuvar		
Beyaz Küre	6900	9.500
Hb	9.8	12.4
Hct	30.2	37.1
Trombosit	189.000	201.000
Bence-Jones	negatif	negatif

beta 2 mikroglobulin	artmış 3.88	artmış (3.62 mg/L)
Serum Kappa	artmış (415 mg/dL)	artmış (423 mg/dL)
Serum Lamda	normal 1.56 g/L	normal (193 mg/dL)
İdrar Kappa	-	artmış (16.80 mg/dL)
İdrar Lamda	-	artmış (7.10 mg/dL)
BOS		
Protein	56 mg/dl	185 mg/dl
Hücre	yok	yok
Kemik iliği aspirasyon biyopsisi	Diseritropoezis – hafif eozinofili Erdroid hiperplazi	Diseritropoezis- % 5-6 blastik hücreler
EMG		
Duysal		
Median (II. par. bilek)	İneksitabl	İneksitabl
Ulnar (V. par.- bilek)	İneksitabl	İneksitabl
Sural	İneksitabl	İneksitabl
Motor	lat.(ms) amp.(mv) İH (m/sn)	lat.(ms) amp.(mv) İH (m/sn)
Median	5.5 2.4 25.2	12.4 4.6 18.7
Ulnar	4.15 2.0 28	9.30 2.0 32
Fibuler	İneksitabl	İneksitabl
Posterior tibial	İneksitabl	İneksitabl

KAYNAKLAR

- Driedger H, Pruzanski W. Plasma cell neoplasia with peripheral polyneuropathy. A study of five cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980;59:301-10.
- Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, et al. Plazma cell discrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes: the POEMS syndrome. Report of two cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1980;59:311-22.
- Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology*. 1984;34:712-20.
- Sung JY. Patterns of nerve conduction abnormalities in POEMS syndrome. *Muscle Nerve*. 2002;26:189-93.
- Civile O. La sindrome POEMS. *Minerva Med*. 2001;92:43-7.
- Lesprit P, Godeau B, Authier FJ, et al. Pulmoner hypertension in POEMS: a new feature mediated by citokines. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:907-11.
- Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:360-7.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003;101:2496-506.
- Arimura K. [Increased vascular endothelial growth factor (VEGF) is causative in Crow-Fukase syndrome]. *Rinsho Shinkeigaku*. 1999;39:84-5.
- Seven G ve ark. POEMS Sendromu. *Güncel Gastroenteroloji*. 2008;12:59-64.
- Soubrier MJ, Duobst JJ, Sauveze BJ and the French Study Group of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome. *Am J Med*. 1994;97:543-53.

12. Iwashita H, Ohnishi A, Asada M, et al. Polyneuropathy, skin hyperpigmentation, edema, and hypertrichosis in localized osteosclerotic myeloma. *Neurology*. 1977;27:675-81.
13. Morley JB, Schwieger AC. The relation between chronic polyneuropathy and osteosclerotic myeloma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1967;30:432-42.
14. Reitan JB, Pape E, Fossa SD, et al. Osteosclerotic myeloma with polyneuropathy. *Acta Med Scand*.1980;208:137-44.
15. Ku A, Lachmann E, Tunkel R, Nagler W. Severe polyneuropathy: initial manifestation of Castleman's disease associated with POEMS syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995;76:692-4.
16. Cabezas-Agricola JM, Lado-Abeal JJ, Otero-Anton E, et al. Hypoparathyroidism in POEMS syndrome. *Lancet*. 1996;347:701-2.
17. Orefice G, Morra VB, De Michele G, et al. POEMS syndrome: clinical, pathological and immunological study of a case. *Neurol Res*. 1994;16:477-80.
18. Wong VA, Wade NK. POEMS syndrome: an unusual cause of bilateral optic disk swelling. *Am J Ophthalmol*. 1998;126:452-4.
19. 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;79:206-10.
20. Imai N, Kitamura E, Tachibana T, et al. Efficacy of autologous peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome with polyneuropathy. *Intern Med*. 2007;46:135-8.
21. K. Kang, K. Chu, D.-E. Kim, S.-W. Jeong, J.-W. Lee, and J.-K. Roh, "POEMS syndrome associated with ischemic stroke," *Archives of Neurology*., 2003;60:745-49.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Turgay Demir
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı
ADANA
E-mail: tdemir@cu.edu.tr

Geliş tarihi/Received on :05.01.2015

Kabul tarihi/Accepted on: 30.01.2015