

Vzácný syndrom, kde multioborová spolupráce pacientce významně pomohla

Vítězná kazuistika soutěžního bloku kazuistik na 10. konferenci Neurologie pro praxi v Plzni (25.–26. 1. 2023)

MUDr. Alexandra Jungová, Ph.D.¹, Dr. Evgeni D. Kavrakov²

¹Hematoonkologické oddělení, FN Plzeň

²Neurologické oddělení, Karlovarská krajská nemocnice, Karlovy Vary

Prezentujeme případ pacientky s těžkou chronickou polyneuropatií (trvající 3 měsíce), lymfadenopatií, organomegalií, hypertrichózou a jinými projevy, u které proběhlo diagnostické upřesnění a terapie. Stav pacientky vyžadoval konzultace s neurologem, hematologem, oftalmologem, rehabilitačním lékařem a infektologem. Na začátku u ní bylo zvažováno onemocnění typu klasické chronické demyelinizující polyneuropatie (CIDP) vzhledem k relevantnímu klinickému nález. Léčba intravenózními imunoglobuliny nevedla k signifikantní klinické regresi projevů polyneuropatie. Později bylo zjištěno, že se jedná o syndrom POEMS – vzácná diagnóza, kde je hematologické vyšetření klíčové. Tento akronym znamená Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes. U naší pacientky jsme skutečně pozorovali každý z těchto 5 symptomů. Na konci neurologické manifestace výrazně regredovaly po specializované terapii v rámci fakultní hematologické kliniky (včetně autologní transplantace kmenových buněk). Kvalita života pacientky je t. č. dostatečně dobrá, jinými slovy invalidizace téměř zmizela díky multioborové spolupráci. Jsou zde diskutovány různé podrobnosti z diagnostického procesu při syndromu POEMS, který obsahoval v tomto případě hospitalizaci na našem neurologickém oddělení. Diskuze léčby syndromu je také součástí tohoto článku. Syndrom POEMS je vzácné onemocnění s komplexní patogenezi a s postižením různých orgánů, u kterého neurolog hraje důležitou roli při diferenciálně-diagnostickém upřesnění.

Klíčová slova: POEMS, CIDP, autologní transplantace kmenových buněk, multioborová spolupráce.

A rare syndrome where our multidisciplinary approach significantly helped the patient

In this case report we present the diagnostic process and treatment of a patient with severe chronic polyneuropathy (lasting around 3 months), lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, hypertrichosis and other symptoms. The patient's condition required consultations with a neurologist, a hematologist, an ophthalmologist and also with a rehabilitation specialist and infectologists. The diagnose classic chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) was considered in the beginning due to relevant clinical manifestations. Intravenous immunoglobulins did not lead to significant clinical improvement of the polyneuropathy. Afterwards, it was found that our patient suffers from POEMS syndrome – a rare diagnosis where the hematological examination is crucial. This acronym means Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes. Our patient did exhibit all five of those symptoms. In the end, the neurological manifestations improved significantly after specialized treatment (including autologous transplantation of stem cells). The patient's quality of life improved, i.e. disability disappeared almost completely thanks to multidisciplinary care. We discuss different aspects of the diagnostic process in POEMS syndrome which included hospitalization in our neurology clinic. The treatment plan is also presented here. POEMS syndrome is a rare and complex disease where the neurologist plays an important role in the differential diagnostic clarification.

Key words: POEMS, CIDP, autologous stem cell transplantation, multidisciplinary care.

Prezentujeme kazuistiku 42leté pacientky vietnamského původu. Pacientka byla referována akutně na Neurologickém oddělení v Karlovarské krajské nemocnici v září 2021 pro slabost dolních končetin a pocit mravenčení na všech končetinách. Stěžovala si na ne-



Dr. Evgeni D. Kavrakov
Neurologické oddělení, Karlovarská krajská nemocnice, Karlovy Vary
e.kavrakov@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):232-235

Článek přijat redakcí: 9. 12. 2022

Článek přijat k publikaci: 6. 2. 2023

schopnost chůze, na podlamování kolen a na progredující slabost akrálních částí končetin. Obtíže trvaly zhruba 2 týdny, mírnější potíže s chůzí vnímala již od začátku července 2021. Na začátku obtíží nevěnovala pozornost. Vyhledala lékaře až v okamžiku, kdy už celý týden nebyla schopna jít na toaletu bez pomoci rodiny. Je nutné zdůraznit, že tato pacientka byla v první polovině září 2021 dimitována z oddělení ORL v Karlových Varech, kde proběhla extirpace zvětšené lymfatické uzliny supraklavikulárně vpravo s biopsií. Výsledek biopsie tehdy ještě nebyl k dispozici. Od srpna 2021 byla sledovaná na hematologické ambulanci pro suspekci na lymfoproliferativní onemocnění. CT krku a hrudníku s kontrastní látkou ukázalo mnohočetné sklerotické léze ve skeletu velikostí do 10 mm, s kompletní sklerotizací obratlového těla Th1. Vyšetření proběhlo před prvním kontaktem s neurologem. Laboratorní vyšetření prokázalo malé množství paraproteinu. Na ultrasonografii dutiny břišní byla nalezena hepatosplenomegalie. Dle dokumentace byla diagnóza chronické hepatitidy B (známá již od roku 2010). V září 2021 jsme při prvním neurologickém vyšetření registrovali těžký deficit.

Z objektivního nálezu při vyšetření v Karlovarské nemocnici

Při vědomí, orientovaná všemi kvalitami. Hlavové nervy: bez poruch. Horní končetiny (HKK): motorika v ramenních kloubech bez oslabení, stisk symetrický, přiměřený, síla extenze prstů HKK bez oslabení, hypestezie od loketní oblasti dolů, oboustranně, bez těžké hypotrofie, reflexy C5/C6 výrazně snižené bilaterálně. Dolní končetiny (DKK): síla flexe a extenze v kyčelních kloubech = 4+/5 oboustranně, motorika v kolenních kloubech byla vleže v širší normě, reflexy L2/S2 nevybavné opakovaně (i po relaxaci). Taktilní cit: od kolena dolů hypestezie nebo dysestezie, nelze přesně zjistit rozsah ani druh postižení. Lasegue – negativní. Akrálně: síla dorzální flexe = 2/5 vlevo, = 1/5 vpravo. Síla plantární flexe = 2/5 oboustranně. Není schopná samostatné chůze, necítí podlahu po vertikalizaci s dopomocí. Byla schopná vertikalizace pouze s pomocí dvou osob. Byla pozorována nestabilita stoje (ne pouze akrálně, ale i v kolenních

kloubech, i když vleže nebyla motorika v kolenním kloubu porušena). Docházelo k podlamování v kolenou a současně byla popsána i senzorická ataxie. Vibrační cit na končetinách: anestezie od kolen distálně, symetricky. Byla přivezena na vozíku. Je nutné doplnit, že byla přítomná i hypertrichóza.

Syndromologická diagnóza byla v neurologické ambulanci stanovena jako „subakutní polyneuropatie všech končetin bez poruch hlavových nervů“. Zde zdůrazníme, že diagnostika polyneuropatie není vždy jednoduchý úkol (Ambler, 2013). Během hospitalizace v Karlových Varech byla kontaktována hematoložka, která zvažovala lymfoproliferativní onemocnění. Později bylo zjištěno, že ve druhé polovině května 2021 měla pacientka poprvé v životě přechodné brnění levé ruky od zápěstí dolů a občasné brnění v chodidlech oboustranně. V květnu 2021 měla dojem, že to jsou nezávažné potíže. Obtíže přičítala stresu, ve skutečnosti šlo ale o první manifestace tohoto onemocnění.

Během hospitalizace na Neurologickém oddělení bylo provedeno vyšetření páteře pomocí nativního vyšetření MR v rozsahu od C7 po S1. Byl nalezen patologický obraz kompletní sklerotické transformace těla Th1, bez myelopatie v rozsahu vyšetření. Doplněné CT mozku bylo s normálním nálezem. Byla provedena lumbální punkce. Na základě likvorologického nálezu bylo možné potvrdit naši klinickou suspekci na zánětlivou polyneuropatii: celková bílkovina byla výrazně zvýšená (2,76 g/l při normě naší laboratoře do 0,47 g/l), počet leukocytů v likvoru byl v normě, kromě toho byla nalezena velmi významná elevace orosomukoidu v likvoru (35 mg/l), vyšetření likvoru na borreliu bylo negativní. V krvi byla prokázána negativita anti-GAD a také anti-MAG, dále byly negativní i protilátky IgG a IgM proti gangliosidům v krvi (konkrétně GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GQ1b, GT1b). V elektromyografii dominoval obraz těžké motorické polyneuropatie na DKK bez akutní axonopatie, dále nerovnoměrné postižení senzitivních nervů. Postižení senzitivních nervů bylo mírnější oproti postižení nervů motorických. V oblasti PHK byl konstatován inkompletní blok vedení *n. ulnaris*, s těžkou demyelinizací (teoreticky však nelze vyloučit preexistující chronickou kompresi

nervu v kubitálním tunelu) a kromě toho i lehké demyelinizační postižení na ostatních nervech HKK. F-vlna byla výrazně prodloužená v oblasti pravého *n. peroneus* (75,4 ms) a pouze minimálně v oblasti levého. F-vlna nebyla vůbec výbavná v oblasti levého *n. tibialis*. Bylo nalezeno i výrazné prodloužení DML u *n. peroneus* a *n. tibialis*, v oblasti *n. medianus* a *n. ulnaris* byly DML v normě. Závěr z našeho EMG vyšetření byl: senzomotorická demyelinizační polyradikuloneuropatie s převahou postižení na motorických nervech. Doporučena byla léčba i. v. imunoglobuliny.

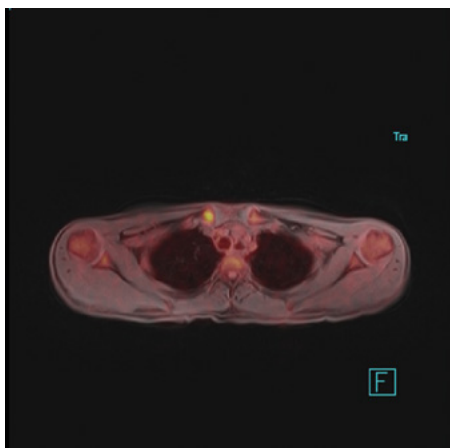
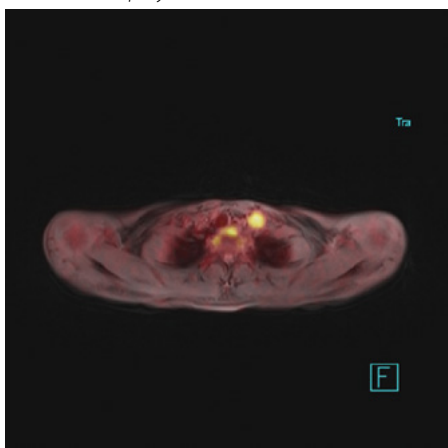
Během hospitalizace na Neurologickém oddělení byl registrován definitivní výsledek biopsie.

Závěr patologů po konzultaci s vyšším pracovištěm

Lymfatická uzlina s parakortikální klonální plazmocytózou (IgG lambda). Diferenciálně diagnosticky byla zvažována infiltrace lymfatické uzliny plazmocytomem (plazmocytárním myelomem), případně enormně plazmocyticky diferencovaný B-lymfom – např. lymfom marginální zóny nebo MALT-lymfom, který se však jevil jako nepravděpodobný, neboť diagnostická kritéria tohoto lymfomu nebyla splněna. Dále klonální benigní plazmocytóza lymfatické uzliny a vzácně i klonální plazmocytóza u plazmocelulární varianty Castlemanovy choroby.

Po aplikaci 90 g Kiovigy během 5 dnů došlo jen k velmi mírné regresi neurologického deficitu. Bylo domluveno konzilium s onkologem v Plzni. Proběhlo infektologické konzilium pro neléčenou hepatitidu, byla zahájena terapie Entecavirem. Následně byla přeložena na oddělení akutní rehabilitace v Karlovarské krajské nemocnici.

V říjnu 2021 byl stav pacientky opakovaně konzultován s neurologem. Během pobytu na rehabilitačním oddělení došlo k mírnému subjektivnímu zlepšení soběstačnosti pacientky. Ergoterapeutem byla edukována, jak zvládat různé činnosti s paraparézou. Nicméně přetrvával těžký deficit na DKK akrálně (s omezením pohybu na invalidní vozík). Proběhlo mimo jiné oční konzilium pro potíže se zrakem trvající dva měsíce. Oftalmolog našel retinopatii vpravo bez specifikace, co se týče etiologie očního postižení.

Obr. 1. PET CT s 18 fluorodeoxyglukózou; metabolicky aktivní postižení pravé klíční kosti a sterna**Obr. 2.** PET CT s 18 fluorodeoxyglukózou; metabolicky aktivní postižení jedné uzliny v oblasti vnitřní skalenové skupiny vlevo**Tab.1.** Syndrom POEMS – smysl akronymu

Polyneuropathy	průkaz polyneuropatie včetně EMG
Organomegaly	organomegalie, adenomegalie
Endokrinopathy	průkaz endokrinologické poruchy
Monoclonal gammopathy	monoklonální gamapatie
Skin changes	kožní změny

Hematoonkologická klinika v Plzni vyjádřila suspekci na POEMS syndrom. Právě tam byla zahájena specializovaná hematologická léčba – viz dále v textu. Na konci října 2021 byla naše pacientka propuštěna domů z rehabilitačního oddělení. Při dimisi z rehabilitačního oddělení jsme pozorovali progresi objektivního nálezu ve srovnání se stavem z konce září (plegie dorzální flexe oboustranně, nebyla schopná udělat více než jeden krok, kromě toho referovala dysestezii celých DKK od Th12 dolů).

V listopadu 2021, tři týdny po propuštění z rehabilitačního oddělení, byla rehospitalizovaná a proběhla další telefonická konzultace s hematoložkou v Plzni. Objektivně byla na konci listopadu nalezena progresie proximální parézy v oblasti DKK – konkrétně síla flexe a extenze v kyčelním kloubu vlevo byla = 4/5, vpravo = 3/5, síla extenze v kolenních kloubech byla = 2/5 oboustranně. Kontrolní oftalmologické konzilium vyloučilo zhoršení již známé retinální patologie.

Péče poskytnutá Hematoonkologickým oddělením ve FN Plzeň

Na Hematoonkologickém oddělení v Plzni byla zajištěna vysoce specializovaná péče.

Ve druhé polovině září 2021 byla na naše pracoviště referována 41letá pacientka s těžkým neurologickým deficitem (výše specifi-

kovaný) pro lymfadenomegalii krčních uzlin se suspektním nálezem lymfomu v histologii odebrané krční uzliny. Doplněno bylo komplexní hematologické vyšetření, kde byla zjištěna paraproteinemie IgG lambda v kvantitě 7,9 g/l, z volných lehkých řetězců dominující lambda řetězec v kvantitě 167,3 mg/l, kappa pak 45,2 mg/l (ratio 3,7). V krevním obraze byla jen mírná trombocytóza – 490 tis., ostatní nálezy v normě. V biochemickém nálezu bylo pozorováno jen zvýšení celkové bílkoviny na 85,8 g/l, ostatní nálezy v normálních hodnotách. Doplněno bylo ještě PET CT vyšetření, kde byla metabolická aktivita patrná v uzlinách vnitřní skalenové oblasti, pak v pravé klíční kosti, sternu a oblasti Th1/2. Proběhlo vyšetření hormonů štítné žlázy, kde byly nalezeny vyšší hodnoty TSH při mírné struma nodosa. Po kompletaci výsledků byl případ hodnocen jako POEMS syndrom se splněním všech kritérií – senzomotorická demyelinizační polyneuropatie + lymfadenomegalie s hepatomegalií + struma nodosa s vyšším TSH + monoklonální paraprotein + vícečetná sklerotická ložiska skeletu + skin changes ve smyslu hypertrichózy. Vyšetření kostní dřeně nebylo provedeno pro výraznou poruchu hybnosti a obtížnou domluvu k tomuto výkonu. Jelikož docházelo klinicky k další progresi neurologického nálezu, bylo rozhodnuto o zahájení hematologické léčby. Z možností

léčby (alkylační látky, proteasomové inhibitory, imunomodulační léčba) byla zvolena léčba (Dispenzieri, 2012) s lenalidomidem a kortikoidy s myšlenkou následné autologní transplantace (Baa et al., 2021). Byla zahájena terapie lenalidomidem 10 mg jednou denně vždy 3 týdny, pak týden pauza a dexametasonem 20 mg tbl jednou týdně. Celkem byly podány 4 cykly, poslední cyklus byl zahájen v lednu 2022. Klinický nálezy se mírně zlepšil, pacientka byla schopná již chůze s pomocí na krátkou vzdálenost a výrazně zregredovalo brnění konečků prstů DKK i HKK. Laboratorně došlo k poklesu paraproteinu na 2,8 g/l, celkově tedy o 65 %. Jednalo se o dosažení parciální remise. Následným krokem byla mobilizační chemoterapie vysocedávkovaným cyklofosfamidem (CPA) – na začátku března 2022 byla podána dávka 1,5 g/m² (celkem podáno 2 g CPA). Od následujícího dne byly podávány růstové faktory G-CSF. CPA tolerovala. V polovině března 2022 došlo k dostatečnému vyplavení periferních progenitorových CD 34 buněk, které byly úspěšně odebrány, cestou zavedeného centrálního žilního katétru do v. femoralis – celkem odebráno 11,03 × 10⁶/kg. Jde o množství dostatečné pro provedení až dvou autologních transplantací. K vlastní autologní transplantaci byla pozvána na konci března 2022. Při přijetí byla v dobrém celkovém stavu, soběstačná, mobilní na invalidním vozíku, ale s pomocí schopna krátké chůze, subj. bez zásadních obtíží, klinicky přítomna levostranná krční lymfadenopatie 3 × 2 cm. Jako předtransplantační příprava byl použit vysocedávkovaný melphalan – dávka 140 mg/m² – celkem 260 mg melphalanu. Autologní transplantace byla provedena v dubnu 2022 – podána polovina původně naseparovaného a kryokonzervovaného autologního transplantátu s obsahem 2,33 × 10⁸/kg nukleárních buněk a 5,82 × 10⁶/kg CD34 pozitivních buněk. Převod štěpu proběhl bez komplikací. Během pobytu nedošlo k žádným zásadním komplikacím. Po chemoterapii došlo k úplné regresi krční lymfadenopatie. Pro chronickou hepatitidu B s pozitivním PCR testem byla léčena entecavirem. První kontrola po transplantaci proběhla v druhé polovině května 2022 s výrazným zlepšením klinického stavu, pacientka již zvládala chůzi s pomocí lépe než vstupně, doma plně

soběstačná, uzliny neznatelné, v krvi hodnota M proteinu nízká – jen 1,2 g/l, hodnoty hormonů štítné žlázy úplně v normě. Poslední kontrola v rámci tohoto pracoviště vzhledem k datu vytvoření kazuistiky proběhla v srpnu 2022 s dalším zlepšením stavu s trvajícím velmi dobrou parciální remisí, paraprotein jen 1 g/l. V dalším horizontu je plánováno sledování klinického stavu, hodnot paraproteinu a kontrolní PET vyšetření.

Diskuze

POEMS je vzácný syndrom (prevalence 0,2–0,3/100 000 lidí), jehož klinický obraz obsahuje postižení různých orgánů: polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie, kožní změny (skin). Jedná se o multisystémové onemocnění s autoimunitní složkou. V patogenezi tohoto onemocnění vždy důležitou roli hraje monoklonální buněčná plazmocytární proliferace. V našem případě se neurologické symptomy objevily na úplném začátku onemocnění, krátce před rozvojem lymfadenopatie. Stav naší pacientky vyžadoval multioborovou spolupráci (konzultace s neurologem, hematologem, patologem, rehabilitačním lékařem, oftalmologem). Z hlediska kožních symptomů se u pacientky vyskytla pouze hypertrichóza. Endokrinologické vyšetření nebylo provedeno. Během hospitalizace v Plzni byla při laboratorním screeningu zjištěna elevace hodnoty TSH. Lze zdůraznit, že

pacientka neabsolvovala vyšetření pohlavních hormonů či hormonů nadledviny. Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) může být důležitým markerem u tohoto onemocnění, však v tomto případě hladina VEGF měřena nebyla (z organizačních důvodů).

Na začátku diagnostického pátrání (září 2021) neurolog zvažoval diagnózu CIDP (Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy) na základě anamnézy a klinických projevů polyneuropatie. Kromě toho přítomnost hepatitidy B v lékařské dokumentaci také může vést ke suspekci na diagnózu CIDP s hepatitidou B jako trigger. Byl zvažován mimo jiné i možný vliv očkování proti covidu-19, které absolvovala v dubnu 2021. Při prvním vyšetření na neurologii v Karlových Varech vznikla otázka, zda se nemohlo jednat o postvakcinační syndrom Guillain-Barré s transformací do CIDP. V této situaci neurolog ani neměl ještě k dispozici výsledky biopsie z lymfatické uzliny. Nicméně byl klinicky důležitý nálezn v oblasti páteře (viz výše) a následně byl pozorován minimální efekt terapie i. v. imunoglobuliny. Na základě těchto skutečností bylo v tomto případě zřejmě hledat jinou diagnózu než CIDP. Bereme na vědomí, že ve vědecké literatuře se mluví o refrakterní formě CIDP (Godil et al., 2020). U této nemocné po hematologické léčbě (viz výše) došlo k výrazné regresi neurologického deficitu. Polyneuropatie byla jen jed-

ním z projevů tohoto vzácného onemocnění, ale pro pacientku byla subjektivně nejtěžší symptom. U pacientky nebyly respirační obtíže, které jsou asociované s horší prognózou (Allam et al., 2008). I v jiných státech byly popsány případy POEMS, u kterých na začátku neurologové uvažovali o CIDP, ale skutečně se jednalo o POEMS, kdy hematologická terapie také pomohla (Li et al., 2017). Dodali bychom mimo jiné, že syndrom POEMS by mohl postihnout i dětského pacienta (Sevketoglu et al., 2008). Po dimisi z hematologického oddělení bylo pacientce doporučeno kontrolní neurologické vyšetření na oddělení v Karlových Varech. Nicméně, krátce potom nám pacientka oznámila, že na kontrolu nepřijde, protože se cítí velmi dobře. Místo dalších vyšetření se rozhodla odletět na dovolenou do Asie.

I když se nejedná o časté onemocnění, tento syndrom by měl být součástí širší diagnostické rozvahy v případě polyneuropatie. Některé publikace informují o tom, že na začátku diagnostického pátrání může být skutečně obtížné odlišit CIDP od syndromu POEMS (Chow et al., 2018). Naše zkušenost se tomu podobá. Závěrem bychom zdůraznili, že multioborová spolupráce této pacientce významně pomohla. Naše pacientka bude nadále sledována ve Fakultní nemocnici v Plzni, kde na jaře 2023 má proběhnout kontrolní hematologické konzilium.

LITERATURA

1. Allam JS, Kennedy CC, Aksamit TR, Dispenzieri A. Pulmonary manifestations in patients with POEMS syndrome: a retrospective review of 137 patients. *Chest*. 2008;133(4):969-74. doi: 10.1378/chest.07-1800. Epub 2008 Jan 15. PMID: 18198255.
2. Ambler Z. Poruchy periferních nervů, vyd. Triton 2013 467 s.
3. Baa AK, Chellapuram SK, Sharma A, et al.; for ALLMS Myeloma Group. Poems syndrome: consolidation with autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(10):2597-2599. doi: 10.1038/s41409-021-01395-7. Epub 2021 Jul 5. PMID: 34226668.
4. Dispenzieri A. How I treat POEMS syndrome. *Blood*. 2012;119(24):5650-8. doi: 10.1182/blood-2012-03-378992. Epub 2012 Apr 30.
5. Godil J, Barrett MJ, Ensrud E, et al. Refractory CIDP: Clinical characteristics, antibodies and response to alternative treatment. *J Neurol Sci*. 2020;418:117098. doi: 10.1016/j.jns.2020.117098. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32841917.
6. Chow F, Darki L, Beydoun SR. The Challenge of Distinguishing POEMS from Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy – Importance of Early Recognition and Diagnosis of POEMS Published Online: July 30th 2018 US *Neurology*. 2018;14(2):94-7. doi: https://doi.org/10.17925/USN.2018.14.2.94.
7. Li Y, Valent J, Soltanzadeh P, et al. Diagnostic challenges in POEMS syndrome presenting with polyneuropathy: a case series. *J Neurol Sci*. 2017;378:170-174. doi: 10.1016/j.jns.2017.05.019. Epub 2017 May 11. PMID: 28566158.
8. Sevketoglu E, Hatipoglu S, Ayan I, et al. Case report: POEMS syndrome in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(3):235-8. doi: 10.1097/MPH.0b013e31815f88da. PMID: 18376288.