

**POEMS Sendromu: Olgu Sunumu**

Tahir Kurtuluş YOLDAŞ
Hava D. KEKLIKOĞLU
Yıldız ÇORUH
Bülent GÜVEN

Dışkapı Yıldırım Beyazıt
E.A.H., 3. Nöroloji Kliniği
Ankara-TÜRKİYE

POEMS sendromu, tipik olarak polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gammopati ve deri değişikliklerinin görüldüğü multisistem nadir bir hastalıktır. Sıklıkla polinöropatinin ilk semptom olması ve karakteristik özelliklerinin Kronik İnflamatuar Demyelinizan Polinöropati (CIDP)'ye benzemesinden dolayı yanlışlıkla CIDP tanısı alır. CIDP'de tedaviye iyi yanıt alınabilirken POEMS'te aynı tedavi etkili olmaz. Biz bu bildiriye; kas güçsüzlüğü, belirgin halsizlik ve ekstremitelerde parestezi ile ortaya çıkan, yüksek doz immun globulin tedavisine yanıt alınamayan, progresif polinöropatili bir POEMS olgusunu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: POEMS sendromu, CIDP, Polinöropati

POEMS Syndrome: Case Report

POEMS syndrome (POEMS) is a rare multi-system disease which is typically associated with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes. Because the peripheral neuropathy is frequently the overriding symptom and because the characteristics of the neuropathy are similar to that chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), patients are frequently misdiagnosed with CIDP. Therapies that may be effective in patients with CIDP and not effective in patients with POEMS. We report herein a case of POEMS with progressive polyneuropathy resistant to high-dose intravenous immunoglobulin therapy, who presented with muscle weakness, marked fatigue and paresthesia of the upper and lower extremities.

Key Words: POEMS syndrome, CIDP, Polyneuropathy

Giriş

Crow-Fukase Sendromu yada Takatsuki Hastalığı olarak da bilinen POEMS sendromu; polinöropati(P), organomegali(O), endokrinopati(E), monoklonal proteinler(M) ve deri değişiklikleri(S) ile karakterize, multisistem bir bozukluktur(9,11). İlk kez 1956 yılında Crow tarafından bildirilen bu sendrom, 1968 yılında Fukase tarafından daha ayrıntılı olarak tanımlanmıştır(8). En belirgin bulguları, kronik progresif polinöropati ve motor güçsüzlüktür. Baş harfleri ile POEMS ismini oluşturan belirtiler dışında; sklerotik kemik lezyonları, periferik ödem, asit, effüzyon, polisitemi, güçsüzlük ve çomak parmak gibi daha bir çok belirti eşlik eder(12,13). POEMS tanısı koymaya yönelik belirli bir test yoktur, farklı semptom ve bulgular bir araya getirilerek tanı konur. Literatürde POEMS tanısı için bildirilen bir çok seri bulunmakta ve farklı sayıda tanı kriterleri ileri sürülmektedir(11,12,13). Dispenzleri ve arkadaşları 2003'te yayınladıkları 99 olguluk bir seride tanıda kullanılmak üzere minör kriterleri belirlemişlerdir. Bu minör kriterler; sklerotik kemik lezyonları, Castleman Hastalığı, organomegali, ödem, endokrinopati, deri değişiklikleri ve papilödemden oluşmaktadır(1). Mayor kriterler ise polinöropati ve monoklonal plasmaproliferatif hastalığın bulunmasıdır. POEMS tanısı için iki mayor ve en az bir minör kriterin bulunması yeterli görülmektedir(1,3,4). Yukarıda sayılan minör kriterler dışında kalan bulgular ise POEMS'e eşlik ettiği bilinen ve POEMS'e eşlik edebilen bulgular olarak iki başlık altında toplanmıştır. POEMS'e eşlik ettiği bilinen bulgular çomak parmak, kilo kaybı, trombositoz, polisitemi ve hiperhidrozdan oluşurken POEMS'e eşlik edebilen bulgular pulmoner hipertansiyon, restriktif akciğer hastalığı, trombotik diatez, artralji, kardiyomyopati, ateş, B12 düşüklüğü ve diareyi içermektedir(1,3,13). Yishay ve Eran 2005 yılında yayınladıkları bir çalışmada yeni tanı kriterlerinin yetersiz olduğunu ve tanı kriterlerinin yeniden düzenlenmesi gerektiğini ileri sürmektedir(4). POEMS tanısında dikkat edilmesi gereken bir başka konu da Kronik İnflamatuar Demyelinizan Polinöropati(CIDP) ile ayırımının yapılmasıdır. Başlangıç bulgusu olan polinöropatinin karakteristik özellikleri CIDP ile benzer olduğundan, sıklıkla CIDP olarak yanlış tanı konabilmektedir(3). Biz bu bildiriye CIDP şeklinde başlayan ve zaman içinde POEMS sendromunun diğer bulgularının da tabloya eklendiği bir olguyu sunuyoruz.

Geliş Tarihi : 07.02.2007
Kabul Tarihi : 21.08.2007

**Yazışma Adresi
Correspondence**

**Hava Dönmez
KEKLIKOĞLU**
Dışkapı Yıldırım Beyazıt
E.A.H., 3. Nöroloji Kliniği
Ankara-TÜRKİYE

havadonmez@hotmail.com

Olgu Sunumu

34 yaşındaki bayan hastanın ilk yakınması ayaklarda başlayıp bacaklara yayılan gúçsüzlük şeklinde ortaya çıkmış. Yaklaşık 3,5 ay içinde ilerleyen gúçsüzlük nedeniyle yatağa bağımlı duruma gelmiş. Kliniđimize gelişinde yapılan ilk muayenesinde fizik muayene bulgularının normal sınırlar içinde olduğu görüldü. Hasta esmer görünümlüydü ve yakınlarından hastalığın başlamasından sonra cilt renginin koyulaştığı öğrenildi. Nörolojik muayenesinde her dört ekstremitede derin tendon refleksleri alınamadı. Babinski bilateral ilgisiz bulundu. Kas gücü, üst ekstremitte proksimallerinde 2/5, distallerinde 1/5 olarak değerlendirildi. Her iki alt ekstremitte kas gücü de üste ekstremitteye benzer şekilde proksimallerde 2/5, distallerde 1/5 olarak değerlendirildi. Bunların dışında patolojik bulguya rastlanmadı.



şekil 1.



şekil 2.

Elektronöromyografi incelemesi yapılan hastanın elektrofizyolojik bulguları ağır düzeyde aksonal duysal ve motor nöropati ile uyumlu bulundu. BOS proteinini yüksek bulundu. CIDP tanısı ile immunglobulin ve steroid tedavileri uygulandı. Tedaviler sonucunda hastanın

durumunda iyileşme izlenmediği gibi genel durumunda bozulma ve diğer sistemlerle ilgili patolojik bulgular ortaya çıkmaya başladı. Sinir biopsisi yapıldı; ağır derecede lif kaybı gösteren aksonal nöropati ile uyumlu olarak rapor edildi. Abdominal ultrasonografik incelemede hepatomegali saptandı. Cilt rengindeki koyulaşma arttı, önce ayaklarda olmak üzere ödem ortaya çıktı (şekil 1), parmaklarda çomak parmak görünümlü ve ciltte kuruluk dikkat çekti (şekil 2).

Bu bulgularla POEMS sendromu düşünölen olgunun protein elektroforezinde gama bandında artış gözlendi. Periferik yaymada hipersegmentasyon, polimorf nükleer lökosit %74, lenfosit %26, trombosit artmış sayıda rulo formasyonu saptandı. Kemik iliği biopsisi hipersellöler ve myeloid/eritroid hücre oranında artış, hipersellölerite, megakaryositer seride proliferasyon ve dispoez, atipik lenfoid hücre varlığı kronik myeloproliferatif hastalığı destekledi. Bu süreç içinde solunum sıkıntısı başlamış olan hastada plevral effüzyon, kalp yetmezliği ve hipoalbuminemi ortaya çıktı. Hastanın yaygın eklem ağrıları vardı ve basit ağrı kesiciler ile rahatlatma sağlanamıyordu. Tanısı netleştirilen hasta hematoloji kliniğine nakledildi ancak oradaki tedavisi devam ederken kaybedildi.

Tartışma

Poems Sendromu'nun insidansı 5. ve 6. dekadlarda pik yapar(12). Ayırıcı tanıda düzeyi ölçülemeyen monoklonal gammopati(MGUS), CIDP, primer sistemik amiloidozis ve krioglobulinemi yer almaktadır(3).

Bütün POEMS olgularında klinik tabloda çok belirgin olan bir periferik nöropati bulunur. Motor tutuluğu duysal semptomlar takip eder. Semptomlar ayaklardan başlar, uyuşukluk, ürperme ve üşüme hissi olur. Nöropati distalde ve simetrik bir tutuluğu sergiler, progresyon göstererek proksimale yayılır. Bazı hastalar ağrıdan yakınır(1). Nöropati genellikle CIDP'yi taklit eder. POEMS nöropatisinde motor tutuluğu daha baskın, iletim hızları belirgin şekilde azalır ve latansı uzar. İğne EMG'de distal fibrilasyon potansiyelleri, geniş polifazik motor ünit potansiyelleri görölür(8,14). Ju-Hong Min ve arkadaşları 2005 yılında yayınladıkları bir çalışmada POEMS sendromunda sinir iletimindeki azalmanın alt ekstremitelerde daha belirgin ve ara segmentlerdeki etkilenmenin distal etkilenmeden daha belirgin olduğunu bildirmektedir. Yine aynı çalışmada söz ettikleri segment incelemesi ile erken tanı şansı olacağını ileri sürmektedirler(8). Sinir biyopsisinde aksonal dejenerasyon ve primer demyelinizasyon saptanır. Amiloid veya immunglobulin depolanmaları olmayan, endonöral ödem ve dağılmış myelin tabakaları da izlenebilir(15). Bizim olgumuzda da ayaklardan başlayan gúçsüzlük, uyuşma ve üşüme hissi yakınması vardı. ENMG incelemesinde motor ve duysal sinirleri tutan aksonal özellikte nöropati tesbit edildi. Sinir biyopsisinin ağır derecede lif kaybı gösteren aksonal dejenerasyonla uyumlu olduğu rapor edildi.

Hastaların yarısında karaciğer palpe edilebilecek kadar büyüktür. Ancak bizim olgumuzda fizik muayenede ele gelmeyen ancak batin ultrasonografisi ile tesbit edilebilen bir hepatomegali saptandı. POEMS hastalarında %11-30 oranında Castleman Hastalığı bulunduğu ileri sürülmekle beraber çoğu POEMS hastasına lenf nodu biyopsisi yapılmamaktadır(12,1316). Bizim olgumuzda da lenfadenopati tesbit edilmemiş ve lenf biyopsisi yapılmamıştır.

POEMS sendromu ile beraber en sık görülen endokrin anomaliler, primer ve sekonder hipotroidizm, hipogonadizm, adrenokortikal yetmezlik, diyabetes mellitus ve paratroid hormon anormallikleridir. Dispenzieri ve arkadaşları 99 olgudan oluşan serilerinde hastaların %67'sinde en az bir endokrinopati tesbit etmişlerdir. Hipotroidizm ve diyabetes mellitus en sık görülen endokrinopatilerdir. Troid fonksiyon testleri normal sınırlarda bulunan hastamızda klinikte izlendiği süre içinde kan şekeri yükseklikleri tesbit edilmiş ve Diyabetes Mellitus tanısı konmuştu. Erkeklerde erektil disfonksiyon, kadınlarda menstrüel siklus bozuklukları şeklinde ortaya çıkan hipogonadizm de en sık endokrin bozukluklardan biridir. Hastamızda gonadal hormon değerleri ölçülmedi ancak anemnezden 3-4 aydır menstrüel kanamalarının olmadığını öğrendi.

Monoklonal plasmoproliferatif hastalık POEMS'in en önemli bulgularından biridir. Monoklonal proteinler çok küçük olduklarından immün fiksasyon yapılmayan hastaların üçte birinde serum elektroforezi ile saptanamayabilir(1,3). Bizim olgumuzun protein elektroforezinde gama bandında artış saptandı. Kemik iliği biyopsisinde görülen hipersellüler değişiklikler de monoklonal plasmoproliferatif hastalığı desteklemektedir.

Tüm olguların %50 ile 90'ı arasındaki oranlarda deri değişiklikleri bildirilmektedir. En yaygın değişiklik hiperpigmentasyondur. Ekstremitelerde normalden kaba ve uzun tüylenme olabilir. Deride kalınlaşma, akrosiyanoz beyaz tırnak ve çomak parmak ta tanımlanan deri bulguları içindedir(12). Biz olgumuzda hiperpigmentasyon, kuru deri beyaz tırnak ve çomak

parmak değişikliklerinin tamamını tesbit ettik. Hastamızdaki bu deri değişiklikleri, POEMS tanısı koymada bizim için uyarıcı olmuştur.

Hastaların yaklaşık %95'inde tesbit edilen osteosklerotik lezyonlar bizim hastamızda izlenmedi. Bununla beraber %50 oranında görülen trombositoz ve %55 oranında görülen papilödem de oluşmadı. Hastalık sürecinin ilerlemesi ile beraber alt ekstremitelerde daha belirgin olan ödem, asit ve plevral effüzyon tesbit edildi. Literatürde bu bulguların hastaların yaklaşık olarak üçte birinde görüldüğü belirtilmektedir(3).

POEMS tedavisine yönelik randomize kontrollü bir çalışma yoktur fakat radyasyon tedavisi, alkilatör temel tedavi ve kortikosteroid tedavisinin yararlı olduğunu bildiren yayınlar vardır(1). Siklofosfamidin tek veya prednisolonla kombine uygulanmasından %40 hastada klinik iyileşme sağlandığı bildirilmektedir(1,13). POEMS sendromlu hastaların %40'ı da melphalan tedavisine yanıt verir.

Yazarlar tarafından prognozun kötü olduğu bildirilmektedir. Yaşam süresi 12 ile 165 ay arasında değişmektedir(3,5). Ortaya çıkan bulguların sayısı yaşam süresini etkilemez. Sadece ekstrasvasküler volüm yüklenmesi ve çomak parmak yaşam süresi üzerine etkilidir. Bu bulguların olduğu hastalarda yaşam süresi 31 ile 79 ay arasında değişmektedir. Hastaların çoğunluğu kardiyorespiratuar yetmezlik veya enfeksiyon nedeniyle kaybedilirler(1).

Alt ekstremiteden başlayan kronik simetrik polinöropatilerde POEMS sendromu ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmeli, elektrofizyolojik özellikleri ve serum elektroforezi ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Nadir görülen bir polinöropati nedeni olmasına rağmen erken tanı , tedavi için hastaya ve hekime zaman kazandırması açısından önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Dispenzieri AR, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Thorneau TM, Larson DR, Greipp PR, Witzig TE, Basu R, Suarez GA, Fonseca R, Lust JA and Gertz MA. POEMS syndrome: definitions and long- term outcome. Blood, 1 April 2003;101(7):2496-2506
2. Scarlato M, Previtali SC, carpo M, Pareyson D, Briani C, Del Bo R, Orazio EN, Quattrini A, Comi GP. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. Brain 2005;128:1911-1920
3. Angela Dispenzieri. Plasma Cell Disorder: Atypical Plasma Cell Syndromes .American society of Hematology. 2005; 360-365
4. Yishay O, Eran E. POEMS Syndrome: Failure of Newly Suggested Diagnostic Criteria to Anticipate the Development of the Syndrome. American J of Hematology 2005; 79:316-318
5. Doğan s, Beyazıt Y, Shorbagi A, Gastrointestinal involment in POEMS syndrome, Postgrad.Med.J.2005;81;12- Ol:10.1136/pgmj.2004.02961
6. Chong ST, Beasley HS, Daffner RH. POEMS syndrome: radiographic appearance with MRI correlation. International Skeletal Society A journal of Radiology, October 2005 October;1-7
7. Sanada S, Ookawara S, Karube H, Shindo T, Goto T, Nakamichi T, Saito M, Matsubara M, Suzuki M. Marked Recovery of Severe Renal Lesion in POEMS Syndrome With High- Dose Melphalan Therapy Supported by Autologous Blood Stem Cell Transplantation. American journal of Kidney Diseases, vol 47, No 4(April),2006:pp672-679
8. Ju-Hong Min, Yoon-Ho Hong, Kwang-Woo Lee. Electrophysiological features of patients with POEMS syndrome. Clinical Neurophysiology 116(2005),965-968

9. Kumar P, Verma A, Kishore D. Polyneuropathy with Osteosclerotic Myeloma-POEMS Syndrome. JAPI, December 2004; 52 :997-999
10. Kojima M, Nakamura S, Nishikawa M, Itoh H, Miyawaki S, Masawa N. Idiopathic multicentric Castleman's disease. A clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. Pathology-Reseach and Practice 2005;201:325-332
11. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes. : the POEMS syndrome: report on two cases and a review of the literature. Medicine 1980;59:311-22
12. Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome. Am J Med. 1994;97:543-553
13. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. Neurology. 1984;34:712-720
14. Sung JY, Kuwabara S, Ogawara K, Kanai K, Hattori T. Patterns of nevre conduction abnormalities in POEMS syndrome. Muscle Nevre. 2002;26:189-193
15. Vital C, Vital A, Ferrer X, et al. Crow-Fukase(POEMS) syndrome: a study of peripheral nevre biopsy in five new cases. J Peripher Nerv. Syst. 2003;8:136-144
16. Nakazawa K, Itoh N, Shigematsu H, Koh CS. An autopsy case of Crow-Fukase (POEMS) syndrome with a high level of IL-6 in the ascites: special reference to glomerular lesions. Acta Pathol Jpn. 1992;42:651-656
17. Kuwabara S,Hattori T, Shimoe Y, Kamitsukasa I. Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry.1997;63:385-387