

CAS CLINIQUE

UN CAS ILLUSTRATIF DE POEMS SYNDROME

RADERMECKER A (1), BONNET C (2), LUTTERI L (3), CHAPPELLE AC (1), PETIGNOT S (4),
LIEVENS I (5), CAERS J (2)

RÉSUMÉ : Le POEMS syndrome est une entité rare et invalidante caractérisée par une polyneuropathie, une organomégalie, une endocrinopathie, une gammopathie monoclonale et des atteintes dermatologiques. Le diagnostic de cette infection est souvent tardif et représente un véritable défi au vu de l'hétérogénéité des formes cliniques. Les chaînes légères sécrétées par les plasmocytes clonaux entraînent une surproduction de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) responsable de la plupart des manifestations cliniques du POEMS. La démarche diagnostique repose, en pratique, sur des critères cliniques dont les principaux sont la polyneuropathie et la gammopathie monoclonale. Le bilan d'extension reprend le dosage du VEGF, l'électrophorèse et l'immunofixation des protéines sériques. Un bilan radiologique permet d'objectiver des lésions osseuses ostéosclérotiques ou des adénopathies et l'électromyogramme la polyneuropathie. Les patients qui souffrent d'un plasmocytome en l'absence d'une infiltration médullaire de plasmocytes clonaux sont des candidats au traitement par radiothérapie. Les patients avec une atteinte osseuse diffuse ou une localisation médullaire recevront un traitement systémique. La réponse au traitement peut prendre plusieurs mois avant une amélioration clinique et biologique. Un diagnostic précoce et une prise en charge spécifique limitent l'impact clinico-fonctionnel du POEMS.

MOTS-CLÉS : *Polyneuropathie - Gammopathie monoclonale - POEMS - Diagnostic - Traitement*

INTRODUCTION

Le POEMS syndrome est une entité rare et invalidante caractérisée par une polyneuropathie (P), une organomégalie (O), une endocrinopathie (E), une gammopathie monoclonale (M) et des atteintes dermatologiques (S pour «skin»). Son diagnostic est souvent tardif et représente un véritable défi au vu de l'hétérogénéité des formes cliniques. La prévalence et l'incidence ne sont pas bien connues, mais une centaine de cas sont décrits aux Etats-Unis, en Chine et au Japon (1). Le POEMS syndrome touche principalement les hommes de la cinquantaine (2). La pathophysiologie n'est pas claire, mais les chaînes légères sécrétées par les plasmocytes clonaux entraînent une surproduction de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor ou facteur de croissance endothéliale)

- (1) Service d'Ophthalmologie, CHU Liège, Belgique.
- (2) Service d'Hématologie, CHU Liège, Belgique.
- (3) Service de Chimie Clinique, CHU Liège, Belgique.
- (4) Service d'Endocrinologie, CHU Liège, Belgique.
- (5) Service de Neurologie, CHU Liège, Belgique.

AN ILLUSTRATIVE CASE OF THE POEMS SYNDROME

SUMMARY : POEMS syndrome is a rare and invalidating entity characterized by polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and dermatoses. The diagnosis of this condition is often late and challenging due to the heterogeneity of clinical forms. The light chains secreted by the clonal plasmocytes cause overproduction of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) responsible for the appearance of the clinical manifestations of POEMS. The diagnostic approach is based on different clinical and biological criteria. Patients with a solitary plasmacytoma are candidates for radiotherapy treatment. Patients with diffuse bone involvement or bone marrow infiltration are best treated by systemic drugs. The response to treatment may take several months before clinical and biological improvement. Early diagnosis and dedicated management limit the clinico-functional impact of POEMS.

KEYWORDS : *Polyneuropathy - Monoclonal gammopathy - POEMS - Diagnosis - Treatment*

responsable de la plupart des manifestations cliniques du POEMS (3). Des critères cliniques ont été proposés par Dispenzieri et coll. pour poser le diagnostic de POEMS (4). Cependant, la rareté et la méconnaissance de ce syndrome, ainsi que l'hétérogénéité des formes cliniques, retardent souvent le diagnostic à 12 mois (3). Plus de 60 % des patients sont initialement traités pour une polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (CIDP), à l'origine d'un diagnostic tardif et d'une détérioration clinique (5). Nous décrivons un cas de POEMS syndrome qui illustre la complexité clinique et la difficulté diagnostique et thérapeutique de ce syndrome.

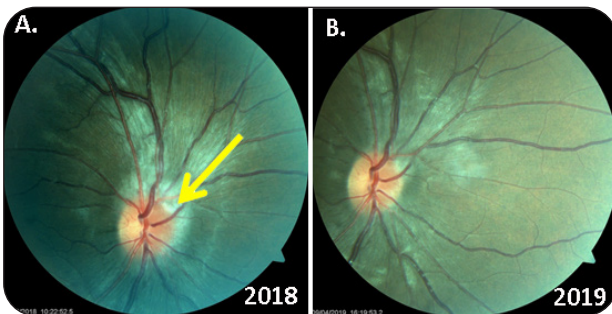
PRÉSENTATION DU CAS CLINIQUE

Un patient d'origine africaine, âgé de 30 ans, est hospitalisé pour une faiblesse musculaire généralisée subaiguë prédominant aux membres inférieurs. L'examen clinique a mis en évidence un déficit sensitivo-moteur des deux membres inférieurs à prédominance distale et une abolition des réflexes ostéo-tendineux aux quatre membres. Une gynécomastie gauche est présente, associée à une infiltration inflammatoire du tissu sous-cutané (**Figure 1A**) et à une hypopigmentation cutanée. L'électroneuro-myogramme (ENMG) des membres inférieurs a montré une polyneuropathie sensitivo-motrice démyélinisante, de type longueur dépendante,

Figure 1. Éléments diagnostiques du patient. 1A illustre la gynécomastie avec induration des tissus mous et décoloration de la peau. 1B montre les résultats du PET/CT avec lésion ostéolytique costale (flèche jaune), hypermétabolique et une infiltration sous-cutanée (flèche en pointillé). Cette lésion était la seule atteinte tumorale, responsable de l'atteinte clinique sévère. 1C montre une gammopathie monoclonale avec un pic monoclonal à IgG lambda.



Figure 2. Photographie du fond d'œil de l'œil droit. Mise en évidence d'un œdème papillaire de grade 1 lors du diagnostic (A), avec résolution complète après traitement (B).



prédominant aux membres inférieurs où l'intensité est sévère et l'évolution subaiguë. Les tests sanguins ont révélé un syndrome inflammatoire, une thrombocytose à 889.000/mm³, une hypergammaglobulinémie et un pic monoclonal à IgG lambda (Figure 1B), ainsi qu'une hypothyroïdie infraclinique.

Devant l'existence d'une polyneuropathie démyélinisante subaiguë, d'une gammopathie monoclonale, d'une possible organomégalie et de lésions dermatologiques, un éventuel POEMS syndrome est suspecté. Le bilan d'extension a montré des atteintes endocriniennes multiples avec résistance à l'insuline, une hypothyroïdie frustrée, une hyperprolactinémie à 31,8 g/l (N ?? – A COMPLÉTER) et un hypogonadisme primaire. Un 18F-FDG PET/CT est réalisé montrant une lésion hypermétabolique lytique au niveau de la sixième côte (Figure 1C), avec une infiltration des tissus mous, une hépatomégalie et une rate hypermétabolique ainsi que la présence d'adénopathies axillaires et sous-diaphragmatiques. À l'examen ophtalmologique, un œdème papillaire bilatéral a été détecté, sans baisse d'acuité visuelle associée (Figure 2). Une biopsie ganglionnaire et médullaire a montré la présence

d'une maladie de Castelman's HHV6 négative (vasculo-hyaline et plasmocytaire) ainsi qu'une infiltration plasmocytaire de 1 %. Le dosage plasmatique du VEGF est augmenté à 9.782 pg/ml (N < 500 pg/ml). La ponction de la lésion osseuse a confirmé une image histologique de type plasmocytome.

En tenant compte de tous ces éléments, le diagnostic de POEMS (associé à un plasmocytome solitaire) a, dès lors, été posé. Un traitement par radiothérapie (40 Gy) a été instauré, suivi d'un bref traitement par lénalidomide/dexaméthasone. Pour ce faire, le patient a été hospitalisé dans le service de réhabilitation fonctionnelle. Quelques semaines après l'initiation du traitement, on a objectivé une nette amélioration clinique et une disparition du pic monoclonal. Il est actuellement toujours en rémission complète avec un dosage du taux de VEGF à 590 pg/ml au dernier bilan réalisé. Après une réhabilitation intense, il a pu reprendre la marche à l'aide d'orthèses. Deux ans plus tard, il est toujours en rémission complète.

DISCUSSION

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

En cas de suspicion, la présence de deux critères majeurs et d'au moins un critère mineur est nécessaire pour poser le diagnostic de POEMS syndrome (Tableau 1) (6). La neuropathie, qui correspond souvent à la première plainte du patient, est un critère majeur et obligatoire. Il s'agit d'une poly-radicalonévrite progressive, principalement motrice, prédominant aux membres inférieurs (1, 4, 7). Les patients peuvent rapidement évoluer vers une infirmité motrice majeure (chaise roulante, alitement). Les paresthésies et les douleurs neuropathiques sont fréquentes. Cette polyneuropathie

Tableau I. Critères diagnostiques pour le syndrome de POEMS. Pour confirmer le diagnostic, la polyneuropathie et la gammopathie monoclonale devraient être présentes, avec au moins un autre critère majeur et au moins un critère mineur.

Critères majeurs	1. Polyneuropathie
	2. Gammopathie monoclonale (chaîne légère lambda)
	3. Lésions ostéosclérotiques
	4. Maladie de Castleman
	5. Élévation du VEGF
Critères mineurs	6. Organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie ou adénomégalie)
	7. Syndromes œdémateux (œdèmes des membres inférieurs, épanchement pleural ou ascite)
	8. Endocrinopathie (surrénales, thyroïde, hypophyse, gonades, parathyroïdes, pancréas)
	9. Signes cutanés (mélanodermie, hypertrichose, angiomes gloméruloïdes, acrocyanose, ongles blancs)
	10. Œdème papillaire
	11. Thrombocytose/polycythémie

est très similaire à la CIDP sur le plan clinique et électrophysiologique. L'ENMG montre, dans les deux cas, un ralentissement de la conduction nerveuse motrice, avec des latences distales motrices et des latences des ondes F augmentées (1). Picionne et coll. ont comparé les différences entre biopsies nerveuses dans le POEMS et la CIDP (7). Un taux plus élevé de dégénérescence axonale, de démyélinisation et de petits vaisseaux épineuraux est retrouvé dans le POEMS (1, 3, 7).

La gammopathie monoclonale est le deuxième critère majeur que l'on retrouve presque systématiquement. Elle est caractérisée par la présence de protéines monoclonales plasmatiques composées d'une chaîne lourde alpha (IgA) (45 %) ou gamma (IgG) (35 %) et d'une chaîne légère lambda dans 95 % des cas (4). Une hypergammaglobulinémie > 16 g/l est fréquente ainsi que la présence d'un pic monoclonal de faible amplitude (6). L'évolution vers le myélome est extrêmement rare (< 1 %). L'électrophorèse des protéines sériques et l'immunofixation, permettant le typage des chaînes lourdes et légères, ainsi qu'une biopsie de moelle osseuse sont réalisées pour objectiver une maladie plasmocytaire (6). Celle-ci est à distinguer d'autres pathologies hématologiques comme le MGUS (gammopathie monoclonale de signification indéterminée), l'amyloïdose et le myélome.

Les lésions ostéosclérotiques sont observées dans plus de 95 % des cas (3, 4). Elle sont majoritairement sclérotiques, mais peuvent être lytiques (3). Les lésions osseuses de type plasmocytome sont retrouvées dans 45 % des cas. Pour le reste, les lésions sont multiples. Le pet-scanner FDG contribue au diagnostic, mais également au suivi de l'évolution du patient (8).

L'élévation du VEGF atteint des valeurs 5 à 10 fois supérieures à la normale (250 pg/ml). Il s'agit d'un marqueur utile pour le diagnostic et pour le suivi de l'évolution du patient (6). Cependant, le taux de VEGF n'est pas proportionnel au degré de gravité (9). Une augmentation du VEGF peut être visible dans d'autres situations que le POEMS telles que l'activation plaquettaire ou les thrombocytoses (10).

La maladie de Castleman (hyperplasie angiofolliculaire des ganglions lymphatiques) est une maladie lymphoproliférative unifocale ou multifocale associée dans 11 % à 30 % des cas au POEMS syndrome (3, 11). L'analyse histologique des biopsies ganglionnaires est souvent de type vasculaire hyalin et la présence d'anticorps anti-HHV8 n'est pas rare car les patients peuvent présenter une infection à l'herpès (11).

Les critères mineurs consistent en atteintes endocriniennes, dermatologiques, une organomégalie et la présence d'un œdème papillaire, anomalies toutes présentes dans le cas rapporté.

PRISE EN CHARGE

La prise en charge du patient dépend de la dissémination plasmocytaire et du nombre de lésions osseuses. Selon les études cliniques de Dispenzieri et coll., la survie médiane est de 165 mois (4). Les patients présentant un mauvais pronostic (hypertension artérielle pulmonaire, effusion pleurale, débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min) ont un taux de survie de 71 % à 5 ans (3, 4). Plus le diagnostic est précoce et plus les chances de récupération fonctionnelle et de survie sont élevées. Les patients avec < 3 lésions osseuses et une absence d'infiltration plasmocytaire à la biopsie de moelle osseuse doivent bénéficier d'une radiothérapie ciblée de 40 Gy avec, en général, une espérance de vie raisonnable (survie à 4 ans de 97 %) (6). Les patients avec > 3 de lésions osseuses ou une prolifération de plasmocytes monoclonaux à la biopsie médullaire, ainsi que ceux n'ayant pas eu de réponse au traitement par radiothérapie après 3 à 6 mois, recevront un traitement systémique (6). La greffe de cellules souches, précédée d'un conditionnement par du méphalan, reste le traitement de choix avec une réponse

de 100 % à 1 an et une survie médiane de 75 % à 5 ans (3, 12). Si l'état clinique du patient ne permet pas la greffe, un traitement systémique par chimiothérapie peut être proposé. L'association lénalidomide-dexaméthasone a montré son efficacité avec une réduction rapide de la polyneuropathie, du taux de VEGF et des paraprotéines dans 90 % des cas sur une durée de 8 ans (13). Le bortézomib donne aussi des résultats rapides, mais peut provoquer une toxicité neurologique (14).

En raison de l'atteinte multisystémique du POEMS, une approche multidisciplinaire est également recommandée (15). Les patients devront être suivis en endocrinologie pour le traitement des atteintes endocriniennes présentes dans deux tiers des cas (16). Une rééducation fonctionnelle est conseillée pour améliorer les chances de récupération du déficit neurologique. La réponse au traitement est souvent observée après 3 à 6 mois, bien que la récupération fonctionnelle puisse être plus longue. Le suivi est réalisé par une numération globulaire, le dosage du VEGF, l'électrophorèse des protéines sériques avec immunofixation et le PET/CT (6).

CONCLUSION

Le POEMS syndrome est une entité complexe du point de vue clinique, diagnostique et thérapeutique. La présence d'une polyneuropathie et d'une gammopathie monoclonale associée à des lésions osseuses et/ ou une infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse ainsi que d'un taux élevé de VEGF plasmatique sont nécessaires à son diagnostic. Un traitement précoce est essentiel pour éviter une détérioration clinique. La radiothérapie et la greffe de cellules souches sont les traitements de choix. S'il existe une contre-indication à la greffe, l'association lénelidamide-dexaméthasone est indiquée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Keddie S, D'Sa S, Foldes D, et al. POEMS neuropathy: optimizing diagnosis and management. *Pract Neurol* 2018;**18**:278-90.
2. Keddie S, Foldes D, Caimari F, et al. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes of POEMS syndrome: A longitudinal cohort study. *Neurology* 2020;**95**:e268-79.

3. Wang C, Huang XF, Cai QQ, et al. Prognostic study for overall survival in patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Leukemia* 2017;**31**:100-6.
4. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003;**101**:2496-506.
5. Robey RC, Campus C, Ringuette B, Shumate M. POEMS syndrome: complex factors contributing to a delayed diagnosis. *BMJ Case Rep* 2015;**2015**.
6. Dispenzieri A. POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2019;**94**:812-27.
7. Piccione EA, Engelstad J, Dyck PJ, et al. Nerve pathologic features differentiate POEMS syndrome from CIDP. *Acta Neuropathol Commun* 2016;**4**:116.
8. Pan Q, Li J, Li F, et al. Characterizing POEMS Syndrome with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2015;**56**:1334-7.
9. Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Muscle Nerve* 1998;**21**:1390-7.
10. Webb NJ, Bottomley MJ, Watson CJ, Brenchley PE. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is released from platelets during blood clotting: implications for measurement of circulating VEGF levels in clinical disease. *Clin Sci (Lond)* 1998;**94**:395-404.
11. Yu H, Yao F, Li Y, et al. Castleman disease variant of POEMS syndrome complicated with multiple cerebral infarction: a rare case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;**8**:13578-83.
12. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984;**34**:712-20.
13. Royer B, Merlusca L, Abraham J, et al. Efficacy of lenalidomide in POEMS syndrome: a retrospective study of 20 patients. *Am J Hematol* 2013;**88**:207-12.
14. Riva M, Lessi F, Berno T, et al. Bortezomib-based regimens in patients with POEMS syndrome: a case series in newly diagnosed and relapsed patients. *Leuk Lymphoma* 2019;**60**:2067-70.
15. Keddie S, Lunn MP. POEMS syndrome. *Curr Opin Neurol* 2018;**31**:551-8.
16. Caimari F, Keddie S, Lunn MP, et al. Prevalence and course of endocrinopathy in POEMS syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;**104**:2140-6.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr J. Caers, Service d'Hématologie, CHU Liège, Belgique.
Email : Jo.caers@chuliege.be