

Resistencia a eritropoyetina. Síndrome de POEMS: a propósito de un caso

MARTINA MRAVCOVÁ^a, SERGIO BEA-GRANELL^b

^a Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario de Valencia, , , ,

^b Servicio de Nefrología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, , ,

Resumen

El síndrome de POEMS es una entidad clínica rara, caracterizada por la presencia de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel (skin, del inglés)^{1,2}. Además, puede presentar otras manifestaciones clínicas menos frecuentes, tales como compromiso renal, artralgias, pérdida de peso, lesiones óseas osteoescleróticas, sobrecarga hídrica, fatiga, edema de papila, policitemia, diarrea, acropaquia, hipertensión pulmonar, trombocitosis, etc.^{1,2}. La patogenia del síndrome no es muy conocida, pero es probable que la sobreproducción del factor de crecimiento endotelial vascular secretado por plasmocitomas sea la causa de la mayoría de los síntomas característicos.

Se trata de una enfermedad crónica que afecta con mayor frecuencia a los varones (63%) entre la cuarta y la quinta década de la vida y con una esperanza de vida de unos 14 años.

A continuación presentamos un caso clínico de una mujer de 54 años con insuficiencia renal crónica secundaria a hipertensión arterial, que de forma brusca y sin causa aparente presentó un rápido deterioro de la función renal, lo cual obligó a iniciar hemodiálisis, presentando desde entonces un deterioro del estado general progresivo, con alteraciones sensitivomotoras ascendentes en piernas, mala tolerancia a hemodiálisis, trombosis precoz de la fístula arteriovenosa e hipertricosis facial. Es remitida al hospital, donde se le diagnostica el síndrome de POEMS, el cual pudo ser la causa de la agudización de su enfermedad renal crónica.

CASO CLÍNICO

Antecedentes personales

Mujer de 54 años con hipertensión arterial de muy larga evolución, con cifras tensionales controladas en su domicilio en torno a 140/90 mmHg, dislipemia, hiperuricemia, hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica, lesiones cutáneas generalizadas conocidas por la paciente sin cambios en los últimos años y pérdida de peso referida de hasta 10-15 kg en el último año sin causa aparente. Insuficiencia renal de etiología no filiada diagnosticada en 2006.

Inicialmente presentó un deterioro lento y progresivo de la función renal, hasta que en septiembre de 2009, de forma brusca y sin causa aparente, presentó un deterioro importante de la función renal, precisando inicio de hemodiálisis, tras lo cual fue remitida a un centro de hemodiálisis correspondiente para proseguir con sesiones periódicas. Su tratamiento habitual era: omeprazol, acetato cálcico, telmisartán, amlodipino, doxazosina, carvedilol, atorvastatina y alopurinol.

Pauta de diálisis: hemodiálisis de alto flujo; 4 horas/ sesión; acceso vascular: catéter central tunelizado en vena yugular derecha; filtro de polisulfona de superficie de 1,7 m²; heparina de bajo peso molecular, 2500 U por sesión; peso seco estimado de 65 kg; hierro intravenoso semanal, 100 mg; eritropoyetina beta, 4000 U intravenosas tras cada diálisis (12.000 U semanales).

Exploración física

En la exploración inicial destacan ligera hipoestesia e hiporreflexia en miembros inferiores.

Pruebas complementarias

Durante el ingreso se realizaron analíticas donde destacaba un hipotiroidismo subclínico (tirotropina de 8,197 mU/l, T4 libre de 1,07 pg/dl) y la presencia de una banda monoclonal IgA tipo lambda en inmunofijación del suero. En el electromiograma había datos de polirradiculitis de carácter desmielinizante (alteración de volumen corpuscular medio y latencias distales en rango, con menor grado de bloqueos) e importante degeneración axonal secundaria en nervios periféricos de miembros inferiores. En la tomografía axial computarizada se apreciaban adenopatías mediastínicas no superiores a 1 cm y ligera esplenomegalia (12,3 cm), identificando al menos dos nódulos sólidos hipodensos de 7,5 mm y 1,2 cm. El resto de las exploraciones fueron normales.

Evolución

Al cabo de un tiempo presentó anemia normocítica, normocrómica con metabolismo de hierro con patrón inflamatorio y hemoglobina 8,7 g/dl, refractaria a dosis altas de eritropoyetina, y una disautonomía con frecuentes hipotensiones, así como edema importante en miembros inferiores, lo cual dificultaba mucho el manejo de la paciente.

Ante el empeoramiento progresivo de la hipoestesia e hiporreflexia, se solicitó electromiografía y consulta a Neurología, aunque al presentar dificultad para la deambulación, junto con abolición de reflejos en ambos miembros inferiores, se remitió a Urgencias de su hospital de referencia, procediéndose a ingreso para estudio y tratamiento.

Con todas estas pruebas, se llegó al diagnóstico de polineuropatía desmielinizante subaguda por síndrome de POEMS y se inició tratamiento con lenalidomida y dexametasona, hormonas tiroideas, así como dosis más elevadas de eritropoyetina beta (16.000 U en cada diálisis), con buena respuesta por parte de la paciente, presentando una mejoría progresiva, por lo que fue dada de alta y volvió de nuevo a su centro de hemodiálisis.

Desde el alta en febrero de 2010 hasta la actualidad, la evolución ha sido buena. La paciente deambula con andador, ha mejorado la tolerancia a las sesiones de hemodiálisis y se ha realizado una nueva fístula arteriovenosa como acceso vascular. La paciente sigue presentando moderado edema perimaleolar bilateral de difícil control. La anemia se ha corregido con las dosis elevadas de eritropoyetina, sin poder reducir las mismas por la gran dependencia dada la enfermedad de base.

Diagnóstico diferencial

El concepto de resistencia a agentes estimulantes de la eritropoyesis es la falta de obtención del objetivo de hemoglobina con dosis de eritropoyetina superiores a 300 U/kg/ semana o darbepoetina alfa mayor a 1,5 µg/kg/semana³. Como posibles causas se deben contemplar: déficit absoluto o funcional de hierro como la causa más frecuente; pérdidas sanguíneas; procesos intercurrentes (infecciones, estados inflamatorios agudos y crónicos, neoplasias); hiperparatiroidismo secundario moderado-grave; intoxicación por aluminio; déficit de vitaminas y minerales (vitamina B6-B12, ácido fólico); hemoglobinopatías; síndrome mielodisplásico o mieloma múltiple. Entre otras causas podemos encontrar: diálisis insuficiente y con membranas no biocompatibles; estrés oxidativo condicionado por el propio medio urémico o relacionado con la técnica de diálisis (cloraminas); fármacos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/ antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA II], teofilina); oxalosis o hipotiroidismo³.

Las posibles causas de resistencia a eritropoyetina en nuestra paciente serían, por tanto, déficit de hierro y déficit de

vitamina B12 y ácido fólico, que se corrigieron desde el principio, proceso inflamatorio crónico por la enfermedad desmielinizante, alteración hematológica por la gammapatía monoclonal IgA, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal y tratamiento con ARA II.

CONCLUSIÓN

La resistencia a eritropoyetina es una dificultad con la que los nefrólogos nos encontramos con más frecuencia de lo deseado. Hay que proceder a un despistaje de las causas más frecuentes que condicionan este problema. Una vez descartado lo más frecuente y en ausencia de respuesta, debemos profundizar en las causas menos frecuentes pero potencialmente graves que la condicionan. La detección precoz de éstas nos puede permitir instaurar un tratamiento precoz y mejorar el pronóstico vital de nuestros pacientes. La optimización del tratamiento con eritropoyetina debe ser un objetivo a tener en cuenta por dos motivos fundamentales: los indudables beneficios para el paciente y la reducción de coste que podemos obtener. Para ello debemos hacer el diagnóstico precoz y tratar, si es posible, las causas de resistencia a eritropoyetina, mejorar la calidad de la diálisis y administrar terapias coadyuvantes.

DISCUSIÓN

El síndrome de POEMS es una entidad clínica rara, y más rara es su asociación con la nefropatía⁴. El inicio del síndrome puede ser insidioso, con un diagnóstico que a veces resulta difícil de establecer en una media de 15 meses, incluso en centros especializados en esta patología². En este caso, pudo ser el síndrome de POEMS el responsable del deterioro final de la función renal y la necesidad de inicio de hemodiálisis, o incluso el desencadenante inicial. Las lesiones típicas histológicas de afectación renal son la afectación glomerular e intersticial en forma de microangiopatía⁵. En nuestro caso no tenemos confirmación histológica de la afectación renal, pero, aunque existen muy pocos casos, sí que se ha establecido en varias revisiones que la nefropatía del síndrome de POEMS puede ser una de las causas de deterioro de la función renal aguda y de la llegada a enfermedad renal terminal⁶.

La patogenia de este síndrome no es muy conocida, aunque se han sugerido como responsables citocinas (interleucina-1b, interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa), el virus del herpes humano-8 y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)⁷, el cual está elevado en estos pacientes e induce un aumento de la permeabilidad vascular, aumentando los procesos de angiogénesis⁸, facilitando la aparición de edema, ascitis, organomegalia, hemangiomas cutáneos y la neuropatía por alteración de la barrera sangre-nervio.

En cuanto al tratamiento, no hay un consenso establecido. Cuando existen lesiones localizadas, parece que la radioterapia

y la extirpación quirúrgica pueden dar buenos resultados^{1,2}. El tratamiento con melfalán-prednisona es algo efectivo, mejorando la supervivencia y disminuyendo los síntomas, pero con riesgo de aparición de mielodisplasia o leucemia aguda⁹. Actualmente existen nuevas terapias con talidomida-lenalidomida con buenos resultados^{10,11}. También se ha propuesto el uso de anti-VEGF (bevacizumab), pero con muy poca experiencia de uso¹².

En este caso se optó por el uso de lenalidomida junto a dexametasona, con buena respuesta por parte de la paciente. Por último, hay que reseñar que esta enfermedad se considera crónica, con una esperanza de vida media de 14 años, siendo las principales causas de muerte la insuficiencia cardíaca y las infecciones².

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

CONCEPTOS CLAVE

- En caso de resistencia a eritropoyetina, hay que realizar despistaje de las causas más frecuentes.
- Una vez descartado lo más frecuente y en ausencia de respuesta, debemos profundizar en las causas menos frecuentes pero potencialmente graves que la condicionan.
- La optimización del tratamiento con eritropoyetina en pacientes con insuficiencia renal crónica debe ser uno de nuestros objetivos.
 - [Ver comentarios](#)
 - [Añadir un nuevo comentario](#)