

POEMS syndrome

JP Fermanand

Service d'Immuno-Hématologie

Hôpital Saint Louis, Paris

POEMS syndrome

Polyneuropathie

Organomégalie

Endocrinopathie

Immunoglobuline Monoclonale

Symptômes cutanés

POEMS syndrome: épidémiologie

3 séries principales:

- Japon n=102 (Nakanishi, Neurology, 1984)
- France n=25 (Soubrier, Am.J. Med. 1994)
- US n=99 (Dispenzieri, Blood, 2003)

Rare (Asie > Europe ou USA)

Homme > Femme (# 2/1)

Age moyen # 50 ans

POEMS syndrome: définition

Mayo Clinic, entre 1973 et 1989

2714 malades avec prolifération plasmocytaire
+ polyneuropathie, n= 38 (1,4%)



Evolution identique →

POEMS # prolifération plasmocytaire + neuropathie

POEMS syndrome

- Prolifération plasmocytaire
- Polyneuropathie
- Autres manifestations

Organomégalie

endocrinopathie

atteintes cutanées

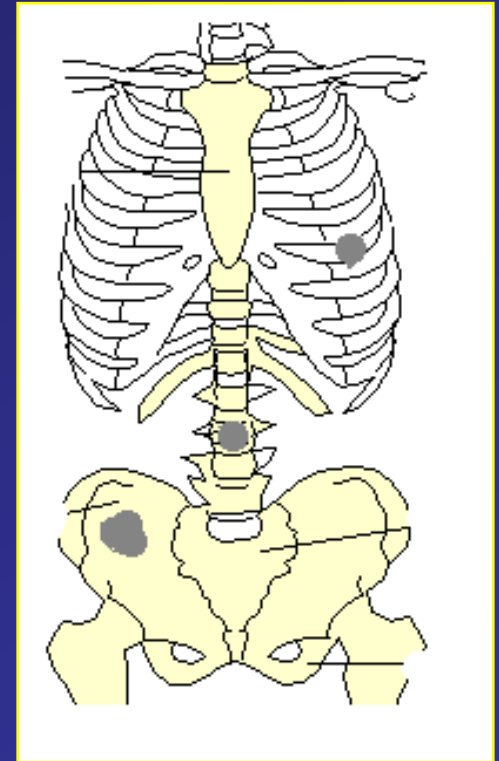
œdèmes

signes généraux

polyglobulie, thrombocytémie

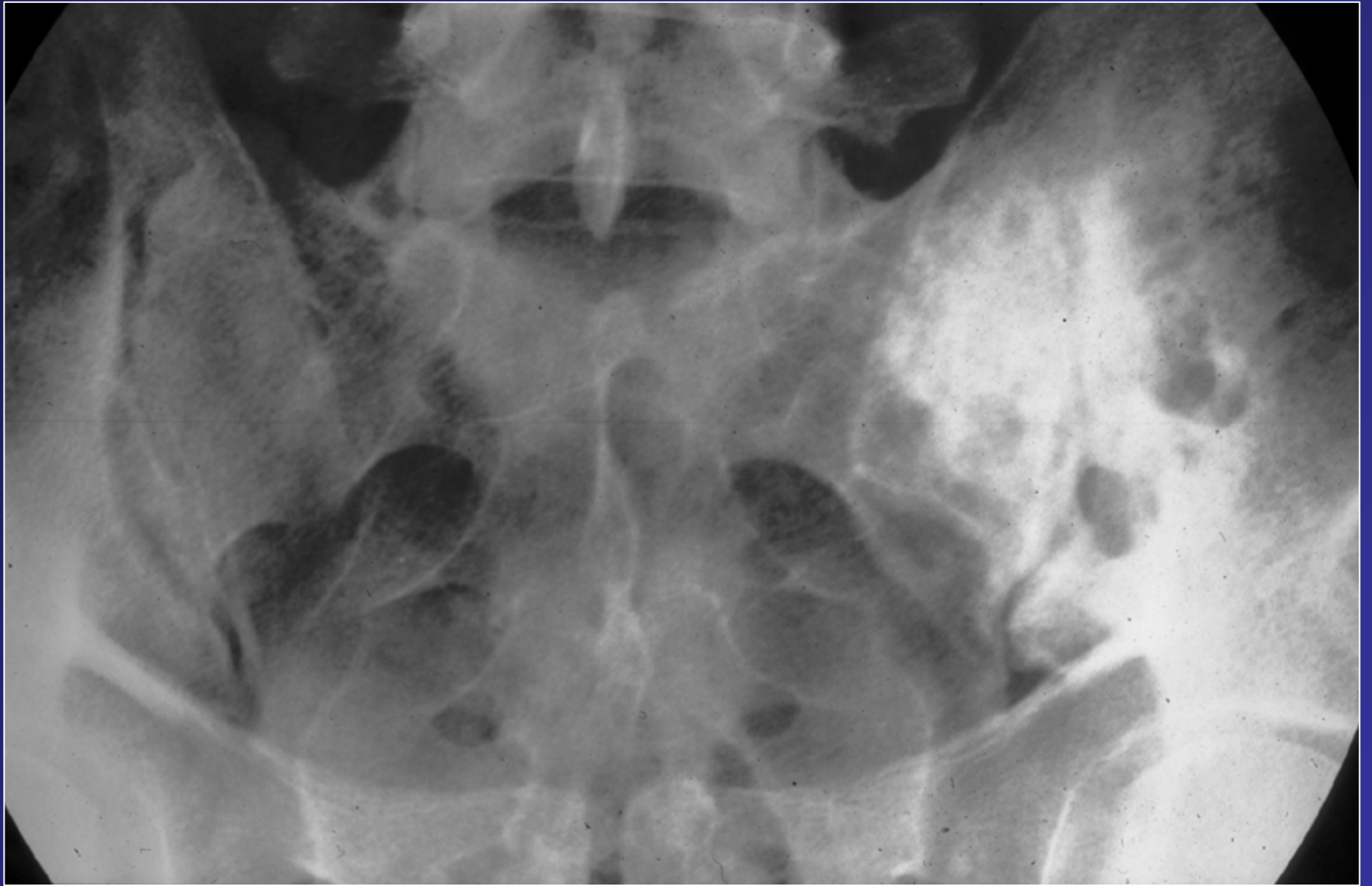
POEMS : prolifération plasmocytaire

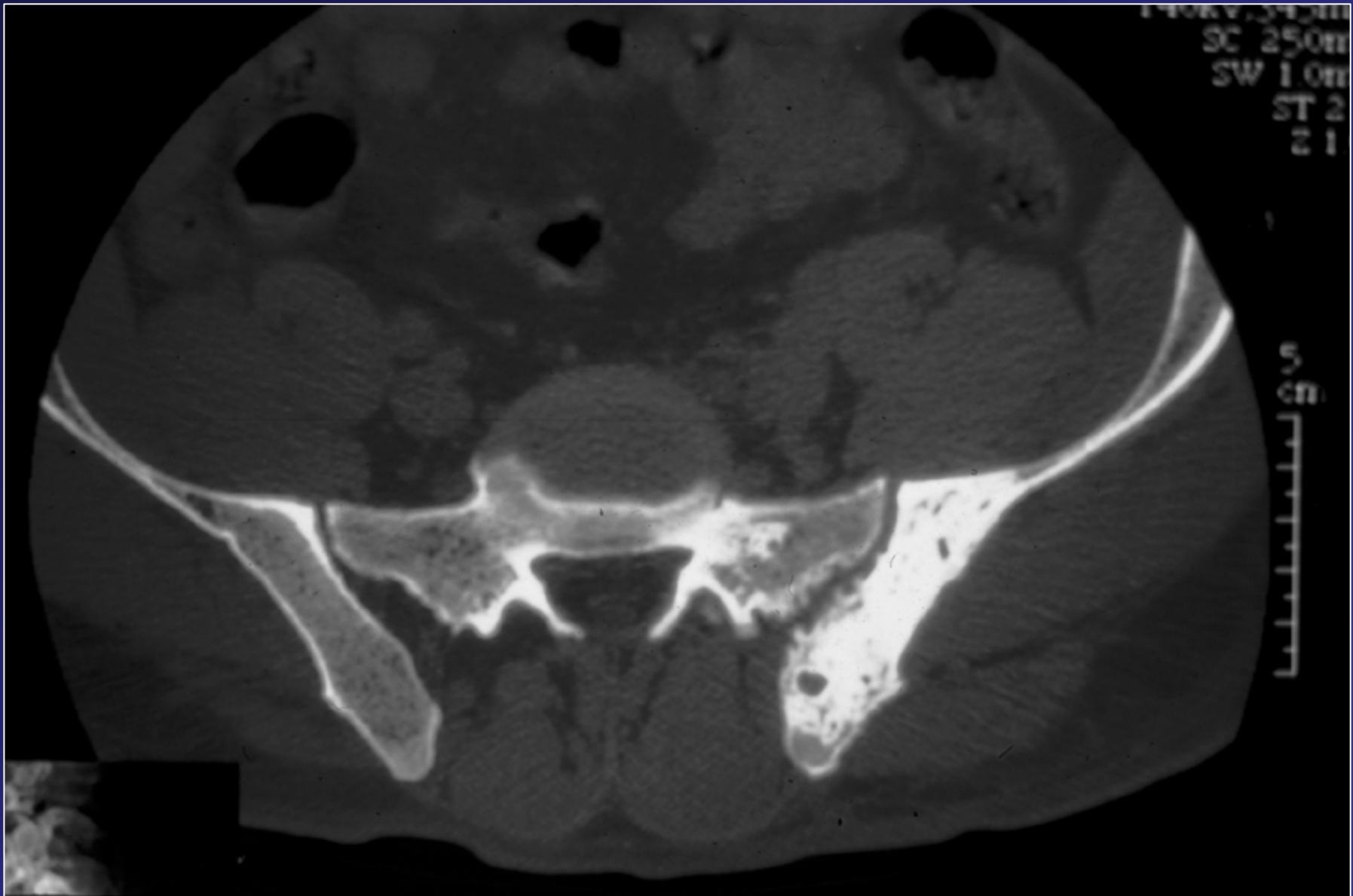
- En général peu agressive : ni douleurs
ni hypercalcémie
évolution lente
- lésions osseuses dans 54 à 97% des cas
condensantes dans 40 à 98% des cas
uniques (50%) ou multiples
bassin +++ , rachis ou côtes
- parfois infiltration médullaire
plasmocytaire ou lympho-plasmocytaire



= plasmocytome(s) solitaire(s) condensant ou mixte ou myélome

Plus rarement myélome sans lésion osseuse ou MGUS





POEMS : prolifération plasmocytaire



Lésions multiples

POEMS : prolifération plasmocytaire



POEMS : prolifération plasmocytaire



Lésion unique, lytique et condensante

POEMS : prolifération plasmocytaire



Vertèbre ivoire

POEMS : prolifération plasmocytaire



Hypo-signal T1



Hypo-signal T2

POEMS : prolifération plasmocytaire



Rx Rachis



IRM T1

POEMS : prolifération plasmocytaire



Mars 1998



Décembre 1998

POEMS : prolifération plasmocytaire

Immunoglobuline Monoclonale (75 à 100%)

Plus souvent IgA (45%) qu'IgG (35%), parfois BJ seule

Quasi toujours lambda

En général taux faible et pas de diminution du taux des Igg polyclonales

POEMS : polyneuropathie (100%)

Neuropathie sensitivo-motrice à prédominance distale

souvent révélatrice

d'aggravation progressive

parfois sévère, handicapant la marche

hyperprotéïnorachie constante, sans hypercytose

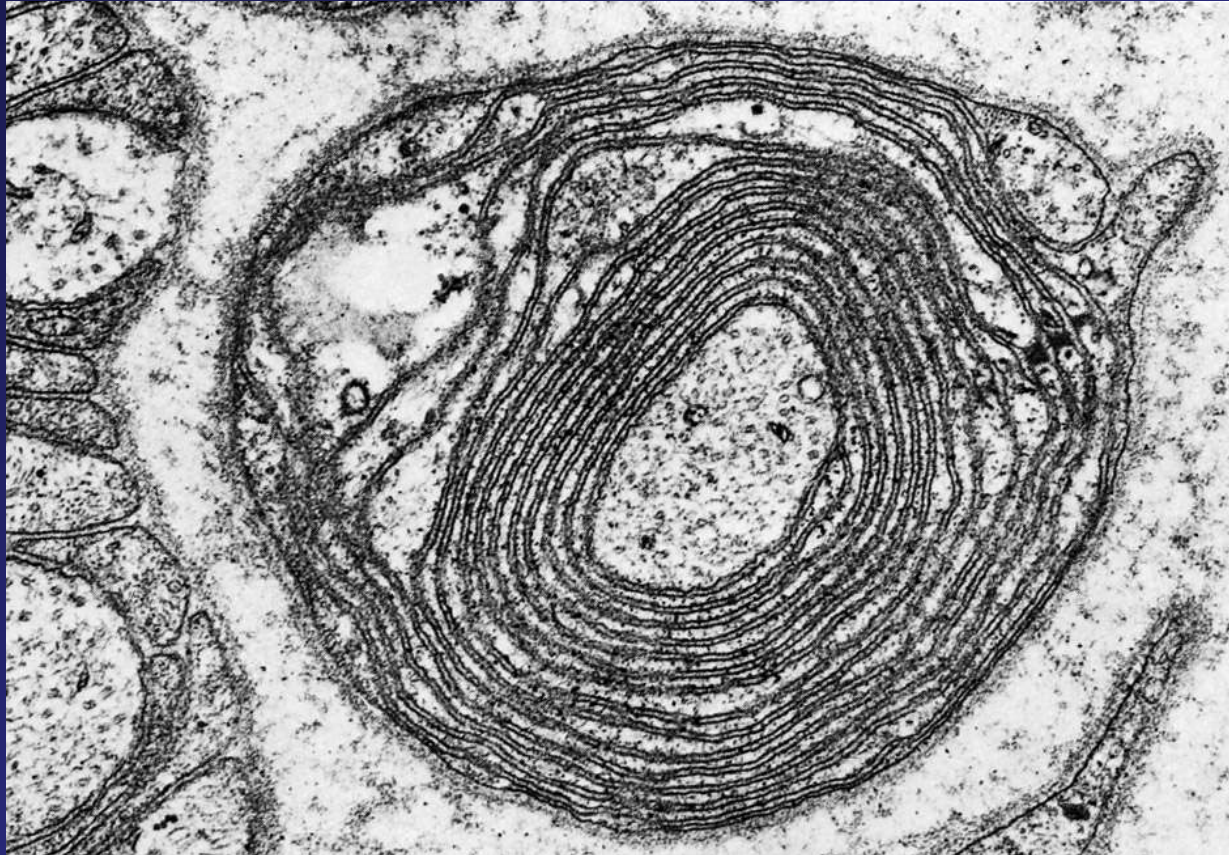
le plus souvent mixte, démyélinisante et axonale

Pas d'atteinte des paires crâniennes

mais œdème papillaire possible (#35%)

IF sur nerf: pas de dépôts d'Ig

POEMS : polyneuropathie



Aspect de décompaction de la myéline (50%)

D 'après : Ultrastructural study of the human diseased peripheral nerve, C Vital et JM Vallat

Neuropathie périphérique et Ig monoclonale

Dans tous les cas

- lésions ischémiques (cryoglobulinémie)
- infiltration cellulaire liée à la maladie
- dépôts d'Ig (amylose, maladie des dépôts)
- neurotoxicité des traitements

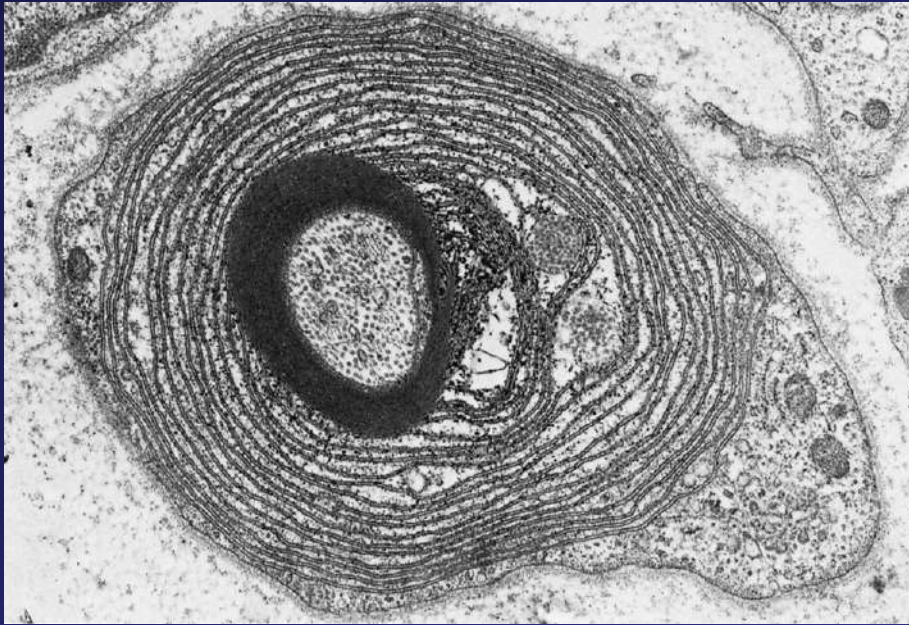
IgG ou IgA monoclonale

- POEMS syndrome

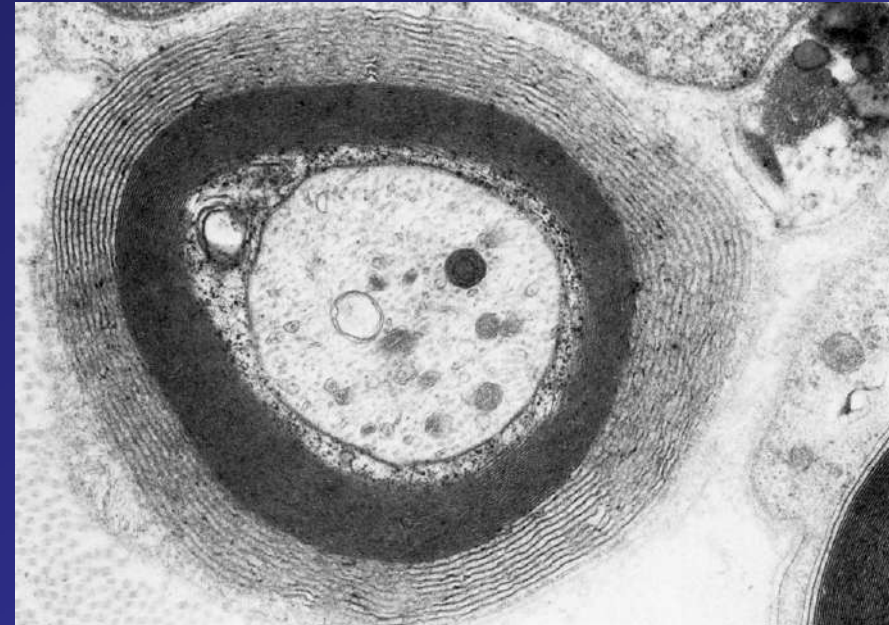
IgM monoclonale

- activité auto-anticorps de l'Ig monoclonale

POEMS : polyneuropathie



POEMS



Neuropathie Anti-MAG

POEMS : organomégalie

Hépatomégalie (24-78%)

le plus souvent isolée (BH normal), parfois cholestase
Histologie peu spécifique

Adénopathies (26-61%), splénomégalie (22-52%)

Histologie type Casteman:

(hyperplasie angio-folliculaire avec prolifération plasmocytaire)

POEMS : endocrinopathie

souvent multiple

Hypothyroïdie (14-36%)

Diabète (3-36%)

Hypogonadisme (50-90%)

*impuissance, gynécomastie, aménorrhée, galactorrhée
périphérique (hypotestostéronémie, ↑ FSH-LH,
hyperoestrogénie) et/ou central (hyperprolactinémie)*

POEMS : symptômes cutanés (#60%)

Hyperpigmentation (45%)

avec parfois ↗ MSH

Hypertrichose

Manifestations sclérodermiformes

épaississement cutané, sclérodactylie (fibrose dermique)

Angiomes

souvent tubéreux, parfois éruptifs



POEMS : manifestations hématologiques

Hyperplaquettose (60-90%)

Polyglobulie (#15%)

Thromboses artérielles et veineuses

n=18/99, 10 veineuses, 11 artérielles (Mayo Clinic)

POEMS : divers

Symptômes systémiques

(fièvre, sueurs, amaigrissement ..)

Syndrome oedémateux

périphérique, séreux (plèvre, péritoine)

Microangiopathie

Raynaud, néphropathie de type vasculaire

Hypertension artérielle pulmonaire

n=5/99 (Mayo clinic), n=5/20 (Am J Crit Care Med, 1998)

+ hippocratisme digital, mauvais pronostic

Fréquence des différentes manifestations

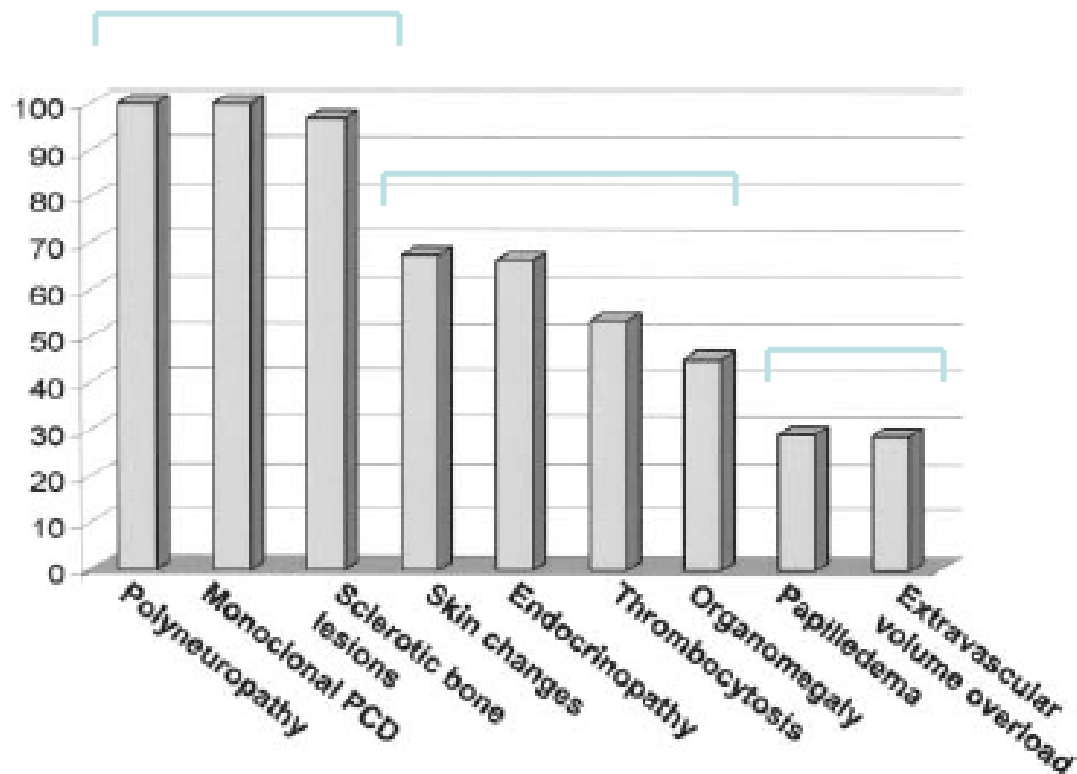


Figure 1. Clinical features present at diagnosis in 99 patients with POEMS seen at the Mayo Clinic from 1975 to 1998.⁸

Abbreviations: PCD, plasma cell dyscrasia.

POEMS : critères diagnostiques

- Critères majeurs | Polyneuropathie
« dyscrasie » plasmocytaire
- Critères mineurs | lésions osseuses condensantes
Castleman
organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie, adénomégalies)
oedèmes, épanchement pleural, ascite
endocrinopathie
atteinte cutanée (mélanodermie, vitiligo, angiomes, ongles blancs)
oedème nasopharyngé
- associations reconnues | acrocyanose digitale, amaigrissement, thrombocytose, polyglobulie, HTAP, pneumopathie restrictive
- associations possibles | thromboses, arthralgies, cardiopathie, fièvre, carence B12, diarrhée

Plus augmentation du taux sérique de VEGF

Au moins 2 critères majeurs et 1 critère mineur

POEMS : Evolution

”Guérison” de la prolifération plasmocytaire =
régression/disparition du POEMS
en particulier de la neuropathie

Rémission incomplète ou rechute =
persistance ou réévolution de la
prolifération plasmocytaire (localisée ou diffuse)

Meilleur pronostic =
POEMS avec plasmocytome (s) solitaire(s)

POEMS : Principe du traitement

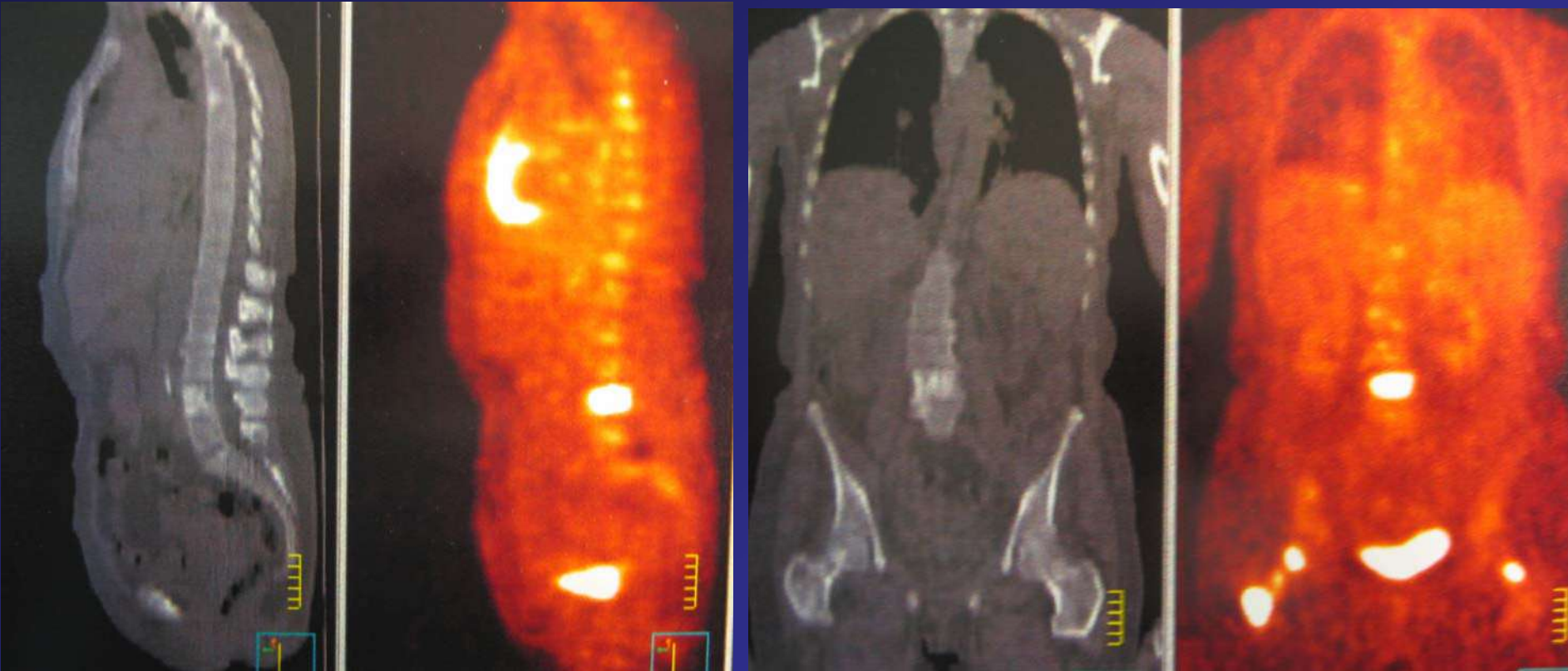
POEMS avec plasmocytome(s) solitaire(s)

“Bilan” d’extension:

Rx, IRM, TDM, scinti os, TEP-TDM

Radiothérapie à doses maximales (40 grays)

TEP-TDM



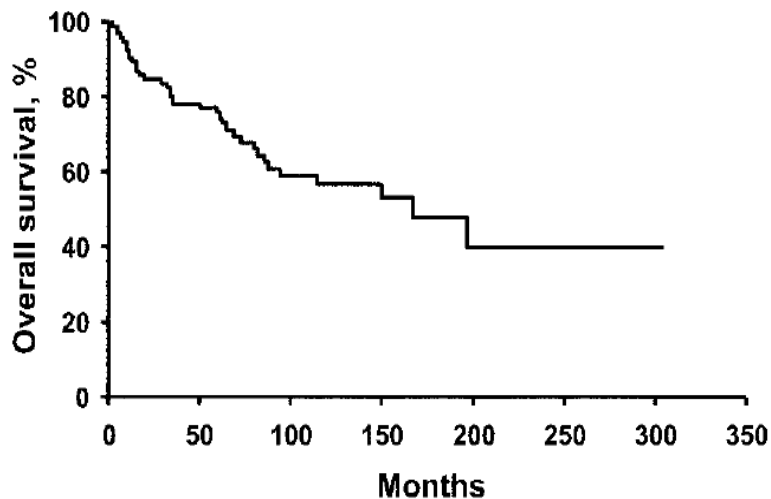
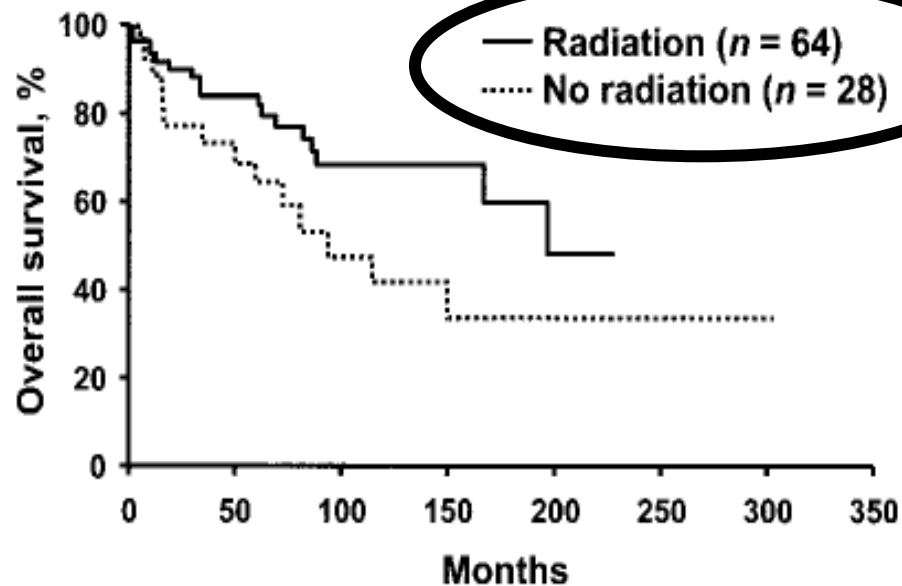


Figure 1. Overall survival for 99 patients with POEMS syndrome evaluated at a single institution.

POEMS: survie
Mayo Clinic, n=99



(Dispensieri et al. Blood, 101, 7, 2003)

POEMS : Principe du traitement

POEMS avec plasmocytomes multiples, myélome,
voire MGUS

Chimiothérapie

traitement intensif et autogreffe

POEMS : traitement

Lésions osseuses non irradiables ou plasmocytose médullaire ou pas de lésion osseuse

Treatment	No. of patients	Response to Treatment, %			
		Improved	Stable	Progression	Unknown
Melphalan and prednisone	48	44	12	12	31
Combination chemotherapy*	15	27	7	33	33
Cyclosporine or azathioprine	4	0	0	100	0
Cyclosporine or azathioprine, plus prednisone	6	50	0	17	33
Prednisone or dexamethasone	41	15	7	20	59
Plasmapheresis	16	0	12	87	0
Plasmapheresis plus prednisone	14	21	0	14	64
Intravenous immunoglobulin	9	0	0	89	11

POEMS: traitement intensif et autogreffe

Expérience Française, n= 19 (dont 5 publiés 2002: Blood, A.Jaccard et al)

POEMS sur les critères de la MAYO clinic

Pas de lésion osseuse irradiable de façon curative

soit lésions osseuses multiples

soit pas de lésion osseuse ± plasmocytose médullaire

12 hommes et 7 femmes

âge moyen : 50 ans (35 à 61)

temps médian

entre 1^{ers} symptômes et diagnostic: 14 mois (5 à 94)

entre diagnostic et traitement intensif : 4 mois (3 à 60)

POEMS: traitement intensif et autogreffe (n=19)

Traitements antérieurs

- irradiation sur une lésion prédominante n=7
- chimiothérapie de myélome n=3
- corticothérapie + ou - prolongée : n=10
- Autres :
 - Imurel n=2
 - Iglv, plasmaphérèse n= 3 + 4
 - methotrexate : n=1
 - Hydrea (thrombocytémie ...) n=1

POEMS: traitement intensif et autogreffe (n=19)

Ig monoclonale :

IgA λ n=13, IgG λ n=4, BJ λ n=1,

IgM λ n=1 (+ IgG k, monotypie λ sur la moelle)

faible taux, pas de baisse des immunoglobulines polyclonales

Lésions osseuses multiples n=14

uniquement condensantes n= 9

condensantes et lytiques n=5

Localisation plasmocytaire médullaire n=5

+ une lésion unique n=2

sans lésion osseuse décelée n=1

POEMS: traitement intensif et autogreffe (n=19)

Neuropathie 19/19, souvent rapidement progressive

- motrice n=16
 - avec handicap à la marche n=6
 - Un malade intubé avant l'autogreffe (paralysie diaphragmatique)
- uniquement sensitive n= 3

POEMS: traitement intensif et autogreffe (n=19)

Organomégalie n=15

dont adénopathies : n= 8 (Castleman n=1/1)

Endocrinopathie n=16

impuissance : 7, ins surrénale : 7, hypothyroïdie : 7

Atteinte cutanée n=16

mélanoïdémie (n=8), angiomes, télangiectasies (n=3), acrocyanose (n=6),
hypertrichose (n=3), ongles blancs, hippocratisme (n=3)

Oedèmes n=9, épanchements des séreuses n=5,

Polyglobulie n=6, hyperplaquettose n=7, Thrombose n=7 (veineuse 2)

Divers: HTAP n=1, pneumopathie restrictive n=1, sd néphrotique n=1

POEMS: traitement intensif et autogreffe (n=19)

Cytaphérèses après endoxan ou G-CSF seul

Melphalan 140 mg/m² à 200 mg/m² n=17

double autogreffe avec TBI n=2

Aplasies courtes n=18/19 (29 jours, n=1)

un peu “houleuse” pour le patient intubé,
aucun décès iatrogène

POEMS: traitement intensif et autogreffe (n=19)

réponse immunochimique post autogreffe

- complète n=10
- Bonne/très bonne (persistance de l'Ig monoclonale en IF) n=9

Evaluation difficile

- pic souvent non quantifiable
- hypergamma polyclonale
- pas d'excès de chaînes légères

POEMS: traitement intensif et autogreffe (n=19)

réponse clinique post autogreffe

- neuropathie : amélioration ou stabilisation chez tous les patients
 - disparition rapide douleurs
 - récupération motrice lente, quelquefois spectaculaire
 - persistance atteinte sensitive séquellaire
- peau : disparition en quelques mois de la mélanodermie,
+ ou - des autres signes
- disparition des oedèmes et des épanchements
des organomégalies
- endocrinopathie : réponses variables

POEMS: traitement intensif et autogreffe (n=19)

Médiane de suivi :18 mois (5-103), en moyenne 33 mois

Rechute avérée, n=1

- 14 mois réapparition IgA
- 22 mois neuropathie + lésions osseuses
- 32 mois oedèmes, hépatomegalie, hypothyroïdie
- 47 mois décès

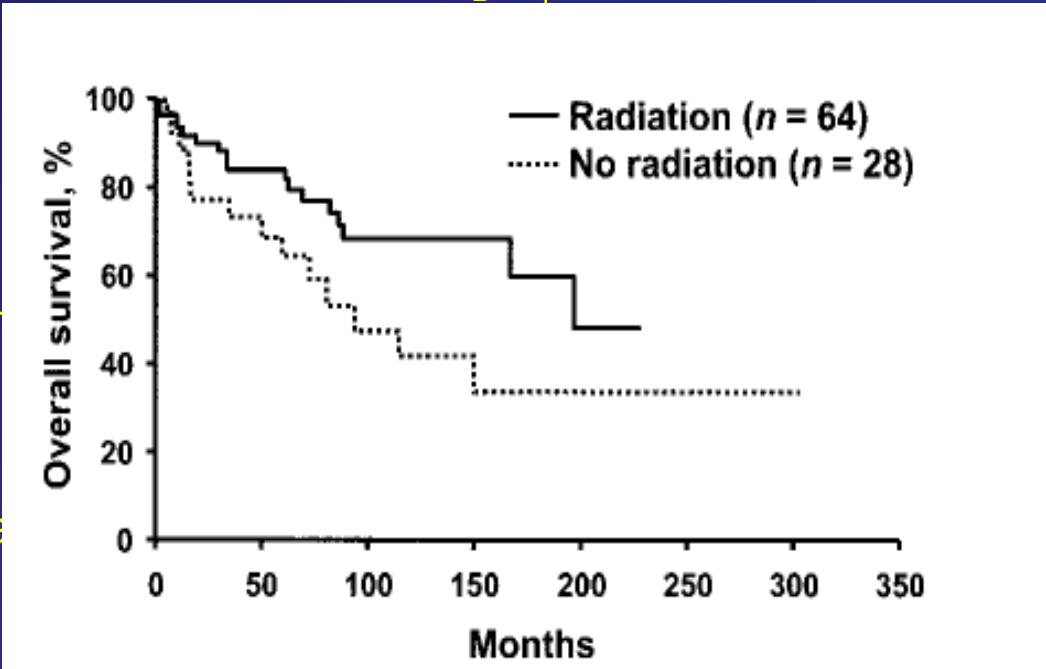
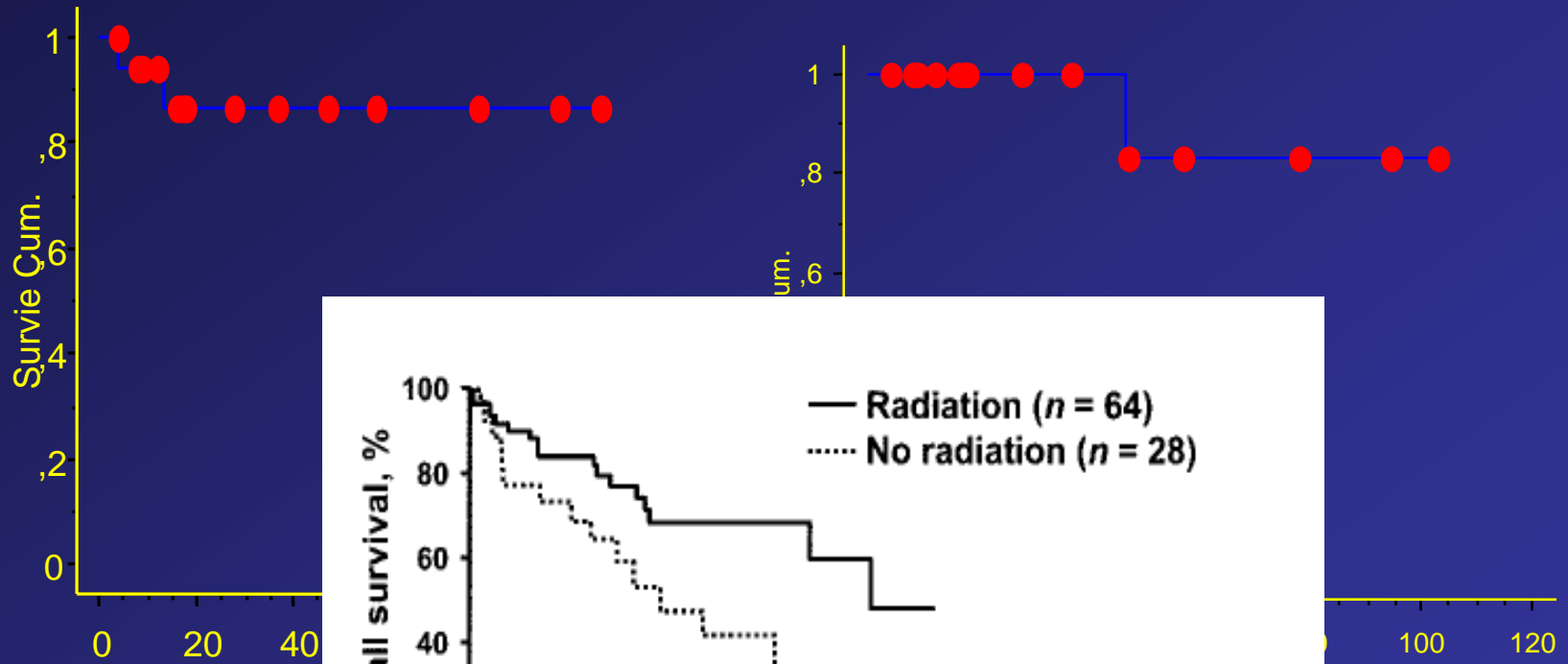
Rechute probable précoce, n=1

- réaggravation atteinte neurologique après une amélioration initiale

Rechute possible, n=1

2 lésions + au PET-scan chez 1 patient en rémission clinique ?

POEMS: traitement intensif et autogreffe (n=19)



Survie sa

POEMS: traitement intensif et autogreffe

Données de la littérature n=48

- 5 publications “ponctuelles” (n= 4 +2 +2 +1x5)
- Mayo clinic : n=16 (Blood Nov 2004)
- Décès n=3
 - * liés au traitement n=2
 - * après rechute n=1
- 100% des patients évaluables répondeurs
- rechutes n=2 (3 et 14 mois)

POEMS : traitement

Plasmocytome(s) solitaire(s)

Radiothérapie à doses efficace

Lésions osseuses multiples

Plasmocytose médullaire

Irradiation d'une lésion unique non efficace

Traitement intensif et autogreffe

POEMS : physiopathologie

Aucune activité auto-anticorps retrouvée
pas de dépôts d'Ig

???

POEMS : physiopathologie

Hyperproduction de cytokines:

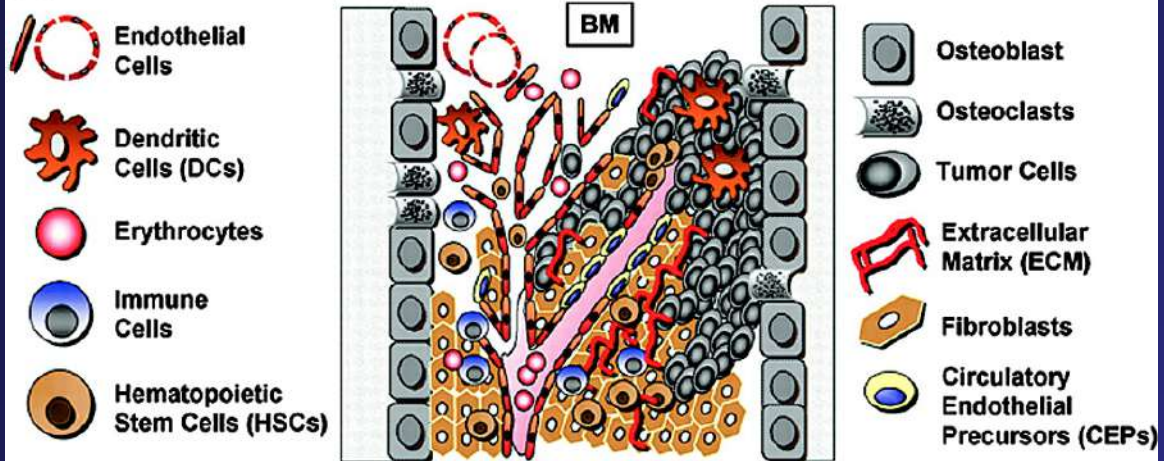
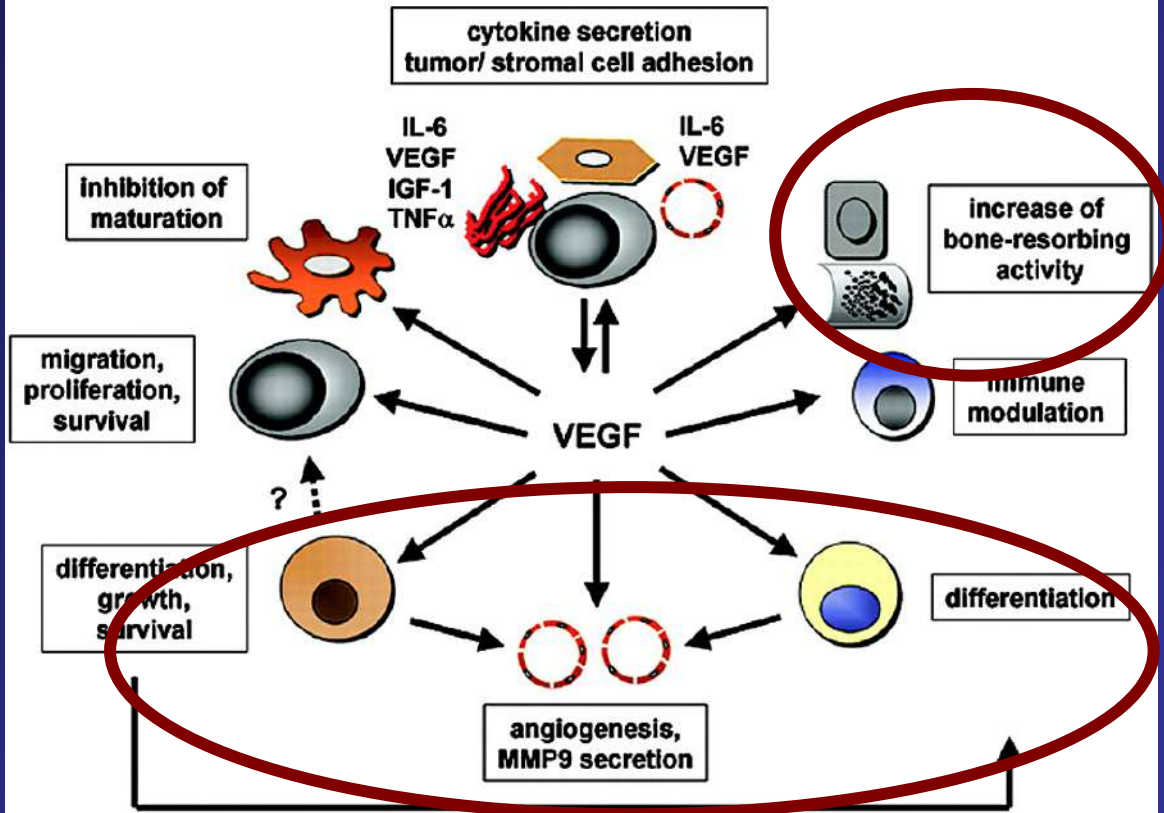
- IL1b, IL6, TNFa
- **VEGF** : (Vascular Endothelial Growth Factor)
cytokine puissante et multifonctionnelle

division,
migration | cellules endothéliales

Angiogénèse: production protéases

perméabilité vasculaire ++++ (fenestration)

autres actions : réplication ostéoblastes

A**B**

(Podar, K. et al. Blood 2005)

POEMS : physiopathologie

- Dosage VEGF :

Taux sérique extrêmement élevé dans la grande majorité des POEMS

n=20/22 dans les 1ers cas rapportés

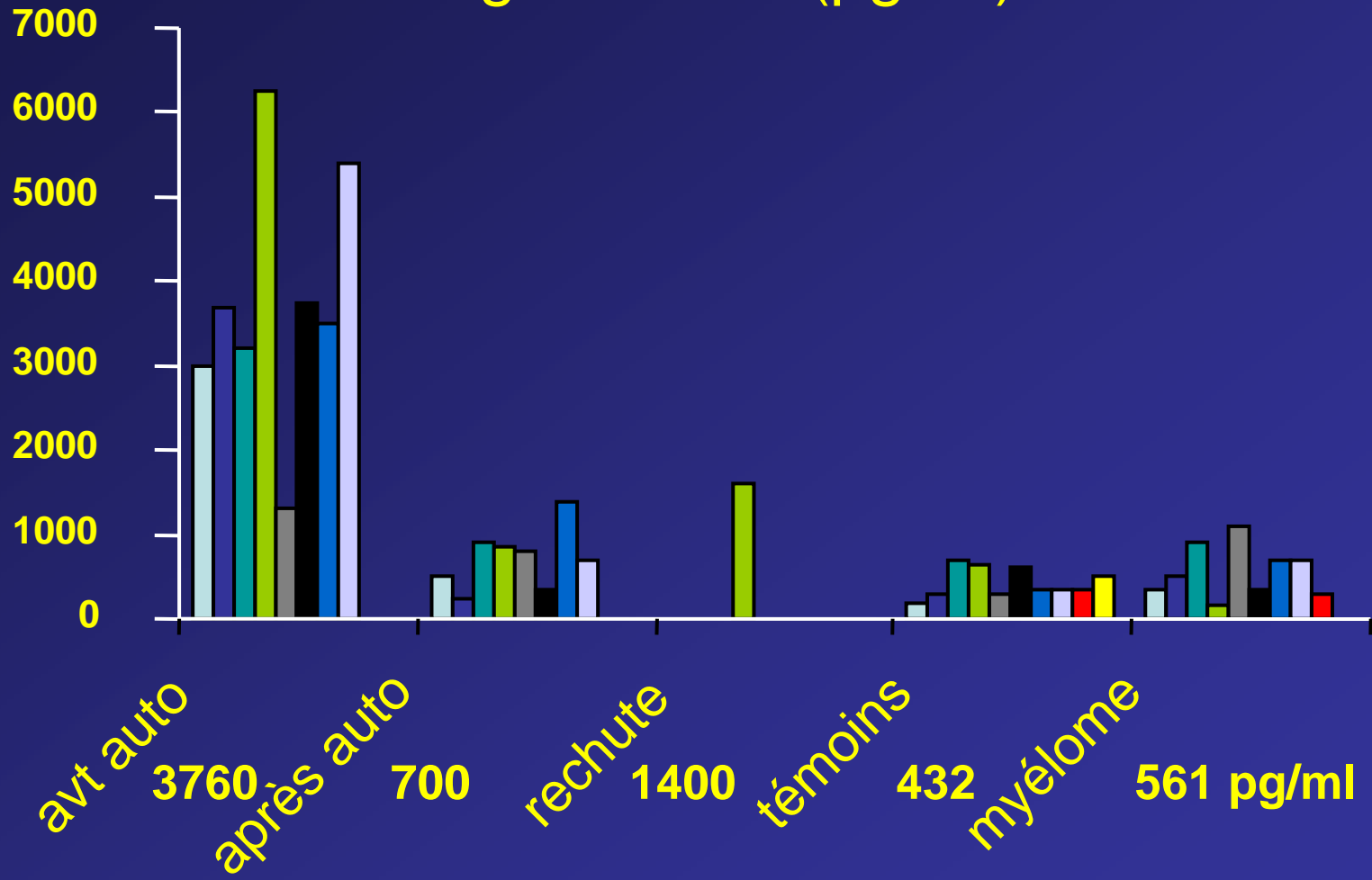
(Watanabe, Lancet mars 96

Soubrier, Arthritis Rheum avril 97)

- Taux sériques >>> taux plasmatiques :

VEGF intra-plaquettaire

Dosages VEGF (pg/ml)



(A.Jaccard, Limoges, 2008)

POEMS : physiopathologie

Hyper sécrétion VEGF

- Angiogénèse : angiomes
- Vasoperméabilisation : neuropathie
anasarque et œdèmes
œdèmes, FO
hyper-protéïnorachie
- Activation ostéoblastique : ostéocondensation
- Action sur l'endothélium: endartérite, HTAP

POEMS : physiopathologie

- Pourquoi toujours isotype lambda ?

Pas d'activité auto-anticorps identifié mais utilisation préférentielle de gènes V de la sous famille V λ 1 essentiellement IGLV1-44*01 et IGLV1-40*01 avec profil de mutation type sélection par antigène

(Abe et al, Blood, 2008, n=11; Soubrier et al, Haematologica, 2004, n=2)

- 2 situations où expansion polyclonale monotypique lambda:
 - Au niveau de certaines hyperplasie de la zone marginale des amygdales ou de l'appendice de l'enfant: population lymphoïde particulière ?
(Attygale et al, Blood 2004)
 - Maladie de Castleman HHV-8 +
(Dupin et al, Blood 2000)

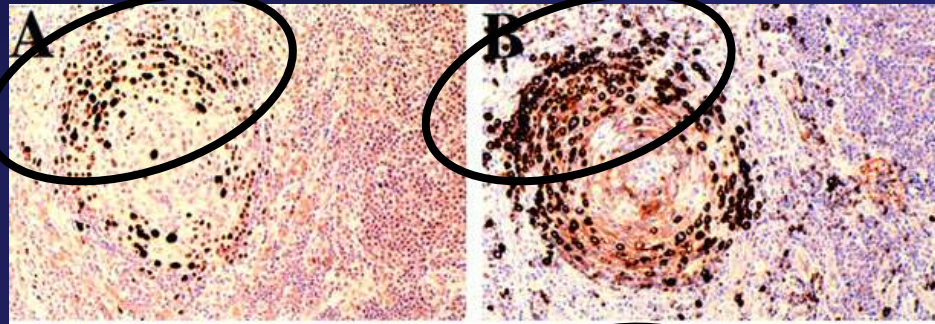
POEMS : physiopathologie

Rôle du virus HHV8 ?

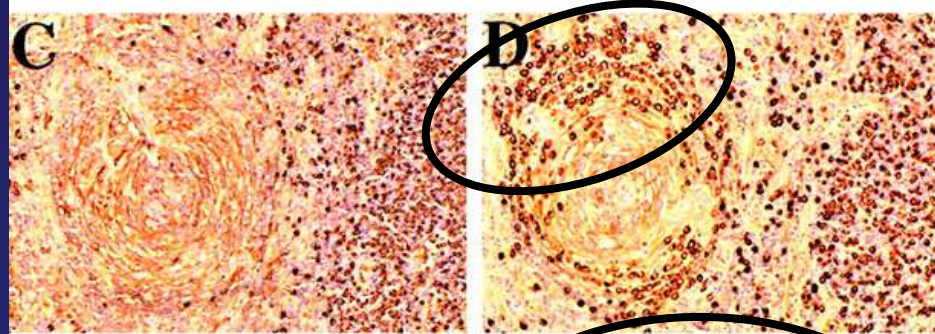
- Présent dans 100% des maladies de Castleman HIV et 40% des non HIV
- possédant plusieurs homologues de gènes humains dont certains « angiogènes » par production de VEGF
- capable de faire proliférer certains plasmocytes ayant une chaîne légère lambda

POEMS : physiopathologie

HHV8



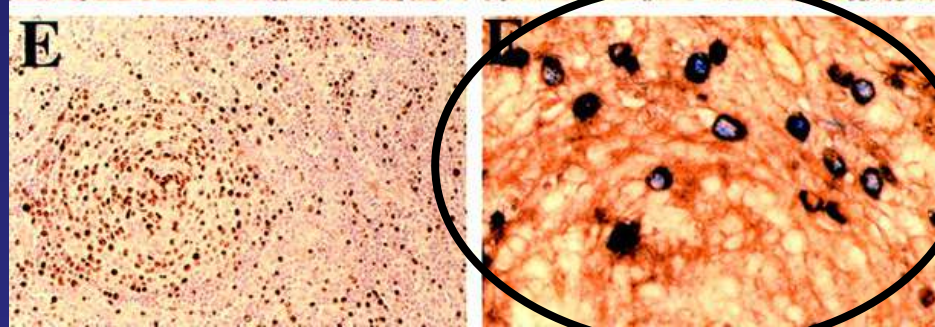
Chaîne lourde μ



Chaîne légère k

Chaîne légère λ

KI-67



HHV8 + λ

Restriction λ des plasmoblastes HHV-8 + de la zone du manteau de follicules lymphoïdes d'un ganglion de Castelman HIV+

POEMS : HHV8 ?

- Soulier et al. (Blood 1995)
Castleman + POEMS et HHV8 +, n=1
- Belec et al. (Blood 1999)
POEMS dont 9 avec Castleman, n=19
recherche HHV8 par PCR et sérologie

PCR : 7 / 13 + (6 avec Castleman)
sérologie : 9 / 18 + (7 avec Castleman)
- Dong-Eog et al. (Muscle Nerve 2000)
POEMS + Castleman : HHV8 + en PCR n=1

POEMS : HHV8 ?

- Papo et al. (British J Haematol 1999)
 - POEMS dont 5 avec Castleman : n=13
 - sérologie HHV8 + n=1
- Recherche de génome HHV- 8 in situ dans lésions angiomateuses: pas de résultats probants (Obermoser et al, Brit.J.Dermatol., 2003, Hudnall et al, Arch Pathol Lab Med, 2003)
- épidémiologie du POEMS et de l'infection HHV8 non concordante
 - * pas d'augmentation de la fréquence du POEMS dans les zones de forte prévalence du virus HHV8
 - * très faible prévalence de l'infection par HHV8 au Japon

POEMS : physiopathologie

- Rôle établi du VEGF

Secrété par les plasmocytes tumoraux? Par les cellules stromales?
Rôle d'une activité auto-anticorps particulière de l'Ig monoclonale??

- Rôle incertain du virus HHV8

Possible si POEMS + Castleman
ou uniquement réplication favorisée par l'IL6 ?

POEMS : physiopathologie

- Prolifération d'un type particulier de lymphocytes de la zone marginale ou du manteau, exprimant une chaîne légère λ et sécréteur de cytokines (IL6, VEGF) sous l'action de stimuli divers dont HHV-8
 - Maladie de Castleman
- à partir de ces lymphocytes, après stimulation ou spontanément, émergence d'un clone migrant vers la moelle
 - Plasmocytome condensant et POEMS

POEMS: Nouveaux traitements?

Thalidomide (+ dexaméthasone) (n=9, Kuwabara et al, 2008)

amélioration clinique n=6, stabilisation n=3

↗ vitesse de conduction nerveuse (7/8),

↘ taux sériques de VEGF (9/9)

Lenalidomide?

Acide rétinoïque (1 cas publié)

Anticorps monoclonal anti-VEGF

POEMS: traitement par anti-VEGF

59 ans, diabétique avec micro-angiopathie connue

Depuis 2 ans

- angiomes cutanés
- douleurs neuropathiques des membres inférieurs

A l'arrivée: Angiomes

Neuropathie sévère (grabataire)

Oedèmes + anasarque

Insuffisance thyroïdienne

HTAP: 70 mm/hg

IgA lambda faible taux, PS + BM normaux

Rx os + TEP-TDM négatifs



POEMS: traitement par anti-VEGF (Bevacizumab)

Table 1.

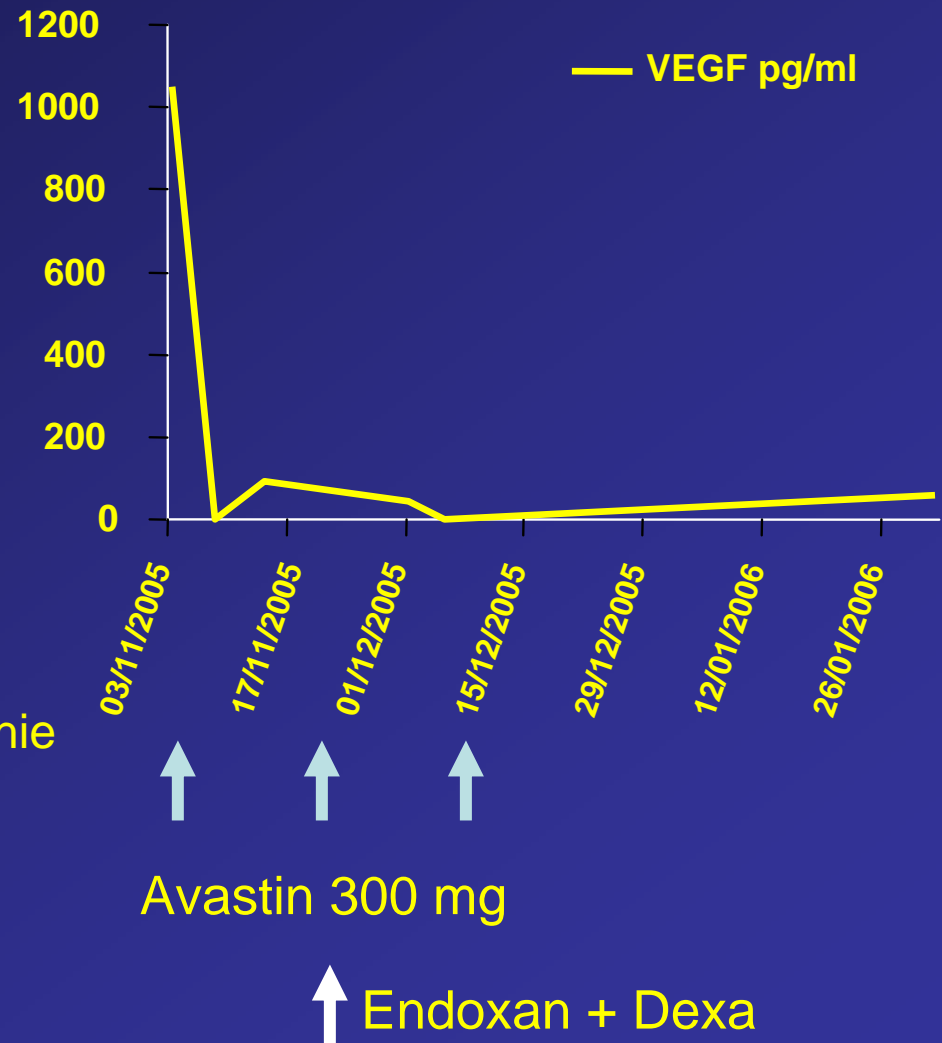
	Diagnosis	2 mo	3 mo	4 mo
Serum M-spike*	0.2	0.1	0.07	< 0.05†
Urine M-spike*	0.5	—	0	0†
Plasma cells, % BM	5	—	—	< 5
Free lambda	395	91	50	31
B2M, mg/L	7.6	2.8	2.2	1.7
Serum IL-6‡	43	< 5	—	—
Serum VEGF§	2398	2510	< 31	33

Therapy started at diagnosis with melphalan (10 mg/m² intravenously every 28 days for 3 months) and dexamethasone (20 mg orally daily for 4 days every 15 days for 2 months, then monthly afterward), bevacizumab (5 mg/kg intravenously over 90 minutes) was given on months 2 and 3.

(Badros et al, Blood, 2005)

Traitement par Avastin (A.Jaccard, Limoges)

- Aucune amélioration pendant 2 semaines
- Evolution spectaculaire après la 2ème injection
 - perte 31 Kgs en 15 jours
 - disparition complète de l'HTAP
 - amélioration lente de la neuropathie
 - blanchissement des angiomes





Avastin : toxicité

Lettre réponse à Blood :

- 41 ans, POEMS sévère (grabataire)
- Endoxan x 2 mois: échec
- TT par Avastin, efficace sur les taux de VEGF

Mais aggravation neurologique, syndrome de fuite capillaire et décès dans un tableau de défaillance multi-viscérale 5 semaines après la dernière injection d 'Avastin

Chute brutale des taux de VEGF :

- aggravation neuro : apoptose neuronale
- fuite capillaire : apoptose des cellules endothéliales et collapsus d 'une grande quantité de néo-vaisseaux

POEMS syndrome: conclusions

Savoir y penser +++

Devant une neuropathie périphérique inexpliquée:

recherche d'une Ig monoclonale (IEF)

si IgG, IgA, BJ ou hypogammaglobulinémie

→ radiographies du squelette axial (bassin ++)

Devant un plasmocytome condensant ou mixte:

recherche d'une Ig monoclonale

recherche les autres signes (EMG)

Diagnostic d'extension

incluant IRM du rachis et myélogramme