

Papiloedeem als eerste presentatie van het POEMS-syndroom

Papilledema as first presentation of POEMS syndrome

dr. A.M. Aalbers¹, ir. drs. B.J. Breukink², dr. M.G. Prost³ en dr. R.E. Brouwer⁴

Samenvatting

Het POEMS-syndroom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endocrinopathie, M-proteïne en 'Skin changes' of huidveranderingen) is een zeldzame progressieve aandoening met een heterogene klinische presentatie. Wij beschrijven een patiënte met papiloedeem en een polyneuropathie als eerste presentatie van het POEMS-syndroom. Onze casus illustreert dat de diagnose kan worden gemist doordat enerzijds patiënten zich presenteren in een vroeg stadium van de ziekte waarbij nog niet alle karakteristieke kenmerken zich hebben ontwikkeld en anderzijds niet het hele spectrum aan symptomen aanwezig hoeft te zijn. Zodra het POEMS-syndroom is gediagnosticeerd resulteert behandeling bij een groot deel van de patiënten in een goede klinische respons of genezing.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2016;13:57-61)

Summary

POEMS syndrome (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein and Skin changes) is a rare progressive condition with a heterogeneous clinical presentation. We present a patient with papilledema and polyneuropathy as a first presentation of POEMS syndrome. Our patient illustrates that a diagnosis of POEMS can be missed because of both early presentation without the classical symptoms and the fact that there may be an incomplete development of the full clinical spectrum. Once POEMS syndrome is diagnosed, treatment results in good clinical response or cure in a large proportion of patients.

Inleiding

Het POEMS-syndroom (acroniem voor Polyneuropathie, Organomegalie, Endocrinopathie, M-proteïne, 'Skin changes' of huidveranderingen) is een zeldzame plasmaceldyscrasie die zich manifesteert met een verscheidenheid aan symptomen. Het syndroom is ook bekend als Crow-Fukase-syndroom of Takatsuki-syndroom. Recentelijk zagen wij een vrouw van middelbare leeftijd die zich presenteerde bij de oogarts met papiloedeem. De neuroloog vond een polyneuropathie en een paraproteïne, en vermoedde het POEMS-syndroom als verklaring voor haar klachten, waarop ze werd verwezen naar de hematoloog en uiteindelijk werd behandeld door

middel van autologe stamceltransplantatie na hoge dosis melfalan. Hieronder beschrijven wij haar ziektegeschiedenis en lichten wij dit zeldzame ziektebeeld verder toe.

Casus

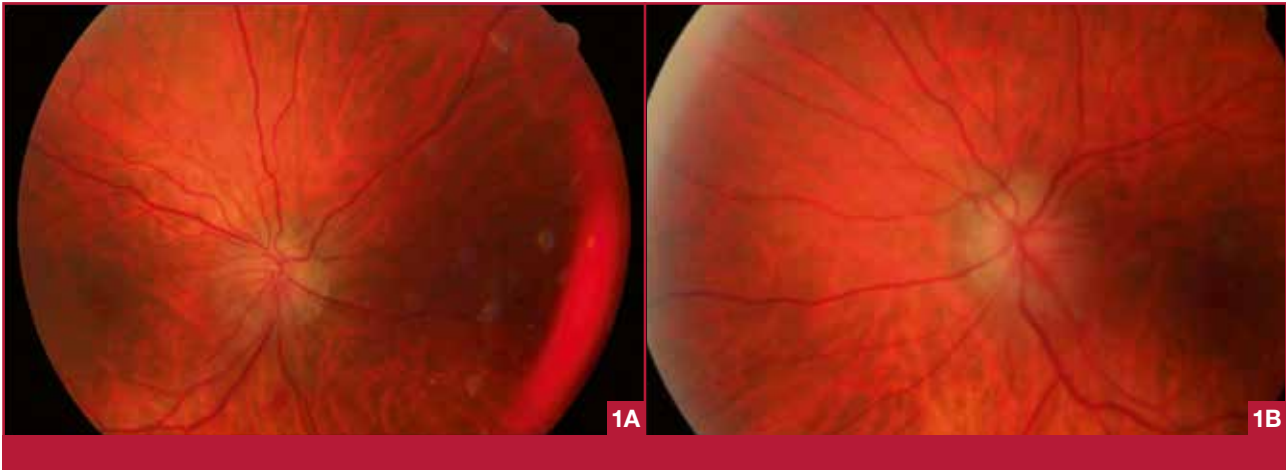
Een 48-jarige vrouw presenteerde zich op de polikliniek Oogheelkunde vanwege wazig zicht, hoofdpijn en pijn in de ooghoeken. Ze was sinds een jaar progressief vermoeid. Vier jaar eerder had ze een passagère neuropathie van de nervus cutaneus femoris lateralis rechts zonder duidelijke oorzaak. Fundoscopie toonde papiloedeem beiderzijds (zie *Figuur 1*) en de optische coheren-

¹arts-assistent in opleiding tot internist, afdeling Inwendige Geneeskunde, Reinier de Graaf Gasthuis, ²arts-assistent in opleiding tot internist, afdeling Inwendige Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen, ³oogarts, afdeling Oogheelkunde, Reinier de Graaf Gasthuis, ⁴internist/hemato-oncoloog, afdeling Inwendige Geneeskunde, Reinier de Graaf Gasthuis. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. R.E. Brouwer, internist/hemato-oncoloog, afdeling Inwendige Geneeskunde, Reinier de Graaf Gasthuis, Postbus 5011, 2600 GA Delft, tel.: 015 260 30 60, e-mailadres: rolf.brouwer@rdgg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: papiloedeem, POEMS-syndroom, polyneuropathie, VEGF

Keywords: papilledema, POEMS syndrome, polyneuropathy, VEGF



Figuur 1. Fundoscopie toont papiloedeem. Papiloedeem in beide ogen is herkenbaar aan de onscherp begrensde prominente papil en tortuositas van de retinale bloedvaten. **A.** Oog rechts. **B.** Oog links.

tietomografie een cystoïd maculaoedeem in het linkeroog. Ze werd behandeld met intravitreale corticosteroïden en bevacizumabinjecties met enige verbetering van de visus.¹ Direct na presentatie werd ze onder verdenking van idiopathische intracranieële hypertensie doorverwezen naar de neuroloog. Daar meldde ze sinds kort tintelingen te hebben in haar linkerpink, veroorzaakt door een polyneuropathie van de nervus medianus links, zoals bleek bij elektromyografie. In de liquor had ze een verhoogd totaaleiwitgehalte (1,08 g/l, referentiewaarden 0,27-0,60) met een verhoogde albuminefractie, maar verder geen afwijkingen. Het serumeiwitspectrum toonde een geringe hoeveelheid paraproteïne IgA-lambda van 1,5 g/l. Onder de verdenking van het POEMS-syndroom werd de patiënte vervolgens verwezen naar de hematoloog. Daar vertelde ze buikkrampen te hebben na het eten van melkproducten, met twee- tot driemaal per dag dunne ontlasting. Ze was in de afgelopen weken 7 kg afgevallen. Bij lichamelijk onderzoek had ze een bloeddruk van 90/46 mmHg, hepatosplenomegalie en lymfadenopathie. Laboratoriumonderzoek toonde nu een IgA-lambda van 1,4 g/l en een sterk verhoogde 'vascular endothelial growth factor' (VEGF)-waarde in het serum van 6,1 ng/ml (referentiewaarden 0,028-0,966 ng/ml). Het bloedbeeld was normaal, evenals de nierfunctie en het calcium. Een suikerabsorptietest wees op een lactasedeficiëntie. Een ACTH-stimulatietest liet enige, maar geen adequate, stijging zien van het serumcortisol (0,27 umol/l voor en 0,43 umol/l 30 minuten na 250 ug ACTH). Er was geen glucose-intolerantie en TSH, fT4, LH/FSH en IGF1 waren normaal. Een CT-thorax/abdomen toonde hepatosplenomegalie, ascites, een spoor pericardvocht en enkele vergrote lymfomen

in de rechterkssel zonder skeletlaesies. Op echo cor werd een beperkte hoeveelheid pericardvocht gezien zonder instroombelemmering. Immunofenotypering van het beenmerg liet geen afwijkende celpopulaties zien en een normale polyklonale B-celpopulatie. Beenmergmorfologie toonde een geringe linksverschuiving van de myelopoëse en normale plasmacellen. Het botbiopt was niet afwijkend en de congoroodkleuring liet geen amyloïddeposities zien. Een lymfeklierexcisiebiopt uit de rechterkssel toonde geen aanwijzingen voor amyloïdose, ziekte van Castleman of een maligne lymfoom. Tot slot lieten ook huid-, ileum- en duodenumbiopten geen amyloïddeposities zien.

De patiënte werd verdacht van het POEMS-syndroom met een M-proteïne van het type IgA, hepatosplenomegalie, ascites, een milde polyneuropathie, pericardvocht en stuwingspapillen. Tevens was er sprake van diarree, mogelijk op basis van een lactasedeficiëntie, en enige verdenking op primaire bijnierschorsinsufficiëntie. Hoewel de ACTH-stimulatietest niet conclusief was, werd gestart met corticosteroïdsuppletie. Vanwege haar klachten en de sterk verhoogde VEGF-waarde werd in overleg met een universitair medisch centrum besloten tot een autologe stamceltransplantatie na hoge dosis melfalan (voorafgegaan door stamcelmobilisatie door middel van cyclofosfamide 4 g/m², waarmee ook enige antiplasmacelbehandeling werd gegeven). Een halfjaar na de behandeling heeft de patiënte geen stuwingspapillen meer en is haar diarree verdwenen. Er is nog wel sprake van een polyneuropathie in de linkerhand en -voet en in mindere mate in de rechtervoet. Haar M-proteïne is niet meer aantoonbaar en de VEGF-waarde is afgenomen tot 0,92 ng/ml. Een beenmergpunctie werd

Tabel 1. Diagnostische criteria POEMS-syndroom en voorkomen symptomen.³

| Diagnostische criteria/andere symptomen | Voorkomen (%) |
|---|--------------------|
| Vereiste criteria: | |
| Polyneuropathie | 100 |
| Monoklonale plasmacelpopulatie | 100 |
| Overige 'major' criteria (1 vereist): | |
| Ziekte van Castleman | 11-25 |
| Verhoogd VEGF* | Niet gerapporteerd |
| Sclerotische bothaarden | 27-97 |
| 'Minor' criteria (1 vereist): | |
| Organomegalie (splenomegalie, hepatomegalie, lymfadenopathie) | 45-85 |
| Verhoogd extravasculair volume (oedeem, pleuravocht, ascites) | 29-87 |
| Endocrinopathie (bijnieren, schildklier, hypofyse, bijschildklier, alveesklier, gonaden)** | 67-84 |
| Huidafwijkingen (hyperpigmentatie, hypertrichose, glomeruloïde hemangiomen, plethora, acrocyanose, witte nagels) | 68-89 |
| Papiloedeem | 29-64 |
| Polycythemie, trombocytose | 54-88 |
| Sclerotische bothaarden | 27-97 |
| Overige symptomen (niet vereist): | |
| Trommelstokvingers, gewichtsverlies, hyperhydrosis, pulmonale hypertensie, restrictief longlijden, stollingsstoornissen, diarree, verlaagd vitamine B12 | |
| *Plasma-VEGF >200 pg/ml is 95% specifiek en 68% sensitief voor POEMS-syndroom. **Vanwege de hoge prevalentie van diabetes mellitus en schildklierafwijkingen is enkel de aanwezigheid van één van deze diagnoses niet voldoende om aan dit criterium te voldoen. | |
| Tabel geadapteerd van Dispenzieri A. <i>How I treat POEMS syndrome. Blood 2012;119:5650-8.</i> ³ | |

niet meer verricht, omdat de initiële beenmergpunctie negatief was. De patiënte voelt zich goed.

Bespreking

Epidemiologie en klinische presentatie van het POEMS-syndroom

De exacte prevalentie van het POEMS-syndroom is niet bekend. De mediane leeftijd van presentatie ligt rond 50 jaar en ongeveer tweederde van de patiënten is man.² De symptomen van het POEMS-syndroom zijn divers: naast de in het acroniem genoemde polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, een monoklonale plasmacelpopulatie (in meer dan 95% van de gevallen lambda lichte keten) en huidveranderingen

komen bijvoorbeeld ook osteosclerotische bothaarden, pulmonale hypertensie (bij ongeveer 36% van de patiënten), papiloedeem, gewichtsverlies (bij ongeveer 37% van de patiënten), en oedeem, ascites of pleuravocht voor.³ Opvallend is dat onze patiënte zich presenteerde zonder osteosclerotische afwijkingen, een frequent voorkomend symptoom van het POEMS-syndroom. Haar diarree en anorexie, aanvankelijk geduid bij een lactasedeficiëntie, persisteerden ondanks een lactosevrij dieet, maar verdwenen na autologe stamceltransplantatie. Diarree en malabsorptie zijn beschreven bij het POEMS-syndroom (de etiologie is onduidelijk) en zouden dus ook bij onze patiënte onderdeel kunnen zijn geweest van het POEMS-syndroom.⁴

Diagnostische criteria

Om het POEMS-syndroom vast te stellen moet worden voldaan aan de diagnostische criteria van de Mayo Clinic (zie Tabel 1).² Naast de vereiste polyneuropathie en een monoklonale plasmacelpopulatie moet nog minimaal 1 ander 'major' en 1 'minor' criterium aanwezig zijn. Een van de 'major' criteria is de ziekte van Castleman (angiofolliculaire lymfeklierhyperplasie), een zeldzame lymfoproliferatieve aandoening die aanwezig is bij 11 tot 30% van de patiënten met het POEMS-syndroom, maar die ook geïsoleerd kan voorkomen.⁵ Differentiaaldiagnostisch moet worden gedacht aan andere plasmacelaandoeningen die gepaard kunnen gaan met polyneuropathie, zoals MGUS, multipel myeloom, Waldenström macroglobulinemie en een lichte keten-amyloïdose. Bij patiënten die zich presenteren met polyneuropathie en die weinig of geen aanwijzingen voor een systeemziekte hebben, moet onderscheid worden gemaakt tussen het POEMS-syndroom en chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) of andere perifere neuropathieën.^{5,6} Het onderscheiden van het POEMS-syndroom van bijvoorbeeld een MGUS of een multipel myeloom is van belang, omdat de prognose van de aandoeningen, de behandeling en de aan behandeling gerelateerde toxiciteit verschillen.

Pathogenese

De exacte pathogenese van het POEMS-syndroom is onbekend, maar overproductie van pro-angiogene en pro-inflammatoire cytokines (zoals VEGF, TNF- α , IL-1 β en IL-6) lijkt een rol te spelen.⁵ VEGF wordt tot expressie gebracht door osteoblasten, macrofagen, plasmacellen, megakaryocyten en trombocyten.⁶ Plasmacellen zouden de bron kunnen zijn van de verhoogde VEGF-waarden bij POEMS-syndroom, maar direct bewijs hiervoor ontbreekt.^{5,7} VEGF induceert angiogenese en microvasculaire hyperpermeabiliteit waardoor er oedemen, pulmonale hypertensie, papiloedeem en hemangiomen kunnen ontstaan.⁵ De relatie tussen de aanwezigheid van monoklonale plasmacellen, polyneuropathie en een verhoogd VEGF is onduidelijk. In overzichtsartikelen door Li et al. en Dispenzieri wordt beschreven dat er een correlatie lijkt te zijn tussen de VEGF-spiegel en ziekteactiviteit.^{5,6} Bij bijna alle patiënten met het POEMS-syndroom is VEGF 5 tot 30 maal verhoogd, en na succesvolle behandeling normaliseert de waarde. Een verhoogde VEGF-spiegel is derhalve een belangrijke aanwijzing voor de diagnose en een goede parameter om het effect van de behandeling te monitoren. Bij

andere multisysteemziekten of hematologische ziekten, zoals multipel myeloom, amyloïdose, MGUS en CIDP, is het VEGF-gehalte niet verhoogd.⁸ Therapie gericht op het verlagen van VEGF is wisselend effectief en daarom lijkt het cytokine eerder een epifenomeen dan de oorzaak van de ziekte te zijn.^{5,6}

Beloop en behandeling

Het POEMS-syndroom is een chronische en progressieve aandoening, die onbehandeld leidt tot progressieve perifere neuropathie. De belangrijkste doodsoorzaken van POEMS-syndroom zijn cardiorespiratoir falen, nierinsufficiëntie, infecties of een cerebrovasculair accident.^{2,5} In een retrospectieve 'case serie' van 99 patiënten (zowel behandeld als onbehandeld) van de Mayo Clinic was de mediane overleving 165 maanden.² Overleving correleert niet met het aantal symptomen bij presentatie of de VEGF-waarde, maar een slechtere overleving wordt gezien bij patiënten met nierfunctiestoornissen, geen behandeling, trommelstokvingers, extravasaal vocht, respiratoire klachten en pulmonale hypertensie.^{2,9-11}

Vroege herkenning en behandeling van het POEMS-syndroom zorgen voor een afname van mortaliteit en morbiditeit.¹² Behandeling bestaat uit ondersteunende therapie en therapie gericht op de onderliggende plasmaceldyscrasie.⁵ Het type behandeling is gebaseerd op de aan- of afwezigheid van beenmergbetrokkenheid, zoals vastgesteld door middel van crista biopsie of -aspiraats, en de uitgebreidheid van skeletlaesies. Bij patiënten zonder gedissemineerde beenmergbetrokkenheid en 3 of minder skeletlaesies wordt lokale radiotherapie aanbevolen. Dit resulteert in verbetering van symptomen en kan ook curatief zijn. Na radiotherapie was de vierjaarsoverleving 97% en de vierjaars- gebeurtenisvrije overleving 52% (retrospectief, 38 patiënten).¹³ Patiënten met meer uitgebreide skeletlaesies en/of beenmergbetrokkenheid worden behandeld met chemotherapie met of zonder autologe stamceltransplantatie. De vijfjaarsoverleving na hoge dosis melfalan en autologe stamceltransplantatie was 94%, met een progressievrije overleving van 75% na 5 jaar (retrospectief, 59 patiënten).¹⁴ Inductietherapie (in de vorm van cyclofosfamide met prednison of lenalidomide met dexamethason) wordt in het algemeen niet gegeven, omdat de plasmacelload relatief laag is, maar kan worden overwogen om een aanvankelijk niet-fitte patiënt alsnog in aanmerking te laten komen voor autologe stamceltransplantatie.^{3,5} Wanneer een patiënt niet in aanmerking komt voor autologe stamceltransplantatie kan een lage dosis melfalan met dexametha-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij de combinatie van een polyneuropathie met een M-proteïne moet worden gedacht aan het POEMS-syndroom.
2. Bij vroege presentatie kan het stellen van de diagnose POEMS-syndroom moeilijk zijn.
3. Hoewel het acroniem POEMS anders doet vermoeden, zijn de endocrinopathie, organomegalie en huidafwijkingen niet altijd aanwezig.
4. VEGF is vaak verhoogd bij het POEMS-syndroom en kan worden gebruikt ter monitoring van het effect van therapie.

son of lenalidomide met dexamethason worden gegeven. Complete en partiële respons werden gezien bij respectievelijk 39 en 42% (prospectief, mediane follow-up van 21 maanden, 31 patiënten).¹⁵ Resultaten van behandeling met de VEGF-remmer bevacizumab zijn niet consistent. Bevacizumab wordt daarom niet aanbevolen in de therapie van het POEMS-syndroom.⁵ Er is geen behandeling voor papiloedeem bij het POEMS-syndroom beschreven. Lokale therapie met corticosteroiden en bevacizumab gaf bij onze patiënte enige verbetering. Er zijn geen uniforme responscriteria gedefinieerd voor het POEMS-syndroom, maar een combinatie wordt voorgesteld van hematologische respons (daling van vrije lichte ketens of van M-proteïne), daling van VEGF-waarde en verbetering van orgaanfunctie en neuropathie, te bepalen elke 3 maanden.^{5,6}

Conclusie

Het POEMS-syndroom is een multisysteemziekte die door verscheidenheid aan symptomen moeilijk te herkennen kan zijn. Veel patiënten presenteren zich in een vroeg stadium van de ziekte, waarbij nog niet alle karakteristieke kenmerken zich hebben ontwikkeld, en niet alle patiënten ontwikkelen het hele spectrum aan symptomen. De door ons beschreven patiënte is hiervan een goed voorbeeld. Zij presenteerde zich met papiloedeem en ontwikkelde later polyneuropathie, terwijl skeletlaesies ontbraken. Onbehandeld leidt het POEMS-syndroom tot hoge mortaliteit en morbiditeit, maar na intensieve behandeling met melphalan en autologe stamceltransplantatie is de prognose gunstig.

Referenties

1. Prost MG, Gilhuis HJ, Brouwer RE, et al. Local treatment with triamcinolone acetonide and bevacizumab for ocular symptoms in a patient with POEMS

syndrome. *Case Rep Ophthalmol* 2014;5:416-22.

2. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003;101:2496-2506.

3. Dispenzieri A. How I treat POEMS syndrome. *Blood* 2012;119:5650-8.

4. 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;97:543-53.

5. Li J, Zhou DB. New advances in the diagnosis and treatment of POEMS syndrome. *Br J Haematol* 2013;161:303-15.

6. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014;89:214-23.

7. Nakajima H, Ishida S, Furutama D, et al. Expression of vascular endothelial growth factor by plasma cells in the sclerotic bone lesion of a patient with POEMS syndrome. *J Neurol* 2007;254:531-3.

8. D'Souza A, Hayman SR, Buadi F, et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood* 2011;118:4663-5.

9. Allam JS, Kennedy CC, Aksamit TR, et al. Pulmonary manifestations in patients with POEMS syndrome: a retrospective review of 137 patients. *Chest* 2008;133:969-74.

10. Li J, Zhou DB, Huang Z, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with POEMS syndrome in China. *Ann Hematol* 2011;90:819-26.

11. Li J, Tian Z, Zheng HY, et al. Pulmonary hypertension in POEMS syndrome. *Haematologica* 2013;98:393-8.

12. Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, et al. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD006828.

13. Humeniuk MS, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Outcomes of patients with POEMS syndrome treated initially with radiation. *Blood* 2013;122:68-73.

14. D'Souza A, Lacy M, Gertz M, et al. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. *Blood* 2012;120:56-62.

15. Li J, Zhang W, Jiao L, et al. Combination of melphalan and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Blood* 2011;117:6445-9.

Ontvangen 26 oktober 2015, geaccepteerd 10 december 2015.