

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

Caso clínico interactivo: Paciente femenino de 32 años con polineuropatía periférica y manifestaciones endocrinológicas

Análisis de Casos

Daniela Carolina Guevara Báez

Medicina

Trabajo de integración curricular presentado como requisito
para la obtención del título de médico

Quito, 20 noviembre de 2019

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR**

Título del trabajo de integración curricular

**Caso Interactivo: Paciente femenino de 32 años con polineuropatía
periférica y manifestaciones endocrinológicas**

Daniela Carolina Guevara Báez

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Pablo de la Cerda Pérez, M.D.
Doctor en Medicina y Cirugía - USFQ. Ecuador
Medicina Interna, Penn State University-EEUU
Cuidados Paliativos Medicina, Georgetown
University Hospital (EEUU)

Firma del profesor

Quito, 20 de noviembre de 2019

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante:

Nombres y apellidos:

Daniela Carolina Guevara Báez

Código:

00118069

Cédula de Identidad:

1721541223

Lugar y fecha:

Quito, 20 de noviembre de 2019

RESUMEN

El caso clínico presentado a continuación corresponde a un caso real de una paciente atendida en un hospital de tercer nivel en Quito, Ecuador, con un diagnóstico final de Síndrome de POEMS. El interés de estudiar este caso es en primera instancia debido a su utilidad para realizar un diagnóstico diferencial de todos los componentes que posee el síndrome de POEMS (Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, Monoclonalidad y Alteraciones de la piel). Es importante que el estudiante de medicina de pregrado sea capaz de realizar un diagnóstico diferencial adecuado y de integrar todos los síntomas de la paciente en una sola enfermedad, llegando finalmente a un diagnóstico para poder conocer el tratamiento adecuado del mismo, por lo que este caso clínico provee las herramientas necesarias para dicho fin. Adicionalmente, el síndrome de POEMS es una enfermedad inusual con gran variedad de presentaciones, por lo que este caso clínico permite al estudiante familiarizarse con el síndrome y su variedad de presentaciones.

Palabras clave: Polineuropatía, Organomegalia, Monoclonalidad, Cambios de piel, Síndrome de POEMS.

ABSTRACT

The clinical case presented below corresponds to a real case of a patient treated in a third level hospital in Quito, Ecuador with a final diagnosis of POEMS syndrome. The interest of studying this case is due to its usefulness to make a differential diagnosis of all the components that POEMS syndrome possesses. The undergraduate medical student should be able to make an adequate differential diagnosis and to integrate all the symptoms of the patient into a single disease, make an appropriate diagnosis, in order to know the proper treatment of the disease. This clinical case provides de necessary tools for this purpose. Additionally, POEMS syndrome is an unusual disease with a wide variety of presentations, so this clinical case allows the student to become familiar with the syndrome and its variety of presentations.

Key words: Polyneuropathy, Organomegaly, Monoclonality, Skin changes, POEMS syndrome

TABLA DE CONTENIDO

Introducción	9
Caso clínico para enseñanza médica	10
Objetivos	10
Historia clínica	11
Lista inicial de problemas	22
Lista inicial de hipótesis diagnósticas.....	22
Exámenes de laboratorio e imagen en el servicio de neurología	23
Lista complementaria de problemas	28
Lista complementaria de hipótesis diagnósticas	29
Evolución del caso clínico	29
Evolución del caso clínico	34
Evolución del caso clínico	35
Lista final de problemas	35
Lista final de hipótesis diagnósticas	36
Diagnóstico final.....	38
Síndrome de POEMS: discusión teórica.....	39
CONCLUSIONES.....	52
Referencias bibliográficas	53

ÍNDICE DE TABLAS

<u>Tabla No. 1:</u> Lista inicial de problemas.....	22
<u>Tabla No 2:</u> Lista inicial de hipótesis diagnósticas.....	22
<u>Tabla No 3:</u> Resultados de laboratorio.....	23
<u>Tabla No 4:</u> Lista complementaria de problemas.....	28
<u>Tabla No 5:</u> Lista complementaria de hipótesis diagnósticas.....	29
<u>Tabla No 6:</u> Exámenes complementarios de laboratorio.....	32
<u>Tabla No 7:</u> Lista final de problemas.....	35
<u>Tabla No 8:</u> Lista final de hipótesis diagnósticas.....	36
<u>Tabla No 9:</u> Inmunoelectroforesis y electroforesis de proteínas.....	38

ÍNDICE DE FIGURAS

<u>Figura 1:</u> Inmunofijación.....	37
<u>Figura 2:</u> Electroforesis de proteínas.....	37
<u>Figura 3:</u> Lesiones osteoscleróticas en síndrome de POEMS.....	43
<u>Figura 4:</u> Hemangiomas tuberosos en síndrome de POEMS.....	45
<u>Figura 5:</u> Hiperpigmentación en síndrome de POEMS.....	45
<u>Figura 6:</u> Hipertrichosis en síndrome de POEMS.....	46
<u>Figura 7:</u> Acrocianosis de antebrazos y manos en síndrome de POEMS.....	46
<u>Figura 8:</u> Papiledema en síndrome de POEMS.....	47
<u>Figura 9:</u> Criterios diagnósticos de síndrome de POEMS.....	49

INTRODUCCIÓN

El síndrome de POEMS (Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, Monoclonalidad y alteraciones de la piel (Skin)), es una enfermedad poco frecuente, la incidencia de la exacta de la enfermedad es desconocida debido a las múltiples manifestaciones clínicas multisistémicas, por lo que es importante conocer sus componentes y sobretodo los criterios diagnósticos mayores de la enfermedad. La fisiopatología de la enfermedad todavía está en estudio, sin embargo se cree que hay una relación con la citoquina VEGF, la cual induce permeabilidad vascular y angiogénesis, expresada en osteoblastos, tejido hueso, macrófagos, células tumorales y plaquetas (Rajkumar, 2019)

Es fundamental llegar al diagnóstico del síndrome de POEMS, ya que con tratamiento adecuado el pronóstico es bueno, los pacientes tienen una supervivencia tres veces superior a los pacientes que sufren de mieloma múltiple (Warsame, Yanamandra, & Kapoor, 2017). El mieloma múltiple también es una proliferación neoplásica de células plasmáticas que producen inmunoglobulina monoclonal y asimismo se caracteriza por presentarse con polineuropatía y lesiones osteolíticas, no obstante los otros componentes del síndrome de POEMS como cambios osteoscleróticos, anemia, trombocitosis, entre otros no se encuentran en el mieloma múltiple. El régimen de tratamiento tanto para mieloma múltiple como para síndrome de POEMS es similar pero el pronóstico es mejor para aquellos con síndrome de POEMS (Rajkumar, Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis, 2019). Por lo que conocer los componentes clínicos de la enfermedad y tener en cuenta al síndrome de POEMS en el diagnóstico diferencial de polineuropatía y organomegalia es importante, ya que en países de bajos recursos como el Ecuador, llegar al diagnóstico definitivo con los exámenes complementarios de laboratorio resulta complejo por falta de accesibilidad y presupuesto para los mismos. Adicionalmente, conocer acerca de esta enfermedad es un aporte a la sociedad médica, ya que abre muchos campos de investigación y también aporta en el conocimiento de nuevas enfermedades y su abordaje tanto diagnóstico como terapéutico.

Así en este trabajo se presentará un caso real de una paciente diagnosticada con síndrome de POEMS en un hospital del Ecuador, realizando un diagnóstico diferencial de forma didáctica y comprensible para el estudiante de medicina para de esta manera fomentar su aprendizaje y educación con respecto a las posibles causas de cada componente del síndrome de POEMS y la capacidad de englobarlos todos en una sola enfermedad.

CASO CLÍNICO PARA ENSEÑANZA MÉDICA

Objetivos

Objetivo general.

El objetivo general consiste en realizar un diagnóstico diferencial del Síndrome de POEMS (Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, Monoclonalidad, S (skin) cambios de piel). Analizar cada componente del síndrome, tanto su presentación como su fisiopatología, conocer los criterios diagnósticos mayores y menores de la enfermedad así como también el tratamiento, seguimiento y pronóstico de la misma; mediante la presentación de un caso clínico.

Objetivos específicos.

- Identificación de los componentes del Síndrome de POEMS.
- Realizar diagnóstico diferencial del Síndrome de POEMS.
- Asociación de la sintomatología al Síndrome de POEMS.
- Abordaje diagnóstico (criterios mayores y menores).
- Revisión bibliográfica acerca de la fisiopatología de la enfermedad, tratamiento, complicaciones y pronóstico.

PRESENTACIÓN DE CASO

Historia clínica

Datos de filiación.

Paciente femenina de 32 años, nacida en Puerto Carmen, residente en Putumayo (Ecuador), casada. Instrucción primaria, ocupación ama de casa. Lateralidad diestra, grupo sanguíneo desconoce.

Motivo de consulta.

Debilidad de miembros superiores e inferiores

Enfermedad actual.

Paciente refiere que hace 2 años aproximadamente, presenta debilidad progresiva en miembros superiores e inferiores sin causa aparente, cuadro que empeora desde hace seis meses. Refiere incapacidad para realizar actividades de la vida diaria, como peinarse, subir un escalón, abrir una lata y dificultad para caminar. No se obtuvieron datos acerca de síntomas asociados como dolor, sensación de quemazón o pérdida de sensibilidad ni de factores agravantes o atenuantes. Acude a hospital de Sucumbíos donde realizan TAC de cráneo y columna y mencionan como impresión diagnóstica lesiones blásticas tipo metastásicas. Debido a falta de información en historia clínica y por hallazgos en radiografía se hace referencia a esta casa de salud para un estudio más completo del cuadro de la paciente.

En este caso, tenemos una paciente joven con un cuadro de debilidad de 2 años de evolución. Al ser un cuadro de larga data hay que pensar en una afección crónica más que aguda, sin dejar de tomar en cuenta la causa del empeoramiento del cuadro hace 6 meses. Se define a debilidad como una disminución en la fuerza ejercida por uno o más músculos. La parálisis se refiere a una debilidad severa, por lo que un músculo no puede contraerse, mientras que la paresia indica debilidad leve o moderada. Es importante

diferenciar a la debilidad de otros trastornos neurológicos como el aumento en la tendencia a la fatiga, que alude a la dificultad para realizar una actividad que debería ser normal para una persona del mismo sexo, talla y edad (Harrison, y otros, 2012). Asimismo, la bradicinesia significa lentificación de los movimientos, especialmente los movimientos voluntarios complejos (Clínica Universidad de Navarra, 2019). También se deben tomar en cuenta otras causas que se pueden confundir con debilidad como enfermedad cardiopulmonar, caquexia, dolor articular, enfermedad inflamatoria o depresión. La historia clínica es clave para detectar debilidad y diferenciarla de otras patologías, es importante resaltar que los pacientes con debilidad refieren incapacidad para realizar tareas específicas como subir escaleras, peinarse, o sensación de rigidez o pesadez en sus extremidades (Miller, 2019). Existen varias patologías que pueden causar debilidad, por lo que es importante identificar el sitio de la lesión que está causando la misma y el patrón. La debilidad generalizada ocurre en casos de miastenia gravis, parálisis periódica de larga data, atrofia difusa avanzada por reposo prolongado en cama, pérdida de músculo por malignidad o enfermedad de neurona motora de larga data. En caso de que la debilidad no sea generalizada se la puede categorizar como simétrica o asimétrica, una debilidad asimétrica puede reflejar afección tanto de sistema nervioso central como periférico. Lesiones de la corteza motora, médula espinal, raíz del nervio espinal y nervios periféricos tienen distintos patrones de distribución. A la debilidad simétrica se la puede dividir como distal, proximal o de distribuciones específicas. La debilidad distal se caracteriza por disminución en la fuerza de prensión o agarre, debilidad de flexión o extensión en la muñeca, disminución en la fuerza de flexión plantar y pie caído. Estos pacientes refieren dificultad para caminar sobre sus talones o dedos. Cuando existe debilidad distal se piensa en enfermedad de neurona motora temprana o neuropatía periférica. La debilidad proximal incluye al grupo de los músculos axiales, los

deltoides, y los flexores de la cadera, los pacientes con este tipo de debilidad presentan dificultad para flexionar o extender el cuello, para algunos pacientes puede resultar difícil o casi imposible sentarse con la cabeza en alto, asimismo estos pacientes pueden presentar dificultad para levantarse o sentarse. La debilidad proximal se presenta en varias miopatías, algunas distrofias musculares y en miastenia gravis. En el caso de distribuciones específicas de debilidad se encuentran algunas neuropatías o distrofias musculares como por ejemplo la distrofia fascioescapulohumeral, la distrofia escapuloperoneal y la distrofia escapulohumeral (Miller, 2019). La historia clínica junto con el examen físico es esencial para determinar el tipo de debilidad y tratar de identificar una posible causa.

Por otra parte, no hay que dejar de lado las lesiones blásticas tipo metastásicas que también se mencionan. Cabe mencionar que cuando existe metástasis ósea, a ésta se la clasifica dependiendo en el tipo de lesión que se evidencia en el estudio de imagen, en el caso de que sea una lesión osteoclástica el hueso se desintegra sin que se vuelva a generar, debilitando a los huesos y haciéndolos propensos a fracturas, mientras que en una lesión osteoblástica como es el caso de la paciente, el hueso se empieza a generar sin que se haya desintegrado el viejo hueso fracturado, causando que las áreas de los huesos sean más duras, teniendo como resultado un hueso de estructura anormal y más propenso a fracturas (American Cancer Society, 2019). En ambos tipos de lesiones existe una alteración en la regulación del proceso normal de remodelación del hueso. Existen lesiones predominantemente osteoblásticas como en el cáncer de próstata, carcinoide, cáncer pulmonar de células pequeñas, linfoma de Hodgkin, meduloblastoma y síndrome de POEMS. Cuando las lesiones son puramente osteoclásticas se presentan en patologías como cáncer de células renales, melanoma, mieloma múltiple, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de tiroides, linfoma No-Hodgkin e histiocitosis de células de

Langerhans. También pueden haber lesiones de tipo mixtas y se presentan en patologías como el cáncer de mama, cáncer gastrointestinal y cáncer de células escamosas (Roodman, 2018).

Anamnesis.

Antecedentes patológicos personales.

- Hipotiroidismo diagnosticado hace 1 año en tratamiento con levotiroxina 100 mg una vez al día.

Antecedentes patológicos quirúrgicos.

- *No refiere*

Antecedentes patológicos familiares.

- Padre con aneurisma cerebral

Alergias.

- *No refiere*

Hábitos.

- Tabaco: No fuma
- Alcohol: niega
- Drogas: niega
- Ejercicio: no realiza
- Situación basal: dependiente para actividades de la vida diaria desde hace seis meses

Medicación.

- *Levotiroxina 100 mg una vez al día*

Tomando en cuenta la enfermedad actual y el motivo de consulta de la paciente, es importante analizar si padece de algún factor de riesgo o comorbilidad para desarrollar debilidad o cáncer, en este caso la paciente padece de hipotiroidismo, el cual se lo define como la disminución en el efecto de las hormonas tiroideas a nivel tisular (Gomez Melendez, Ruiz Betanzos, Sanchez Pedranza, Segovia Palomo, Mendoza Hernandez, & Arellano Montaña, 2010). Se lo puede clasificar como primario y secundario. El hipotiroidismo primario representa el 99% de los casos y consiste en una enfermedad intrínseca de la tiroides, se caracteriza por presentar valores disminuidos de tiroxina (T4) con concentraciones elevadas de tirotrópina (TSH), su forma más frecuente es una enfermedad autoinmune que aparece como secuela tras una tiroiditis de Hashimoto generando una tiroides atrófica y fibrosa con función nula o escasa. La segunda causa más frecuente es iatrogénica o postterapéutica con amiodarona, interferón alfa, litio, entre otros fármacos (Lozano, 2006). Otra causa importante es la deficiencia de yodo, ya que deteriora la síntesis de hormonas tiroideas generando los trastornos por deficiencia de yodo como bocio, hipertiroidismo o hipotiroidismo. Finalmente no hay que dejar de lado las causas infecciosas las cuales causan tiroiditis infecciosa y por ende hipotiroidismo, a éstas se las clasifica como supurativa, aguda o subaguda (Gomez Melendez, Ruiz Betanzos, Sanchez Pedranza, Segovia Palomo, Mendoza Hernandez, & Arellano Montaña, 2010). Por otra parte, el hipotiroidismo secundario se produce cuando existe una alteración del eje hipotálamo-hipofisario, por lo que existe secreción hipotalámica insuficiente de TRH por déficit de TSH. Cabe mencionar que dentro de las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo se encuentra la somnolencia y debilidad, por lo que sería necesaria la medición de hormonas tiroideas para verificar que el

hipotiroidismo está controlado y no es la causa de la sintomatología de la paciente (Lozano, 2006).

Examen físico.

Signos vitales: Presión arterial 120/70 mmHg, Frecuencia cardíaca 80 lpm, Frecuencia respiratoria 18 rpm, Saturación de oxígeno 96%, Temperatura 36.5 °C.

Paciente consciente, orientada en tiempo, espacio y persona, GLASGOW 15/15.

Cabeza normocefálica, pupilas simétricas reactivas a la luz

Boca mucosas orales húmedas, orofaringe no eritematosa

Cuello simétrico con rigidez nuchal, no adenopatías

Pulmones murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos

Corazón ruidos cardíacos rítmicos, no soplos

Abdomen: blando doloroso a la palpación profunda, ruidos hidroaéreos presentes, no signos peritoneales. No se tiene información en su historia inicial acerca de visceromegalias ni localización exacta de dolor a la palpación profunda.

Extremidades simétricas móviles, no edema, llenado capilar 2 segundos.

Examen neurológico:

Paciente vigil, orientada en tiempo, espacio y persona, GLASGOW 15/15.

Lenguaje fluido coherente, comprensible, nomina, repite, comprende, obedece órdenes simples y complejas

Pupilas isocóricas normo-reativas, movimientos oculares conservados

Balance motor: fuerza en miembros inferiores distales 4/5, en proximales 4/5, miembros superiores distales 4/5, proximales 4/5.

Hipoestesia en 4 extremidades, vibración disminuida, propiocepción conservada.

Coordinación conservada

La paciente presenta debilidad simétrica tanto proximal como distal, es fundamental evaluar el lugar de la lesión que está generando la debilidad para investigar la causa. Dependiendo del sitio se puede clasificar como debilidad por síndrome de neurona motora superior, la cual ocurre como consecuencia de accidentes cerebro vasculares, lesiones que ocupan el sistema nervioso central y lesiones de la médula espinal que pueden ser secundarias a trauma, infecciones, tumores, anomalías vasculares, cambios esqueléticos hipertróficos, enfermedades desmielinizantes y leucodistrofias congénitas (Miller, 2019) En este tipo de lesión se produce debilidad por una merma en la activación de neuronas motoras inferiores, en general los grupos de músculos con mayor afectación son los distales y resultan ilesos los movimientos axiales. Es esencial realizar exámenes complementarios de líquido cefalorraquídeo y de imagen para descartar enfermedad primaria. En el caso de que la afectación sea corticobulbar, se observa debilidad en la parte inferior de la cara y lengua, mientras que músculos extraoculares quedan ilesos. Si las lesiones son corticobulbares bilaterales, se desarrolla la parálisis pseudobulbar y se dan manifestaciones como disfagia, disartria y disfonía. La realización de movimientos repetitivos rápidos también se ve afectada en la lesión de neurona motora superior (Harrison, y otros, 2012). También existe la debilidad por síndrome de neurona motora inferior, que incluye afectación de los cuerpos celulares de las motoneuronas inferiores y los núcleos del tronco encefálico y asta anterior de la médula espinal, la debilidad ocurre por una disminución del número de fibras musculares por pérdida de motoneuronas alfa o por destrucción de sus conexiones con el músculo. Cuando se afecta una unidad motora, especialmente en las enfermedades de células del asta anterior, el paciente experimenta fasciculaciones que pueden detectarse clínicamente o registrarse mediante electromiografía. Cuando una motoneurona alfa se degenera, las fibras del músculo denervado también se descargan espontáneamente y esto se puede registrar

mediante una electromiograma y se caracteriza por retraso o disminución en el reclutamiento de las unidades motoras con actividad disminuida ante una frecuencia de descarga particular, a diferencia de la enfermedad por neurona motora superior donde un número normal de unidades motoras se activa a una determinada frecuencia pero con disminución en la frecuencia de descarga máxima (Harrison, y otros, 2012). La lesión de la neurona motora inferior puede ser causada por envenenamiento con plomo, por poliomielitis, o se da en casos de atrofia espinal familiar (Miller, 2019). Por otra parte, también está la debilidad por lesiones del sistema nervioso periférico, una causa muy común es la polineuropatía por diabetes mellitus o desórdenes hereditarios como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. La polineuropatía diabética se caracteriza por ser presentar debilidad simétrica y distal de predominio axonal. En Charcot-Marie-Tooth la debilidad es de predominio distal y se presenta junto con atrofia muscular por lo que los pacientes suelen presentar pie caído y pes cavus (Kang, 2019). También existen las miopatías como causa de debilidad, este tipo de debilidad es producida por disminución del número de fibras musculares o por disminución de la fuerza contráctil de las mismas. En estos casos en el electromiograma se encuentra reducido el potencial de acción de la unidad motora y las unidades motores se reclutan con más rapidez de lo normal para producir el potencial deseado (Harrison, y otros, 2012). La debilidad miopática es causada en su mayoría por alteraciones inflamatorias, endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo o síndrome de Cushing), alteraciones metabólicas, drogas, toxinas (alcohol), infecciones y por situaciones o enfermedades que generan rabdiomiolisis (Miller, 2019).

La autoinmunidad también juega un papel esencial en la debilidad, ya que varias enfermedades autoinmunes se presentan con este síntoma. Hay que tomar en cuenta a la autoinmunidad en el caso de la paciente, debido a que es una mujer joven, por lo que tiene

mayor riesgo de desarrollar una enfermedad de este tipo. Las enfermedades autoinmunes más comunes que generan debilidad son aquellas en las que la unión neuromuscular se encuentra afectada como la Miastenia Gravis y el síndrome de Lambert- Eaton. En el caso de Miastenia Gravis se producen anticuerpos contra el receptor de acetilcolina, por lo que ésta no puede unirse al mismo y ser internalizada, generando de esta forma disfunción de la unión neuromuscular y debilidad (Bird, 2019) En el síndrome de Lambert-Eaton existe una disminución de la liberación de acetilcolina en la brecha pre-sináptica por presencia de anticuerpos contra los canales de calcio en la brecha presináptica, por lo que se afecta la liberación de acetilcolina, causando de igual manera debilidad (Weimberg, 2019). La debilidad que se presentan en Miastenia es predominante al final del día y está asociada con actividad muscular, los músculos más afectados en esta enfermedad son los oculares, pues la ptosis y la diplopía son síntomas comunes, los mandibulares, por lo que existe debilidad asociada a la masticación, los faciales, los extensores del cuello y los flexores de las extremidades (Bird, 2019). A diferencia de la debilidad que se presenta en Lambert-Eaton, ya que esta es peor en la mañana y mejora con la actividad muscular, también se presenta con otros síntomas característicos como disfunción eréctil y boca seca, en Lambert-Eaton también existe ptosis, diplopía y debilidad asociada a la masticación (Bird, Differential diagnosis of myasthenia gravis, 2019).

Como se mencionó anteriormente las enfermedades desmielinizantes también causan debilidad, por lo que la esclerosis múltiple, al ser una enfermedad autoinmune desmielinizante también entra como diagnóstico diferencial, la debilidad en la esclerosis múltiple se presenta de forma más severa como una paraplejía o paraparesia, aunque en algunos casos se presenta también como debilidad aislada de una sola extremidad. En la esclerosis múltiple los síntomas motores no se limitan a debilidad ya que el cuadro también se presenta con espasticidad marcada en brazos y piernas, hiperreflexia de

reflejos tendinosos profundos, clonus extendidos y respuestas plantares extensoras; todas estas manifestaciones se presentan de forma asimétrica generalmente. La esclerosis múltiple también suele presentarse con incoordinación en la marcha y dificultad para realizar actividades coordinadas con manos y brazos. Con respecto a los síntomas neurológicos los pacientes también presentan dolor como cefaleas, dolor neuropático, neuralgia del trigémino, signo de Lhermitte y espasmos dolorosos, adicionalmente también tienen alteraciones sensitivas como deterioro de la vibración y sentido de la posición articular, disminución del dolor y percepción de tacto superficial en una distribución distal en las cuatro extremidades y áreas irregulares de dolor reducido y percepción de tacto ligero en las extremidades y el tronco. Uno de los síntomas neurológicos más comunes en la esclerosis múltiple es la neuritis óptica, con el pasar del tiempo se genera pérdida de visión central, en el examen físico se evidencia un defecto aferente pupilar, cuando la lesión afecta a la cabeza del nervio óptico, se puede observar edema de disco en el examen del fondo de ojo. Es importante diferenciar en la esclerosis múltiple la fatiga de la debilidad, ya que la fatiga es de los más característicos en esta enfermedad, generalmente los pacientes la describen como agotamiento físico que no está relacionado con la actividad física realizada, pero que si interfiere con las actividades de la vida diaria, muchos pacientes mencionan sentirse cansados en la mañana a pesar de haber dormido profundamente en la noche, algunas veces mencionan que la fatiga mejora con el descanso y se agrava con la humedad y el calor, probablemente por alteración de la conducción neuronal cuando aumenta la temperatura corporal. Se han encontrado relaciones entre la fatiga y las alteraciones múltiples alteraciones sistémicas que causa la enfermedad en si como alteración del sueño por espasmos musculares o alteración de la vejiga, anemia, depresión, alteraciones tiroideas, apnea del sueño, infecciones y síndrome de piernas inquietas (Olek, Narayan, Frohman, & Frohman, 2019). Otra enfermedad

autoinmune que se presenta con debilidad es el Lupus Eritematoso Sistémico, generalmente se acompaña de mialgias y dolor muscular, sin embargo, debilidad muscular severa, atrofia o miositis es relativamente poco común. Los estudios patológicos revelan, infiltrados de células mononucleares perivasculares y perifasciculares en el 25% de los pacientes. Al igual que en la esclerosis múltiple en el lupus también es importante diferenciar la debilidad de la fatiga, ya que muchos pacientes lo que verdaderamente presentan es fatiga y éste es un síntoma predominante del lupus, y es causada por las alteraciones sistémicas que genera la misma enfermedad como anemia, alteraciones del sueño y depresión. En el lupus también hay que estar alerta acerca de los otros síntomas que se presentan con la enfermedad como fiebre, mialgias, cambios de peso ya sea pérdida o ganancia (aumento menos común), artritis, artralgias, lesiones mucocutáneas, fenómeno de Raynaud, alteraciones cardíacas y vasculares, enfermedad renal, gastrointestinal, pulmonar y hematológica (Wallace & Gladman, 2019).

También hay que tomar en cuenta a las miopatías inflamatorias, pues la dermatomiositis y la polimiositis, dos enfermedades inflamatorias idiopáticas, juegan un papel importante en el diagnóstico diferencial de debilidad, pues este síntoma es el predominante tanto en la como en la dermatomiositis y en polimiositis, un 90% de los pacientes la presenta. La distribución de la debilidad se caracteriza por ser simétrica y proximal, los músculos afectados son los deltoides, los flexores de la cadera y del cuello. En caso de haber debilidad distal, ésta tiende a ser leve y no causa incapacidad en el paciente. Los pacientes reportan generalmente debilidad progresiva y dificultad en actividades como subir gradas, levantarse de una silla y cargar objetos pesados. Es importante tomar en cuenta las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis como son las pápulas de Gottron, el signo de Gottron, la erupción de Heliotropo, el eritema facial, Poiquilodermia fotodistribuida, el signo de Holster, eritroderma generalizado y

anormalidades periungueales. Tanto en polimiositis como en dermatomiositis existe enfermedad pulmonar, desarrollan cáncer, presentan enfermedad esofágica y cardiaca (Miller & Vleugels, Clinical manifestations of dermatomyositis and polymyositis in adults, 2019).

Lista inicial de problemas


#	Fecha	Problema	Activo/Pasivo	Jerarquización
1	2016	Antecedente personal de debilidad	A	III
2	2017	Antecedente personal de hipotiroidismo	P	V
3	6 meses previos	Agravamiento del cuadro de debilidad, dependencia para actividades de la vida diaria	A	I
4	2018	TAC de cráneo y columna: lesiones blásticas tipo metastásicas.	A	II
5	Día 1	Abdomen doloroso a la palpación	A	V
6		Hipoestesia en miembros inferiores	A	IV

Tabla 1. Lista inicial de problemas

Lista inicial de hipótesis diagnósticas

#	Diagnóstico	Problemas
A	Proceso neoplásico A.1 Mieloma múltiple A.2 Linfoma	1, 3, 4, 5,6
B	Hipotiroidismo no controlado	1, 2, 6
C	Enfermedad Autoinmune C.1 Miastenia Gravis C.2 Síndrome de Lambert-Eaton C.3 Esclerosis múltiple C.4 Lupus Eritematoso Sistémico	1, 2, 3, 5, 6
D	Neuropatía Periférica	1, 3, 6

	D.1 Diabetes Mellitus D.2 Charcot Marie- Tooth	
E	Miopatía Inflamatoria E.1 Dermatomiositis E.2 Polimiositis	1, 3

Tabla 2. Lista inicial de hipótesis diagnósticas

Exámenes de laboratorio e imagen en el servicio de neurología

Laboratorio.

Biometría hemática		Valores de referencia
Leucocitos (cel/mm ³)	7680	4300 – 10420
Neutrófilos	3710	3500 – 7000
Linfocitos	3540	1000 – 4000
Hemoglobina (g/dL)	14.9	12.70 – 16.20
Hematocrito (%)	44.4	40 – 52
VCM (fl)	89.8	80.7 – 95.4
HCM (pg)	29.9	27.5 – 32.6
CHC (g/dL)	33.3	32.45 – 35.7
Plaquetas (10³/mm³)	737000	150000 – 450000
Química sanguínea		Valores de referencia
Glucosa (mg/dL)	100	74 – 106
Urea (mg/dL)	25.5	10 – 50
Creatinina (mg/dL)	0.43	0.5 – 0.9
Sodio (mEq/dL)	138	135 -146
Potasio (mEq/dL)	5.2	3.5- 5.3
Cloro (mEq/dL)	97	97- 107
Calcio (mEq/dL)	9	8.5 – 10.2
Proteínas Totales	8.85	6.60 – 8.80
CA- 153	21.4	<40
CA-125	24.4	<35
CA-199	5.07	<25
Beta 2 microglobulina	3.8	0.8 – 2.2

LDH	126	240 - 480
TSH (ng/dL)	5.0	0.35-5.0
FT4 (ng/dL)	1.06	0.7- 1.53
Perfil hepático		Valores de referencia
AST/TGO (U/L)	15	0-32
ALT/TGP (U/L)	11	0-32
Albúmina	5.05	3.50 – 5.20

Tabla 3. Resultados de laboratorio

Es evidente que la paciente presenta una trombocitosis marcada. La elevación de las plaquetas puede ser debido a dos grandes causas, puede ser una trombocitosis reactiva o primaria. En el caso de ser reactiva, las causas incluyen anemia, infecciones, post-esplenectomía o inflamación no infecciosa como malignidad, enfermedades reumatológicas, trauma o medicación. En caso de ser primaria, la trombocitosis es origen maligno y es causada por mutaciones en genes que regulan la trombopoyesis como JAK2, CALR, MPL, asociados de igual manera a neoplasias mieloproliferativas y otras malignidades hematológicas (Tefferi, 2019). La paciente también presenta una elevación de B2- microglobulina, un polipéptido de bajo peso molecular sintetizado por varias células, en especial por linfocitos, sus concentraciones séricas dependen de la renovación de la membrana celular (Gazapo , Gazapo, & Caturla, 1996). Actualmente se usa como marcador tumoral presente en algunos tipos de cáncer como mieloma múltiple, linfoma Hodgkin, no Hodgkin y leucemia mieloide crónica, puesto que esta proteína aumenta en situaciones de producción o destrucción celular (American Association of Chemical Chemistry, 2017). La B2- microglobulina también se encuentra elevada en enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Sjorgen y en infecciones sistémicas como VIH (Gazapo , Gazapo, & Caturla, 1996). En un estudio también se encontró que la B2- microglobulina se encontraba elevada en pacientes con alteraciones tiroideas como enfermedad de Graves no tratada o en pacientes

con adenomas tóxicos no tratados, en pacientes con hipotiroidismo no se encontraron alteraciones. En el estudio se concluyó que los niveles elevados de B2- microglobulina reflejaban el metabolismo incrementado en pacientes con tirotoxicosis, en enfermedad de Graves también se lo correlacionó con activación inmunológica (Lervang, Petersen, & Ditzel, 1989). Tomando en cuenta el examen de laboratorio junto con la clínica de la paciente, la orientación diagnóstica se inclina hacia un proceso neoplásico, puesto que en un proceso maligno se genera una trombocitosis primaria y elevación de la B-2 microglobulina, no obstante los marcadores tumorales como CA- 125, CA- 153, y CA- 199, los cuales se asocian a tumores de ovario, mama y páncreas respectivamente se encuentran negativos (Hermida, Sanchez, Nerin, Cordero, Mora, & Pinar, 2016) por lo que lo que el diagnóstico se orienta más hacia un proceso neoplásico hematológico, los cuales podrían ser Linfoma Hodgkin o no Hodgkin o mieloma múltiple. También hay que tomar en cuenta a las enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso, ya que también coinciden con los resultados de laboratorio y la clínica de la paciente. Los niveles de calcio dentro de la normalidad, junto con valores normales de función renal y hemoglobina no favorecen al diagnóstico de mieloma múltiple, que pudo haber sido un potencial diagnóstico para este caso. El mieloma múltiple es una proliferación neoplásica de células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas monoclonales, las células plasmáticas proliferan en la médula ósea generando destrucción esquelética con lesiones osteolíticas y osteopenia. El diagnóstico de mieloma múltiple se sospecha cuando existe uno o más de las siguientes parámetros: dolor óseo con lesiones líticas, elevación sérica de proteínas o presencia de proteínas monoclonales en orina y suero, síntomas sistémicos que sugieren malignidad como anemia inexplicable, hipercalcemia y falla renal aguda o síndrome nefrótico (Rajkumar, Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis, 2019). También es importante mencionar que el perfil

tiroideo se encuentra dentro de parámetros normales, por lo que la hipótesis que sustentaba que la debilidad era por su hipotiroidismo de base se descarta. De igual manera los valores de glucosa se encuentran dentro de los parámetros normales por lo que una polineuropatía periférica ya no cuenta como un posible diagnóstico.

Imagen.

Tomografía simple de cuello, tórax, abdomen y pelvis

Informe:

Tomografía simple y contrastada de cuello:

Pequeños ganglios linfáticos de la cadena yugular de aspecto normal el de mayor tamaño en el área III izquierda de 14mm x 8.6mm.

Tomografía simple y contrastada de tórax:

En los cortes axiales, coronales y sagitales en las ventanas pulmonares se observa infiltrado de tipo intersticial difuso bilateral con compromiso septal en relación a proceso inflamatorio crónico.

Tomografía simple y contrastada de abdomen:

En los cortes de abdomen se observan hígado aumentado de tamaño especialmente a expensas de su lóbulo izquierdo, lóbulo caudado igualmente aumentado de tamaño, no se observa dilatación de las vías biliares intrahepáticas, no se observan masas ocupativas, bazo aumentado de tamaño de 14cm en su eje mayor, hacia el retroperitoneo se observa páncreas de aspecto normal, riñones de tamaño y forma normal con adecuada perfusión sin dilatación del sistema pielocalicial, presencia de múltiples ganglios linfáticos para aórticos el de mayor tamaño de 20mm x 13mm, presencia de múltiples ganglios linfáticos a nivel del mesenterio el de mayor de tamaño de 14mm x 8.4mm.

Tomografía simple y contrastada de pelvis:

No se observan alteraciones que se desvíen de la normalidad.

Tomografía simple y contrastada de columna cervical- dorsal- lumbar

En las reconstrucciones óseas se observa múltiples imágenes nodulares escleróticas a nivel de los cuerpos vertebrales, esternón e iliacos que sugieren la posibilidad de lesiones metastásicas. En partes blandas se observa la presencia de ganglios linfáticos inguinales en forma bilateral el de mayor tamaño derecho de aproximadamente 16mm x 12mm, ganglios axilares bilaterales el de mayor tamaño derecho de aproximadamente 24mm x 11mm.

A nivel cervical la paciente presenta una pequeña linfadenopatía aislada; se denomina linfadenopatía a la enfermedad o inflamación de los ganglios linfáticos (Instituto Nacional de Cáncer). El tamaño normal de un ganglio linfático varía entre 0,5

cm y 1 cm (10 mm) y en este caso mide 14mm x 8.6 mm. Las causas para que exista una linfadenopatía a nivel cervical son variadas, puede ser secundaria a una infección o a malignidad como linfoma (Lerrer, 2018). A nivel torácico se evidencia infiltrado de tipo intersticial difuso bilateral con compromiso septal relacionado a un proceso inflamatorio crónico, a este hallazgo se lo puede relacionar con una enfermedad autoinmune, en el lupus eritematoso sistémico se puede observar enfermedad intersticial pulmonar (Wallace & Gladman, 2019). A nivel abdominal se observa hepatoesplenomegalia, este hallazgo tiene múltiples causas que varían desde infecciones hasta congestión del flujo sanguíneo, sin embargo al relacionarlo con la historia clínica de la paciente a la hepatoesplenomegalia se la puede relacionar a un proceso neoplásico como hepatoblastoma, hepatocarcinoma, teratoma, hiperplasia nodular focal, hemangiotelioma o hemangioma, no obstante se menciona en el reporte que no hay presencia de masas a nivel hepático, adicionalmente el marcador tumoral de cáncer hepático resultó negativo, por lo que este diagnóstico es menos probable y nos lleva a sospechar de que la hepatoesplenomegalia sea consecuencia de una metástasis de otro origen como de un linfoma (Gutierrez & Pavon). La hepatoesplenomegalia también puede ser consecuencia de una enfermedad autoinmune, pues en el lupus los pacientes suelen presentar hepatitis autoinmune, aunque cabe recalcar que las pruebas de función hepática no tuvieron resultados alterados, no obstante existen otras complicaciones de la alteración hepática en el lupus como es el Síndrome de Budd-Chiari y la hiperplasia nodular regenerativa que también pueden causar hepatomegalia (Wallace & Gladman, 2019). Adicionalmente a nivel abdominal e inguinal la paciente presenta linfadenopatía, por lo que este hallazgo continua apoyando al diagnóstico de linfoma y de lupus eritematoso sistémico, ya que en ambas patologías la linfadenopatía se encuentra presente. También hay que tomar en cuenta otras posibles causas que generan linfadenopatía generalizada como son la enfermedad de Castleman,

enfermedad de Kawasaki, linfoma angioinmunoblástico de células T, pseudotumor inflamatorio y amiloidosis (Ferrer, 2018). A nivel vertebral óseo se observan lesiones escleróticas que sugieren posibilidad de lesiones metastásicas y confirman el hallazgo inicial de lesiones blásticas tipos metastásicas por las que la paciente fue referida a esta casa de salud, cabe recalcar que este tipo de lesiones se encuentran presentes en el cáncer de próstata, el síndrome carcinoide, cáncer pulmonar de células pequeñas, linfoma de Hodgkin, meduloblastoma y síndrome de POEMS (Roodman, 2018).

Lista complementaria de problemas



#	Fecha	Problema	Activo/Pasivo	Jerarquización
1	2016	Antecedente personal debilidad	A	IV
2	2017	Antecedente personal de hipotiroidismo	P	X
3	6 meses previos	Agravamiento del cuadro de debilidad, dependencia de actividades de la vida diaria	A	I
4	2018	TAC de cráneo y columna: lesiones blásticas tipo metastásicas	A	III
5	Día 1	Abdomen doloroso a la palpación	A	V
6		Hipoestesia en miembros inferiores	A	VI
7		Trombocitosis	A	VII
8		B2- microglobulina elevada	A	VIII
9	Día 2	TAC simple y contrastada de cuello: y abdomen: linfadenopatía generalizada y hepatoesplenomegalia	A	II
10		TAC simple y contrastada de tórax: infiltrado intersticial inflamatorio pulmonar	A	IX

Tabla 4. Lista complementaria de problemas

Lista complementaria de hipótesis diagnósticas

#	Diagnóstico	Problemas
A	Proceso neoplásico A.1 Linfoma A.2 Mieloma múltiple	1, 3, 4, 5, 7, 8, 9
B	Enfermedad autoinmune B.1 Lupus Eritematoso Sistémico	1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10
C	Neuropatía periférica C.1 Charcot-Marie-Tooth	1, 3, 6
D	Miopatía Inflamatoria D.1 Dermatomiositis D.2 Polimiositis	1, 3, 6
E	Infección sistémica por VIH	1, 5, 8, 9

Tabla 5. Lista complementaria de hipótesis diagnósticas

Evolución del caso clínico

La paciente se encuentra tranquila permanece hospitalizada para estudio de su cuadro clínico y por lejanía debido a que reside en otra provincia. Menciona tener amenorrea de 8 meses de evolución. Adicionalmente debido a los resultados obtenidos tanto en exámenes de laboratorio como en estudios de imagen se realiza interconsulta a medicina interna, quienes ordenan realizar una ecografía transvaginal debido a la amenorrea, una electromiografía para determinar el origen de la debilidad y exámenes de laboratorio complementarios para llegar al diagnóstico.

Ecografía transvaginal

Informe:

Ecografía transvaginal

Ovarios de morfología y tamaño habitual, de ecogenicidad heterogénea por presencia de varias imágenes quísticas intraparenquimatosas, avasculares, en el ovario derecho en un número de al menos diez y en el izquierdo doce, de un tamaño no superior a 7 mm.

Moderada cantidad de liquido libre en cavidad pélvica.

Conclusión: Hallazgos que sugieren como posibilidad diagnóstica ovarios poliquísticos.

Electromiografía

Se realiza estudio de neuroconducción motora y sensitiva de miembros superiores e inferiores encontrando:

1. Potenciales de acción nerviosos motores de peroneo y tibial ausentes.
2. Potenciales de acción nerviosos motores de mediano , cubital con latencias prolongadas amplitudes disminuidas así como velocidades de conducción enlentecidas en todos los segmentos.
3. Potenciales de acción nerviosos sensitivos de mediano y cubital con amplitudes disminuidas.
4. Potenciales de acción nerviosos sensitivos de sural y peroneo superficial ausentes.
5. Electromiografía de aguja de los músculos tibial anterior gastrocnemio medio y primer interóseo dorsal presentan ondas de denervación activa en fase de reposo con reclutamiento muy disminuido de unidades motoras.

Conclusión

Estudio compatible con una polineuropatía sensitivo motora con compromiso de mielina y axón con signos crónicos.

Se denomina polineuropatía a un proceso homogéneo que afecta a los nervios periféricos con predilección hacia los distales. Clínicamente se presenta como pérdida de sensibilidad simétrica, sensación de quemazón o debilidad como es en el caso de la paciente. La polineuropatía puede ser tanto aguda como crónica, las más comunes son las crónicas, en las que la lesión empieza en axones largos por lo que los síntomas comienzan en las extremidades inferiores, los pacientes inicialmente presentan pérdida progresiva de la sensación, disestesias, sensación de quemazón y anormalidades de la marcha, conforme pasa el tiempo llegan a desarrollar debilidad leve de las piernas. Cuando se trata de una polineuropatía aguda las manifestaciones suelen ser fulminantes, en éstas predomina el dolor y la progresión de la polineuropatía empeora en pocas semanas. Existen varias causas para que se produzca una polineuropatía entre éstas se encuentran la diabetes mellitus, la uremia, las enfermedades sistémicas (infección por VIH, enfermedad crítica, enfermedad renal crónica, amiloidosis, hipotiroidismo, deficiencias de vitaminas y enfermedad de Lyme), enfermedades autoinmunes (Guillain- Barré), por toxicidad (alcohol, quimioterapia, exposición a metales pesados, fármacos), hereditarias (Charcot Marie Tooth, neuropatía porfírica), por influencia ambiental (daño nervioso por vibración, exposición prolongada al frío o hipoxemia) y por último idiopática. También

hay que tomar en cuenta a aquellas enfermedades sistémicas que generan una polineuropatía autoinmune, entre ellas se encuentran las gamapatías monoclonales (mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldenstrom), el síndrome de POEMS (Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, Monoclonalidad y cambios de piel), linfoma. Cabe mencionar que la paciente presenta algunos de los componentes del síndrome por lo que el síndrome de POEMS puede entrar como diagnóstico diferencial del cuadro clínico de la paciente, la crioglobulinemia mixta y amiloidosis primaria. También están aquellas enfermedades autoinmunes sistémicas que pueden cursar con este cuadro como son las vasculitis sistémicas (poliarteritis nodosa, Churg Strauss, granulomatosis de Wegener), artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren y enfermedad Celiaca. Para identificar la causa es fundamental realizar una electromiografía, en el caso de identificar neuropatía axonal, el diagnóstico se orienta hacia una etiología de origen sistémico como las mencionadas anteriormente, sin embargo tomando en cuenta la historia clínica de la paciente las opciones se orientarían más hacia linfoma, lupus y síndrome de POEMS, también están las causas tóxicas como el alcohol y por drogas, por lo que es necesario medir B2- microglobulina, TSH, ANA, realizar una electroforesis de proteínas e indagar en la historia familiar sobre neuropatías hereditarias como Charcot- Marie – Tooth o porfirias. En el caso de ser una polineuropatía desmielinizante las causas más probables son enfermedades autoinmunes, como las mencionadas anteriormente o desórdenes hereditarios. Si la evaluación indica una polineuropatía desmielinizante adquirida, es esencial detectar proteínas monoclonales con inmunofijación y realizar exámenes de VIH, hepatitis B y C. Si es una polineuropatía mixta con alteración axonal y desmielinizante como es el caso de la paciente, hay que investigar causas autoinmunes como las mencionadas anteriormente (lupus) indagar en la historia familiar (Charcot-Marie-Tooth) y medir proteínas monoclonales, pues las

gamapatías monoclonales y el síndrome de POEMS también se presentan de esta forma (Rutkove, 2019).

Laboratorio.

Examen	Resultado	Rango de referencia
Frotis en sangre periférica	No se observan formas inmaduras	-----
VIH	No reactivo	-----
VDRL	No reactivo	-----
Hepatitis B	Negativo	-----
Cortisol AM	9.59	5-25 mcg/dl
c-ANCA	Normal	-----
ANA	Negativo	-----
Anti DNA	Negativo	-----
Prolactina (ng/ml)	42.85	< 25 ng/ml
LH	0	2-10 mUI/ml
FSH	1.56	3-9 mUI/ml
Estradiol	62.55	27-161 pg/dl
BAAR x3 en orina	Negativo	-----

Tabla 6. Exámenes complementarios de Laboratorio

Se evidencia aumento de la prolactina, dependiendo de los niveles de prolactina se dan diferentes manifestaciones, si existe una concentración de prolactina superior a 100 ng/ml la hiperprolactinemia se asocia a hipogonadismo, secreción disminuida de estradiol, amenorrea, calores y sequedad vaginal, si los valores de la prolactina son moderados (50-100 ng/ml) puede causarse amenorrea u oligomenorrea y en caso de ser leves (20-50 ng/ml) estos niveles pueden causar secreción insuficiente de progesterona y por lo tanto una fase lútea corta del ciclo menstrual (Snyder, Clinical manifestations and evaluation of hyperprolactinemia, 2018). Existen varias causas para que se genere hiperprolactinemia y se dividen en fisiológicas y patológicas. Dentro de las causas fisiológicas se encuentran

el embarazo, la estimulación de los pezones y el estrés. Las causas patológicas incluyen una afectación hipotalámica-pituitaria causada por un prolactinoma, por inhibición de la secreción de dopamina causada por fármacos, por tumores del hipotálamo, enfermedades sistémicas como el hipotiroidismo o la sarcoidosis y por falla renal crónica. No obstante, cabe mencionar que los valores de prolactina varían dependiendo de la causa. Si la hiperprolactinemia es causada por estimulación de los pezones los valores no pasan de los 10 ng/ml, si es por estrés pueden llegar a un máximo de 40 ng/ml. Si se trata de alguna enfermedad sistémica como el hipotiroidismo los valores varían entre 20 y 100 ng/ml. Si es por drogas igualmente varía entre 40 y 80 ng/ml. En caso de ser un adenoma los valores dependen del tamaño del mismo, ya que si mide menos de 1 cm los valores de prolactina serán menores a 200 ng/ml, si mide más de 1 cm los valores se encuentran entre 200 y 1000 ng/ml y más de 2 cm los valores exceden los 1000 ng/ml (Snyder, 2019). En el caso de la paciente el valor de la prolactina es relativamente bajo, por lo que se podría sospechar que la causa podría ser por una enfermedad sistémica como el hipotiroidismo o por estrés. Cabe mencionar que los niveles de prolactina no justifican la amenorrea de la paciente, sin embargo en la ecografía transvaginal se menciona el hallazgo de ovarios poliquísticos y el síndrome de ovario poliquístico es una causa común de amenorrea en mujeres en edad fértil (Welt & Barbieri, 2019). Es importante mencionar que el resultado de anti DNA , c-ANCA y ANA salieron negativos, lo cual descarta al lupus como posible diagnóstico del cuadro de la paciente. De igual manera los resultados de VIH, hepatitis B y VDRL salieron negativos, por lo que se descartan a estas infecciones como posibles causas de las alteraciones de la paciente. Tomando en cuenta la historia clínica y tanto resultados de laboratorio como de imagen se tienen dos potenciales diagnósticos que son síndrome de POEMS, linfoma o Charcot-Marie-Tooth.

Evolución del caso clínico

La paciente permanece tranquila, hemodinámicamente estable. Niega antecedentes familiares de polineuropatía o cuadro similar al suyo. Debido a la sintomatología y a la hiperprolactinemia se ordena realizar resonancia magnética de cerebro. Al examen físico no se evidencia galactorrea. De igual manera se interconsulta a oncología para investigar linfoma, por lo que ordenan realizar biopsia de ganglio linfático.

Imagen.

Resonancia magnética de cerebro con contraste.

No se constatan imágenes sospechosas de microadenoma al interior de la adenohipófisis. No se constata lesiones sobreañadidas en la cisterna supraselar ni compresión del quiasma óptico o hipotálamo.

Biopsia de ganglio cervical izquierdo.

Se evidencia hiperplasia angiofolicular sugestiva de enfermedad de Castleman.

A nivel cerebral no se encuentran anormalidades, por lo que la hiperprolactinemia no estaría relacionada a un prolactinoma. Como ya se mencionó anteriormente los valores de prolactina son ligeramente elevados por lo que lo más probable es que estos estén relacionados a estrés. Los valores de prolactina que presenta la paciente no justifican la amenorrea de la paciente, pero como ya se mencionó anteriormente el síndrome de ovario poliquístico puede ser una posible causa. Es importante mencionar que la biopsia realizada descarta el diagnóstico de linfoma y sugiere enfermedad de Castleman, esta enfermedad es una hiperplasia de ganglios linfáticos de células gigantes o una hiperplasia de ganglios linfáticos angiofoliculares y se encuentra asociada frecuentemente a síndrome de POEMS (Rajkumar, POEMS syndrome, 2019). Por lo que el síndrome de POEMS continua siendo un potencial diagnóstico para el caso. La paciente de igual forma, niega antecedentes familiares de polineuropatía por lo que Charcot-Marie-Tooth llega a ser un diagnóstico menos probable.

Evolución del caso clínico

La paciente se encuentra estable. Al momento, la paciente presenta polineuropatía sensitiva y motora de compromiso axonal de mielina, organomegalia, hipotiroidismo, hiperprolactinemia, amenorrea, ovarios poliquísticos, trombofilia, lesiones blásticas a nivel de columna y linfadenopatía generalidad. Por lo que se sospecha de síndrome de POEMS, el cual engloba todos los síntomas de la paciente. Debido a esto, se realiza interconsulta a oftalmología para investigar alteraciones a este nivel. Se realiza un examen oftalmológico, en el cual se diagnostica papiledema. Para confirmar diagnóstico del síndrome de POEMS se solicitan cadenas ligeras de proteínas.

Como se ha mencionado, la paciente presenta varios síntomas, razón por la cual se sospecha de un síndrome de POEMS. Para realizar su diagnóstico se necesitan dos criterios mandatorios, los cuales son la polineuropatía y la monoclonalidad, es por esto que se solicitaron las cadenas ligeras de proteínas. Adicionalmente tiene que presentar un criterio mayor de los siguientes: lesiones escleróticas de hueso, enfermedad de Castleman o elevación de los niveles de VEGF. También tiene que presentar un criterio menor de los siguientes: organomegalia, sobrecarga de volumen extravascular (edema, efusión pleural o ascitis), endocrinopatía (adrenal, tiroidea, pituitaria, gonadal, paratiroidea o pancreática), cambios en piel, papiledema, trombocitosis o policitemia (Rajkumar, 2019).

Lista final de problemas

#	Fecha	Problema	Activo/Pasivo	Jerarquización
1	2016	Antecedente personal debilidad	A	VI
2	2017	Antecedente personal de hipotiroidismo	P	XV
3	6 meses previos	Agravamiento del cuadro de debilidad, dependencia de actividades de la vida diaria	A	I
4	2018	TAC de cráneo y columna: lesiones blásticas tipo metastásicas	A	II

5	Día 1	Abdomen doloroso a la palpación	A	VIII
6		Hipoestesia en miembros inferiores	A	IX
7		Trombocitosis, B2- microglobulina elevada	A	VII
8	Día 2	TAC simple y contrastada de cuello y abdomen: linfadenopatía generalizada y hepatoesplenomegalia	A	III
9		TAC simple y contrastada de tórax: infiltrado intersticial inflamatorio pulmonar	A	X
10	Día 3	Amenorrea	A	XI
11		Eco Transvaginal: ovarios poliquísticos	A	XII
12	Día 4	Electromiografía: Polineuropatía sensitiva y motora de compromiso axonal de mielina	A	IV
13		Hiperprolactinemia	A	XII
14	Día 5	Biopsia: enfermedad de Castleman	A	V
15	Día 6	Papiledema	A	XIV

Tabla 7. Lista final de problemas

Lista final de hipótesis diagnósticas

#	Diagnóstico	Problemas
A	Proceso neoplásico A.1 Linfoma	1, 3, 4, 5, 7, 8, 12
B	Enfermedad autoinmune B.1 Lupus eritematoso sistémico	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12
C	Neuropatía Periférica C.1 Charcot-Marie-Tooth	1, 3, 6, 12
D	Síndrome de POEMS	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15

Tabla 8. Lista final de hipótesis diagnósticas

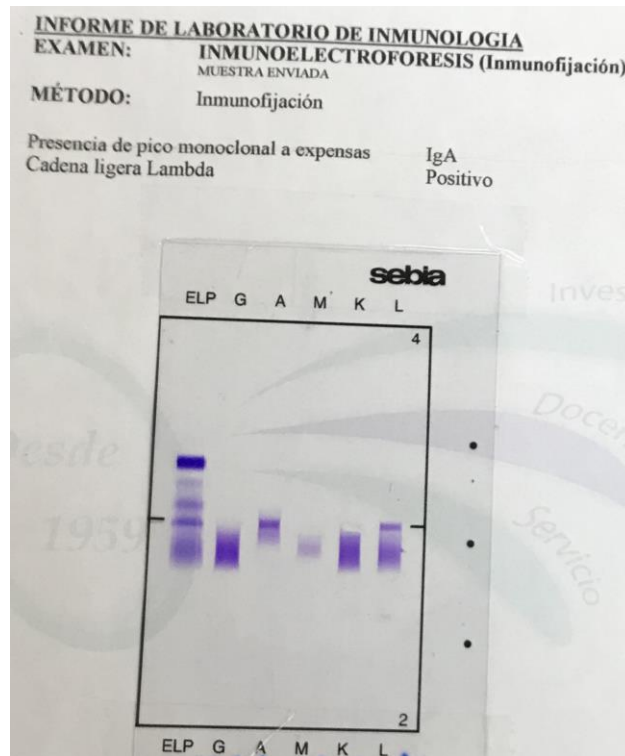


Figura 1. Inmunofijación

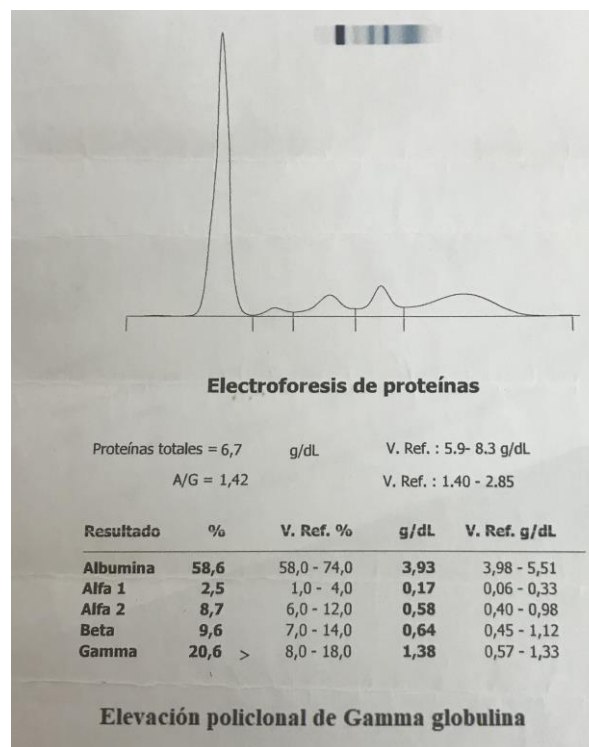


Figura 2. Electroforesis de Proteínas

Laboratorio.

Inmunolectroforesis	Resultado	Rango de referencia
Cadenas Ligeras Kappa libres	9,46 mg/dl	0,33 – 1,94 mg/dl
Cadenas Ligeras Lambda libres	6,99 mg/dl	0,57 – 2.63 mg/dl
Cociente Kappa/Lambda libres	1,35	0,27 – 1,65
Electroforesis de Proteínas	Resultado	Rango de referencia
Proteínas totales	6,7 g/dl	5,9 – 8,3 g/dl
Cociente Albúmina/Globulina	1,42 g/dl	1,40 – 2,85 g/dl
Albúmina	3,93 g/dl	3,98 – 5,1 g/dl
Alfa 1 globulina	0,17 g/dl	0,06 – 0,33 g/dl
Alfa 2 globulina	0,58 g/dl	0,40 – 0,98 g/dl
Beta globulina	0,64 g/dl	0,45 – 1,12 g/dl
Gama globulina	1,38 g/dl	0,57 – 1.33 g/dl

Tabla 9. Inmunolectroforesis y Electroforesis de Proteínas

Se puede evidenciar elevación policlonal de gama globulina y pico de IgA de cadena ligera Lambda, lo cual confirma el diagnóstico de síndrome de POEMS.

Diagnóstico final

Al haber realizado el diagnóstico diferencial de los múltiples síntomas que posee la paciente, se descartó que el cuadro haya estado relacionado a una enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico o a un proceso neoplásico como linfoma. Tras realizar el adecuado estudio del caso, se atribuye al cuadro clínico como manifestaciones del síndrome de POEMS. La paciente presenta los dos criterios mandatorios que son: polineuropatía y desorden plasmático monoclonal, adicionalmente presenta dos criterios mayores que son: enfermedad de Castleman y lesiones óseas osteoscleróticas, no se midieron niveles de VEGF. También presenta 4 criterios menores que son: organomegalia, endocrinopatía, papiledema y trombocitosis.

Evolución subsecuente y tratamiento

La paciente empieza tratamiento inmediato a base de bortezomib, ciclofosfamida y dexamentasa, régimen utilizado en pacientes con mieloma múltiple. Se evidencia mejoría clínica y sintomatológica, la paciente ya no presenta visceromegalias ni adenopatías y su cuadro de debilidad ha mejorado notablemente.

En pacientes con síndrome de de POEMS que presentan lesiones osteoscleróticas extendidas y enfermedad sistémica como es el caso de la paciente, el tratamiento de elección es quimioterapia sistémica, puede ser a base de lenalidomida o bortezomib como fue en este caso. El régimen es el mismo que se usa en pacientes con mieloma múltiple y ha demostrado ser exitoso en varios estudios, cabe mencionar que el pronóstico es tres veces mejor en pacientes con síndrome de POEMS en comparación a aquellos con mieloma múltiple (Rajkumar, POEMS syndrome, 2019). En este punto sería necesario medir niveles de VEGF para poder realizar un seguimiento adecuado a la paciente con respecto a su tratamiento.

Síndrome de POEMS: discusión teórica

Definición.

El síndrome de POEMS es un desorden paraneoplásico debido a una discrasia subyacente de células plasmáticas (Rahma, Uday, & Prashant, 2017). Sus siglas corresponden a polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, monoclonalidad y alteraciones de la piel (skin). Se caracteriza por la presencia de un trastorno monoclonal de células plasmáticas, neuropatía periférica y uno o más de los siguientes: mieloma osteosclerótico, enfermedad de Castleman (hiperplasia de ganglios linfáticos angiofolliculares), niveles elevados de VEGF, organomegalia, endocrinopatía, edema, cambios cutáneos y papiledema (Rajkumar, 2019).

Historia.

El primer caso reportado fue en 1938 en un paciente de 39 años con un plasmocitoma solitario, polineuropatía sensitivo-motora y cambios cutáneos. Posteriormente se describieron casos de lesiones osteoscleróticas junto con polineuropatía que no se las catalogaba como mieloma múltiple. En 1997 se reportaron 29 casos de pacientes con polineuropatía, hiperpigmentación y hepatomegalia y lesiones osteoscleróticas. En 1980 se crea el acrónimo POEMS y posteriormente se agregan otros componentes al síndrome (Dispenzieri, Kourelis, & Buadi, 2018).

Fisiopatología.

El mecanismo por el cual se produce el síndrome todavía se encuentra en estudio, sin embargo se conoce que las citoquinas juegan un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad. Se ha encontrado una marcada elevación de VEGF a nivel sérico y plasmático, la isoforma principal que se expresa es VEGF165. En estudios se ha demostrado que las células plasmáticas de la médula ósea de los pacientes con síndrome de POEMS tienen niveles más altos de expresión de ARN mensajero VEGF que sus células negativas para CD138. Otra observación importante fue que las células plasmáticas policlonales y las células plasmáticas clonales tenían niveles igualmente altos de VEGF intracelular, pero las células plasmáticas monoclonales tenían niveles más altos de expresión de IL-6 intracelular (Dispenzieri, Kourelis, & Buadi, 2018). Los pacientes frecuentemente poseen niveles mayores de IL1- β , TNF- α , e IL-6 en relación a los pacientes con mieloma múltiple. Se ha sugerido que el síndrome de POEMS podría considerarse como el resultado de una elevación marcada de las citoquinas mencionadas anteriormente, asociadas con una reacción antagonista leve de TGF- β 1. Asimismo, en un estudio se encontró que los niveles séricos de IL-6 eran mayores en pacientes con síndrome de POEMS en relación a aquellos con un síndrome estable, pues los niveles de IL-6 se incrementaban antes de la exacerbación de síntomas clínicos. También se ha demostrado que

los niveles de plaquetas y células plasmáticas están directamente relacionados con la elevación de VEGF y que los niveles del mismo disminuían al recibir la terapia adecuada (Rajkumar, 2019). Se sugiere que en el síndrome POEMS las citoquinas, especialmente el VEGF, interactúan con las células endoteliales e inducen angiogénesis y permeabilidad vascular reversible, lo cual contribuye a la polineuropatía y a los demás síntomas (Rahma, Uday, & Prashant, 2017).

Epidemiología.

El síndrome de POEMS es una enfermedad rara con una prevalencia aproximada de 0.3 por 100 000 habitantes, se presenta normalmente entre la quinta y sexta década de vida. (Dispenzieri, Kourelis, & Buadi, POEMS Syndrome: Diagnosis and Investigative Work - up, 2018).

Manifestaciones clínicas.

Neuropatía periférica.

Las neuropatía es un elemento fundamental en el síndrome de POEMS, se caracteriza por ser periférica, ascendente, simétrica y con alteración tanto sensitiva como motora. Empieza generalmente como neuropatía sensitiva pero con el pasar del tiempo la afectación motora es la que predomina. Se ha reportado dolor en 10 a 15% de los pacientes e hiperestesia un 76% (Dispenzieri, Kourelis, & Buadi, 2018). Más de la mitad de los pacientes desarrollan debilidad severa y resulta en incapacidad para subir gradas, levantarse de una silla, sostener objetos con las manos. Al examen físico se evidencia una neuropatía sensitivo motora que afecta a las extremidades, la debilidad muscular predomina sobre la pérdida de sensación, también hay alteración del tacto, presión y vibración, los pares craneales no se encuentran afectados (Rajkumar, 2019). Los pacientes también presentan una marcha paso a paso, hiperreflexia y signo de Romberg positivo. Los estudios de electromiografía en el síndrome de POEMS muestran enlentecimiento de la conducción nerviosa, latencias prolongadas y distales, y una

atenuación severa de los potenciales de acción musculares. El bloqueo de conducción es inusual, pero el enlentecimiento motor de conducción es mayor que la reducción en la amplitud del potencial de acción muscular. Los estudios de conducción también demuestran que la desmielinización es predominante en el tronco nervioso y no en las terminaciones nerviosas distales y que la pérdida axonal es mayor en las extremidades inferiores (Dispenzieri, Kourelis, & Buadi, 2018). La biopsia del nervio muestra desmielinización con pérdida axonal y características típicas de las láminas de mielina no compactadas (Dispenzieri, POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratifications and management, 2017).

Desorden plasmático monoclonal.

Todos los pacientes con síndrome de POEMS tienen que tener como criterio mandatorio un desorden plasmático monoclonal (Warsame, Yanamandra, & Kapoor, 2017). En los exámenes que se realizan, el tamaño de la proteína M en la electroforesis es pequeña (1.1 g/dl) y raramente excede los 3.0 g/dl. La proteína M generalmente es la inmunoglobulina A y del tipo lambda (Dispenzieri, Kourelis, & Buadi, 2018).

Lesiones osteoscleróticas.

Las lesiones osteoscleróticas aparecen en el 95% de los pacientes aproximadamente. Algunas lesiones pueden ser escleróticas densas, mientras que otras son líticas con un borde esclerótico o tienen apariencia en burbuja de jabón (Dispenzieri, Kourelis, & Buadi, 2018). Típicamente los huesos afectados son los de la columna, pelvis, costillas y extremidades proximales. El diagnóstico de las lesiones óseas es histopatológico, las células plasmáticas se tiñen con una sola clase de cadena pesada y un solo tipo de cadena ligera con inmunoperoxidasa e inmunofluorescencia, que indica proliferación de células plasmáticas monoclonales (Santibañez, Astudillo, Diaz, & Aguirre, 2016).

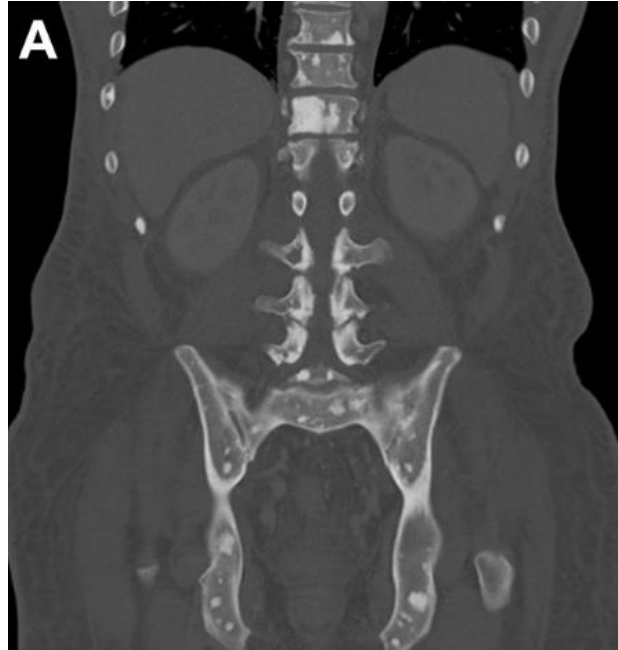


Figura 3. Lesiones osteoscleróticas en Síndrome de POEMS

Tomado de: Dispenzieri, A., Kourelis, T., & Buadi, F. (Edits.). (2018). POEMS Syndrome: Diagnosis and Investigative Work - up. Elsevier .

Elevación de VEGF.

La elevación de VEGF es un componente importante para el síndrome de POEMS y sirve para control y monitoreo de la enfermedad. En pacientes con el síndrome, niveles elevados de VEGF están notablemente elevados en comparación con aquellos pacientes con mieloma múltiple o sanas por lo que su medición ayuda al diagnóstico y a diferenciarlo de mieloma múltiple (Herrera, Gonzalez, & Flores, 2014).

Enfermedad de Castleman.

La enfermedad de Castleman es un desorden linfoproliferativo raro que se caracteriza por presentar hiperplasia angiofolicular de nódulos linfáticos. Se encuentra asociado a síndrome de POEMS. El virus del herpes 8 está relacionado a la patogénesis de la enfermedad de Castleman por lo que es necesario investigar la infección en aquellos pacientes con síndrome de POEMS que presenten este criterio diagnóstico (Warsame, Yanamandra, & Kapoor, 2017).

Organomegalia.

La organomegalia se presenta en un 50% de los pacientes y en la mayoría es hepatomegalia, también se han reportado casos que cursan con adenomegalias (Santibañez, Astudillo, Diaz, & Aguirre, 2016).

Alteraciones Endocrinológicas.

La alteración endocrina abarca una amplia gama de enfermedades como disfunción adrenal, gonadal, hipofisaria, paratiroidea e incluso pancreática. Al menos un 67% de los pacientes padece por lo menos una enfermedad endocrina y un pequeño porcentaje desarrollará alguna durante la evolución de la enfermedad. Hay que tomar en cuenta que debido a la alta prevalencia de diabetes mellitus e hipotiroidismo, éstos no son tomados como criterios endocrinos para el diagnóstico. El hipogonadismo es una característica común, pues en estudios se reportó que un 71% de los pacientes lo presentaron (Herrera, Gonzalez, & Flores, 2014).

Alteraciones de la piel.

Las manifestaciones cutáneas son múltiples y se presentan en un 68% de los casos, entre ellas se encuentran: hiperpigmentación, hipertrichosis, acrocianosis, pletorismo, hemangiomas y telangiectasias. La hiperpigmentación es la manifestación más común (Santibañez, Astudillo, Diaz, & Aguirre, 2016). También pueden aparecer hemangiomas, también llamados como hemangioma glomeruloides, se presentan como lesiones moradas rojizas en el tronco y extremidades proximales, la hipertrichosis se presenta como pelo negro grueso en las extremidades en un cuarto de los pacientes, la acrocianosis y el pletorismo está presente solamente en el 20% de los pacientes y las telangiectasias son la manifestación menos común (Rajkumar, 2019). Se cree que todos estos cambios de piel resultan de los productos humorales

de las células plasmáticas, por lo que los mismos se resuelven con el tratamiento del neoplasma (Santibañez, Astudillo, Diaz, & Aguirre, 2016).



Figura 4. Hemangiomas tuberosos en síndrome de POEMS

Tomado de: Barete, S., Mouawad, R., Choquet, S., Viala, K., Leblond, V., Musset, L., y otros. (2010). Skin Manifestations and Vascular Endothelial Growth Factor Levels in POEMS Syndrome. Arch Dermatol , 146.



Figura 5. Hiperpigmentación en Síndrome de POEMS

Tomado de: Barete, S., Mouawad, R., Choquet, S., Viala, K., Leblond, V., Musset, L., y otros. (2010). Skin Manifestations and Vascular Endothelial Growth Factor Levels in POEMS Syndrome. Arch Dermatol , 146.



Figura 6. Hipertricosis en Síndrome de POEMS

Tomado de: Barete, S., Mouawad, R., Choquet, S., Viala, K., Leblond, V., Musset, L., y otros. (2010). Skin Manifestations and Vascular Endothelial Growth Factor Levels in POEMS Syndrome. Arch Dermatol , 146.



Figura 7. Acrocianosis de antebrazos y manos en Síndrome de POEMS

Tomado de: Barete, S., Mouawad, R., Choquet, S., Viala, K., Leblond, V., Musset, L., y otros. (2010). Skin Manifestations and Vascular Endothelial Growth Factor Levels in POEMS Syndrome. Arch Dermatol , 146.

Exceso de volumen extravascular.

El exceso de volumen extravascular generalmente se presenta como edema periférico, pero efusión pleural, ascitis y efusión pericárdica también son comunes. Se encontró que el líquido ascítico en pacientes con síndrome de POEMS estaba compuesto por gradientes bajos de albúmina sérica compatible con un proceso de hipertensión exudativa en lugar de portal (Dispenzieri, Kourelis, & Buadi, POEMS Syndrome: Diagnosis and Investigative Work - up, 2018).

Alteraciones hematológicas.

Se ha encontrado policitemia y trombocitosis en los pacientes con síndrome de POEMS. Las alteraciones hematológicas están presentes en un 15 y 50% respectivamente. La anemia se encuentra presente en menos del 5% de los pacientes. La examinación de la médula ósea presenta células plasmáticas monotípicas, usualmente lambda en dos tercios de los pacientes aproximadamente (Rajkumar, 2019).

Papiledema.

La prevalencia del papiledema varía entre un 29% y 55%. Se cree que el papiledema es secundario a la hipertensión endocraneal generada por la infiltración de las células plasmáticas. También se ha reportado que la hiperproteíorraquia puede contribuir al desarrollo de la hipertensión endocraneal (Santibañez, Astudillo, Diaz, & Aguirre, 2016).



Figura 8. Papiledema en Síndrome de POEMS

Tomado de: Dispenzieri, A. (23 de Mayo de 2017). POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratifications and management. Wiley AJH .

Enfermedad Renal.

Se han reportado casos de enfermedad renal crónica asociada a síndrome de POEMS, se encontraron cambios glomerulares como expansión mesangial y engrosamiento de la pared capilar y de la membrana basal, depósitos subendoteliales y engrosamiento del espacio subendotelial (Dispenzieri, Kourelis, & Buadi, POEMS Syndrome: Diagnosis and Investigative Work - up, 2018) En los casos de enfermedad renal asociada a síndrome de POEMS,

aproximadamente la mitad de los pacientes tuvieron los niveles de creatinina por encima de 1.5 mg/dl y un 10% requirió diálisis (Rajkumar, 2019)

Trombosis.

Los pacientes con síndrome de POEMS tienen mayor riesgo de formar trombos tanto arteriales como venosos junto con sus respectivas complicaciones como accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio y síndrome de Budd-Chiari. Los vasos mayormente afectados son carótida, iliaca, subclavia, mesentérica y femoral. Los factores de riesgo para realizar trombosis incluyen trombocitosis, y plasmocitosis de la médula ósea (Dispenzieri, Kourelis, & Buadi, POEMS Syndrome: Diagnosis and Investigative Work - up, 2018)

Alteración Pulmonar

Las manifestaciones pulmonares son variadas e incluyen hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar restrictiva, alteración de la función respiratoria neuromuscular y compromiso de la capacidad de difusión del monóxido de carbono. En un estudio, de 20 pacientes con síndrome de POEMS el 25% desarrolló hipertensión pulmonar (Valdes, Senra, & Aguilar, 2013).

Diagnóstico.

El diagnóstico del síndrome de POEMS debe sospecharse en pacientes que presenten neuropatía periférica de origen desconocido, ascitis o edema periférico refractario, ginecomastia u organomegalia de origen desconocido. Sus siglas corresponden a polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, monoclonalidad y alteraciones de la piel, no obstante no es necesario que el paciente presente todos los elementos del acrónimo para que se realice un diagnóstico. El International Myeloma Working Group, dispuso los siguientes criterios para realizar el diagnóstico definitivo (Rajkumar, 2019).

Criteria for the diagnosis of POEMS syndrome

Mandatory major criteria (both required)
Polyneuropathy
Monoclonal plasma cell proliferative disorder (almost always lambda)
Other major criteria (one required)
Sclerotic bone lesions
Castleman disease
Elevated levels of vascular endothelial growth factor (VEGF)*
Minor criteria (one required)
Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy)
Extravascular volume overload (edema, pleural effusion, or ascites)
Endocrinopathy (adrenal, thyroid, pituitary, gonadal, parathyroid, pancreatic) †
Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangiomas, plethora, acrocyanosis, flushing, white nails)
Papilledema
Thrombocytosis/polycythemia

The diagnosis of POEMS syndrome is confirmed when both of the mandatory major criteria, one of the three other major criteria, and one of the six minor criteria are present.

* The source data do not define an optimal cut off value for considering elevated VEGF level as a major criterion. We suggest that VEGF measured in the serum or plasma should be at least three- to fourfold higher than the normal reference range for the laboratory that is doing the testing to be considered a major criterion.

† In order to consider endocrinopathy as a minor criterion, an endocrine disorder other than diabetes or hypothyroidism is required since these two disorders are common in the general population.

Figura 9. Criterios Diagnósticos de Síndrome de POEMS

Tomado de: Rajkumar, V. (2 de Octubre de 2019). UptoDate. Recuperado el 31 de Octubre de 2019, de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/poems-syndrome?search=poems§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H24164777&source=machineLearning&selectedTitle=1-24&display_rank=1#H18

Tratamiento.

El manejo del Síndrome de POEMS se lo realiza dependiendo de si existe o no afectación de la médula ósea, es decir si es que se trata de una enfermedad limitada o avanzada.

Enfermedad limitada.

En pacientes con una a tres lesiones óseas sin presencia de células plasmáticas clonales en la biopsia de la cresta iliaca, el tratamiento recomendado es la radioterapia, en estos casos el tratamiento genera mejoría de los síntomas y puede llegar a ser hasta curativa (Dispenzieri, POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratifications and management, 2017).

Enfermedad avanzada.

Pacientes con lesiones osteoscleróticas extendidas y evidencia de afectación de médula ósea son tratados con quimioterapia sistémica con o sin trasplante autólogo de células

hematopoyéticas. Los regímenes quimioterapéuticos de elección son a base de lenalidomida y bortezomib, también hay como basarse en los regímenes que se usan para la terapia de mieloma múltiple (Rajkumar, 2019). El bortezomib es un inhibidor reversible de proteosomas con actividad contra el mieloma múltiple, también es un inhibidor de la expresión de citoquinas proinflamatorias y proangiogénicas, ha sido reportado como quimioterapéutico exitoso, no obstante unas de las mayores preocupaciones es la neuropatía que produce. La lenalidomida también es efectiva contra el mieloma múltiple, ya que reduce las citoquinas proinflamatorias y proangiogénicas, con respecto a este fármaco también preocupa la exacerbación de neuropatías, sin embargo lo hace con menor intensidad en comparación al bortezomib, para esto se ha usado tratamiento de rescate demostrando mejoría clínica (Herrera, Gonzalez, & Flores, 2014).

Al igual que en el mieloma múltiple el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos ha servido como tratamiento. En un estudio con 59 pacientes, la supervivencia libre de progresión fue del 98% y 75% a 1 y 5 años respectivamente (Herrera, Gonzalez, & Flores, 2014).

Tratamiento sintomático

En los pacientes que presentan neuropatía, en especial debilidad el uso de dispositivos de asistencia para caminar puede resultar de gran ayuda, en caso de haber dolor neuropático se usa la medicación estándar para las polineuropatías. Con respecto a la extravasación de volumen y estados edematosos el uso de diuréticos es beneficioso junto con la realización de paracentesis y toracocentesis. Cuando existen anormalidades endocrinológicas el tratamiento se basa en remplazo hormonal (Rajkumar, 2019).

Seguimiento

Se debe llevar un seguimiento cuidadoso a los pacientes, comparando los síntomas con la línea de base. Se debe monitorizar los niveles de VEGF, ya que éstos deberían disminuir en 3 meses con el tratamiento, aunque algunas veces esta disminución se demora. Las concentraciones y tamaños de la proteína M, también sirven para dar seguimiento a la enfermedad, ya que deberían disminuir, por lo que es necesario realizar electroforesis de proteínas tanto en suero como en orina. También es sirve realizar un PET-scan y medir niveles de leucocitos para un mejor seguimiento (Dispenzieri, POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratifications and management, 2017).

Pronóstico.

El pronóstico del Síndrome de POEMS es relativamente bueno, los pacientes sobreviven tres veces más comparados a aquellos con mieloma múltiple cuando se sigue un tratamiento adecuado. Las causas de muerte más comunes son bronconeumonía terminal, falla cardiorrespiratoria y neumonía. La tasa de supervivencia estimada es de 13.7 años de acuerdo a los estudios de la clínica Mayo, cabe mencionar que el pronóstico no se encuentra relacionado al número de criterios menores al momento del diagnóstico (Rajkumar, 2019).

CONCLUSIONES

El síndrome de POEMS es un desorden paraneoplásico raro, del cual todavía no se conoce con exactitud su fisiopatología, sin embargo se ha encontrado que las citoquinas juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, en especial la elevación de VEGF tanto a nivel sérico como plasmático, la isoforma principal de VEGF que se eleva es VEGF65. Sus siglas corresponden a polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, monoclonalidad y cambios de piel, no obstante cabe mencionar que el diagnóstico se basa en criterios mandatorios, mayores y menores y no importa si los pacientes no presentan todos los elementos del acrónimo. La prevalencia de la enfermedad no es exacta, debido a fallo en diagnóstico, por lo que es esencial incluir al síndrome en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente que presente monoclonalidad y neuropatía periférica, ya que el diagnóstico temprano está relacionado a menor morbilidad.

El tratamiento depende de la extensión de la enfermedad y afectación de la médula ósea, si es que la enfermedad es limitada el tratamiento de elección es radioterapia, pero si la enfermedad es sistémica el tratamiento es quimioterapia a base de bortexomib o lanalidomida y/o trasplante autólogo de células hematopoyéticas. La respuesta al tratamiento es monitorizada con la medición de niveles de VEGF, PET- scan y criterios hematológicos. La mejoría clínica puede ser tardía, pero el pronóstico de la enfermedad es bueno, pues los síntomas clínicos se revierten en gran porcentaje y la supervivencia es tres veces mayor en relación a aquellos que presentan mieloma múltiple.

Referencias bibliográficas

- Harrison, T., Resnick, W., Wintrobe, M., Thorn, W., Adams, R., Beeson, P., y otros. (2012). *Principios de Medicina Interna* (18va edición ed.). México D.F., México: McGraw-Hill.
- Clínica Universidad de Navarra. (2019). *Clínica Universidad de Navarra*. Recuperado el 20 de Mayo de 2019, de <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/bradicinesia>
- Miller, M. (9 de Abril de 2019). *UpToDate*. Recuperado el 21 de Mayo de 2019, de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/approach-to-the-patient-with-muscle-weakness?search=debilidad&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- American Cancer Society. (2019). *American Cancer Society*. Recuperado el 29 de Mayo de 2019, de <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/cancer-avanzado/que-es.html>
- Roodman, D. (23 de Julio de 2018). *UpToDate*. Recuperado el 30 de Mayo de 2019, de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/mechanisms-of-bone-metastases?search=lesiones%20osteoblásticas&source=search_result&selectedTitle=1~53&usage_type=default&display_rank=1#H2047254803
- Gomez Melendez, G., Ruiz Betanzos, R., Sanchez Pedranza, V., Segovia Palomo, A., Mendoza Hernandez, C., & Arellano Montaña, S. (2010). Hipotiroidismo. *Medicina Interna de Mexico*, XXVI (5).
- Lozano, J. (2006). Elsevier. *Offarm*, 25.
- Tefferi, A. (Septiembre de 2019). *UpToDate*. Recuperado el 14 de Octubre de 2019, de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/approach-to-the-patient-with-thrombocytosis?search=TROMBOCITOSIS&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H352081854
- American Association of Chemical Chemistry. (10 de Diciembre de 2017). *Lab Tests Online*. Recuperado el 14 de Octubre de 2019, de <https://www.labtestsonline.es/tests/beta-2-microglobulina-marcador-tumoral>
- Hermida, I., Sanchez, E., Nerin, C., Cordero, R., Mora, I., & Pinar, J. (21 de Enero de 2016). Marcadores Tumorales. *Scielo*.
- Gazapo, E., Gazapo, R., & Caturla, A. (1996). Utilidad clínica de la determinación de beta-2 microglobulina. *Medicina Clínica*, 106 (19).
- Snyder, P. (Septiembre de 2019). *UpToDate*. Recuperado el 30 de Octubre de 2019, de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/causes-of-hyperprolactinemia?search=hiperprolactinemia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

- Rajkumar, V. (2 de Octubre de 2019). *UpToDate*. Recuperado el 31 de Octubre de 2019, de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/poems-syndrome?search=poems§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H24164777&source=machineLearning&selectedTitle=1~24&display_rank=1#H18
- Rutkove, S. (Septiembre de 2019). Recuperado el 1 de Noviembre de 2019, de UpToDate: https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/overview-of-polyneuropathy?search=polineuropat%C3%ADa&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Rahma, W., Uday, Y., & Prashant, K. (15 de Marzo de 2017). *POEMS Syndrome: an Enigma. Springer*.
- Dispenzieri, A., Kourelis, T., & Buadi, F. (Edits.). (2018). *POEMS Syndrome: Diagnosis and Investigative Work - up. Elsevier*.
- Dispenzieri, A. (23 de Mayo de 2017). *POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratifications and management. Wiley AJH*.
- Barete, S., Mouawad, R., Choquet, S., Viala, K., Leblond, V., Musset, L., y otros. (2010). *Skin Manifestations and Vascular Endothelial Growth Factor Levels in POEMS Syndrome. Arch Dermatol, 146*.
- Warsame, R., Yanamandra, U., & Kapoor, P. (15 de Marzo de 2017). *POEMS Syndrome: an Enigma. Springer*.
- Rajkumar, V. (Octubre de 2019). *UpToDate*. Recuperado el 14 de Noviembre de 2019, de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?sectionName=DIAGNOSIS&search=POEMS&topicRef=6662&anchor=H25&source=see_link#H25
- Bird, S. (Octubre de 2019). *UpToDate*. Recuperado el 18 de Noviembre de 2019, de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/pathogenesis-of-myasthenia-gravis?search=miastenia&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
- Weimberg, D. (Septiembre de 2019). *UpToDate*. Recuperado el 18 de Noviembre de 2019, de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/lambert-eaton-myasthenic-syndrome-clinical-features-and-diagnosis?search=lambert%20eaton&source=search_result&selectedTitle=1~107&usage_type=default&display_rank=1
- Bird, S. (Octubre de 2019). *UpToDate*. Recuperado el 18 de Noviembre de 2019, de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/differential-diagnosis-of-myasthenia-gravis?search=miastenia%20and%20lambert%20eaton&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H7
- Olek, M., Narayan, R., Frohman, E., & Frohman, T. (24 de Septiembre de 2019). *UpToDate*. Recuperado el 18 de Noviembre de 2019, de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/manifestations-of-multiple-sclerosis-in-adults?search=esclerosis%20multiple&topicRef=96029&source=see_link#H10
- Wallace, D., & Gladman, D. (Octubre de 2019). *UpToDate*. Recuperado el 18 de Noviembre de 2019, de <https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/clinical->

- manifestations-and-diagnosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults?search=lupus%20debilidad&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
- Miller, M., & Vleugels, A. (27 de Junio de 2019). *UpToDate*. Recuperado el 18 de Noviembre de 2019, de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/clinical-manifestations-of-dermatomyositis-and-polymyositis-in-adults?search=debilidad%20autoimmune&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Kang, P. (13 de Agosto de 2019). *UpToDate*. Recuperado el 18 de Noviembre de 2019, de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/charcot-marie-tooth-disease-genetics-clinical-features-and-diagnosis?search=neuropat%C3%ADa%20diabetica&topicRef=5284&source=see_link
- Lervang, H., Petersen, M., & Ditzel, J. (1989). *NCBI*. Recuperado el 18 de Noviembre de 2019, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2681507>
- Instituto Nacional de Cáncer. (s.f.). *Diccionario de Cáncer*. Recuperado el 18 de Noviembre de 2019, de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/linfadenopatia>
- Lerrer, R. (6 de Febrero de 2018). *UpToDate*. Recuperado el 18 de Noviembre de 2019, de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/evaluation-of-peripheral-lymphadenopathy-in-adults?search=linfadenopat%C3%ADa&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Gutierrez, C., & Pavon, P. (s.f.). *Asociación Española de Pediatría*. Recuperado el 18 de Noviembre de 2019, de <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/5-hepatoesplenomegalia.pdf>
- Ferrer, R. (6 de Febrero de 2018). *UpToDate*. Recuperado el 18 de Noviembre de 2019, de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/evaluation-of-peripheral-lymphadenopathy-in-adults?search=linfadenopat%C3%ADa&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Snyder, P. (2 de Julio de 2018). *UpToDate*. Recuperado el 19 de Noviembre de 2019, de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/clinical-manifestations-and-evaluation-of-hyperprolactinemia?search=hiperprolactinemia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H125670483
- Welt, C., & Barbieri, R. (22 de Octubre de 2019). *UpToDate*. Recuperado el 18 de Noviembre de 2019, de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/epidemiology-and-causes-of-secondary-amenorrhea?search=amenorrea&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H689400154
- Herrera, W., Gonzalez, M., & Flores, E. (Mayo de 2014). Síndrome POEMS. A propósito de un caso. *Revista de Especialidades Médico Quirúrgicas* .

Santibañez, R., Astudillo, J., Diaz, E., & Aguirre, R. (3 de Marzo de 2016). Síndrome de POEMS: Múltiples manifestaciones clínicas durante su larga evolución. *Revista Ecuatoriana de Neurología* .

Valdes, K., Senra, L., & Aguilar, G. (2013). Síndrome de POEMS. *Scielo* .

ANEXO A: TRATAMIENTO DE MIELOMA MÚLTIPLE A BASE DE BORTEZOMIB

Bortezomib (Velcade) plus cyclophosphamide and dexamethasone (VCD or CyBorD) for multiple myeloma^[1]

Cycle length: 28 days.			
Drug	Dose and route	Administration	Given on days
Bortezomib	1.5 mg/m ² SC or IV*	Given subcutaneously or as a rapid IV bolus over three to five seconds.	Days 1, 8, 15, and 22
Cyclophosphamide	300 mg/m ² by mouth, once weekly	Dose rounding to the nearest 50 mg. Do not cut or crush. Take during or after meal in the morning.	Days 1, 8, 15, and 22
Dexamethasone	40 mg by mouth, once weekly	Take with food (after meals or with food or milk) in the morning.	Days 1, 8, 15, and 22

(Rajkumar, 2019)

ANEXO B: TRATAMIENTO DE MIELOMA MÚLTIPLE A BASE DE LENALIDOMIDA

Lenalidomide (Revlimid) plus dexamethasone (Rd) for multiple myeloma^[1]

Cycle length: 28 days.			
Drug	Dose and route	Administration	Given on days
Lenalidomide*	25 mg [¶] by mouth	Administer with water. Swallow capsule whole; do not break, open, or chew.	Take once daily on days 1 through 21
Dexamethasone	40 mg [¶] by mouth	Take with food (after meals or with food or milk) in the morning.	Take once daily on days 1, 8, 15, and 22

(Rajkumar, 2019).

ANEXO C: SEGUIMIENTO TERAPEUTICO DE SÍNDROME DE POEMS

Parameter	Evaluable	Complete response	Improvement	Progression ^a
Plasma VEGF	2× ULN	Normal ^b	50% reduction from baseline ^b	50% increase from lowest level
Hematologic	M-spike 0.5 g/dL, ^c 1.0 g/dL ^{d,e}	Negative serum and urine IFE and bone marrow ^b	50% reduction of M-spike from baseline ^f	25% increase from lowest level, which must be >0.5 g/dL
PET/CT	At least one lesion with FDG SUV _{max} ^g	No FDG uptake	50% reduction in sum of SUV _{max} ^g	30% increase of sum of SUV _{max} ^g from lowest level, which must be at least 4 SUV _{max} ^g OR appearance of new FDG avid lesion
mNIS + 7 _{POEMS}	All patients	...	↓ 15% change from baseline (a minimum of 10 points)	↑ 15% change from lowest value (a minimum of 10 points)
Ascites/effusion/edema	Present	Absent	Improved by 1 CTCAE grade from baseline	Worsened by 1 CTCAE grade from lowest grade
ECHO RVSP	≥40 mm Hg	...	<40 mm Hg	
Papilledema	Present		Absent	Worsening by 1 CTCAE grade
DLCO	<70% predicted	≥70% predicted	...	Worsening by 1 CTCAE grade

Abbreviations: IFE, immunofixation; ECHO RVSP, echocardiogram right ventricular systolic pressure; DLCO, diffusing capacity of carbon monoxide.

^aAny progression event (VEGF, hematologic, or clinical) will be considered progression, assuming change is attributable to disease and not an adverse event. To document progression, option exists for repeating value. If confirmed, progression date is first date of suspected progression.

^bFor VEGF and M-spike and IFE response documentation, blood values need to be repeated for verification.

^cFor VGPR evaluable.

^dFor PR evaluable.

^eQuantitative IgA is acceptable surrogate for M-spike for proteins migrating in the beta region.

^fVGPR is defined as no measurable monoclonal protein on serum or urine electrophoresis, but positive IFE.

^gBy body weight.

(Dispenzieri, POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratifications and management, 2017)