



# AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



## CARTA CIENTÍFICA

### Polineuropatía y diabetes mellitus de larga evolución

### Polineuropathy and longstanding diabetes mellitus

Sr. Editor:

El caso que presentamos es el de una paciente con diabetes y una polineuropatía catalogada en sus inicios de neuropatía diabética, pero en la que mediante un exhaustivo diagnóstico diferencial se llegó al juicio clínico final de síndrome POEMS. El acrónimo POEMS se utiliza para designar un síndrome que asocia las siguientes alteraciones: polineuropatía (P), organomegalia (O), endocrinopatía (E), mieloma (M) y lesión dérmica (S [*skin*]). Dicho síndrome es un raro trastorno sistémico paraneoplásico secundario a una discrasia de células plasmáticas. Tiene como manifestación clínica más frecuente la presencia de polineuropatía sensitivo-motora pero de predominio motor, a diferencia de la polineuropatía diabética. Si bien su causa es desconocida, su aparición y su desarrollo se han vinculado a la sobreproducción crónica de citoquinas y agentes pro-inflamatorios, entre ellos el factor de crecimiento VEGF (*vascular endothelial growth factor*). El componente de endocrinopatía constituye en la actualidad un criterio menor para el diagnóstico de este síndrome, siendo esta de patogénesis desconocida y estando poco estudiada.

Se trata de una mujer de 63 años que presentaba un mal control de su diabetes, presente previamente antes del diagnóstico del síndrome. Entre sus antecedentes personales se recogen los siguientes: hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 de más de 20 años de evolución en tratamiento con antidiabéticos orales con buen control metabólico documentado hasta enero de 2012, fecha en que es insulinizada ante el empeoramiento de su situación metabólica. Hasta ese momento no había clínica alguna derivada de repercusión macro o microvascular, salvo la detección de síntomas y signos de una polineuropatía manifiesta inicialmente como sensación de acorchamiento y debilidad en miembros inferiores, con progresión posterior a miembros superiores, sin dolor, hiperalgesia o alodinia, cuya causa se achacó en un principio a la diabetes. No existían antecedentes de patología tiroidea. Tuvo la menopausia a los 45 años. En tratamiento con nevigolol 5 mg,

candesartán/hidroclorotiazida, ácido acetil salicílico, metformina 850 mg 1/24 h, furosemida, insulina premezclada 25/75% Lispro/NPL, llegando a necesitar 44-32-42 UI en desayuno, almuerzo y cena, respectivamente.

Su control comenzó a ser irregular, y desde agosto de 2012 requiere múltiples visitas y reajustes continuos de la insulinoterapia, con necesidades crecientes y glucemias de más de 200 mg/dl sin causas aparentes de descompensación. Asociaba pérdida de 9 kg de peso en los últimos 10 meses, sin polidipsia, polifagia, poliuria u otra clínica cardinal que nos hicieran atribuir la pérdida ponderal a un mal control de su diabetes. En septiembre se acentúan de manera llamativa los síntomas de polineuropatía, y a la sensación de acorchamiento y parestesias distales del inicio se suma pérdida de fuerza en miembros inferiores, con progresión ascendente gradual y simétrica, hasta incapacitar la deambulacion.

A la exploración destacaba la presencia de hipertrichosis en brazos, sin acantosis nigricans ni signos de hiperkortisolismo. No tenía bocio ni otros estigmas de disfunción endocrina. En abdomen se palpaba una discreta hepatoesplenomegalia.

En la exploración neurológica presentaba parestesias hasta el tercio proximal de brazos y de miembros inferiores, simétricas, distales, con pérdida de fuerza (2/5 en el miembro inferior izquierdo y 3/5 en el miembro inferior derecho) y de reflejos osteotendinosos. La sensibilidad propioceptiva, táctil-epicrítica y dolorosa estaban conservadas.

Ante la limitación física para la deambulacion se decidió ingreso para estudio, y en las pruebas complementarias realizadas destacan:

Análítica con hemograma y bioquímica normales, salvo hiperglucemia en 326 mg/dl, con hemoglobina glucosilada de 8,3% y péptido C 1,76 ng/ml (1,10-4,40). Hormonas tiroideas y resto de perfil hormonal (ACTH, PRL, PTH, IGF1, GH) normales, salvo FSH y LH elevadas, acorde con la situación de menopausia fisiológica de la paciente.

Se realizó un proteinograma en suero y orina con posterior inmunofijación de las inmunoglobulinas, resultando una gammapatía monoclonal IgG1, con aumento de banda lambda total y libre y B2 microglobulina elevada.

El estudio electrofisiológico reveló signos de neuropatía grave de predominio motor, con claro componente axonal, concordante con polineuropatía inflamatoria aguda, por lo que se solicitó una resonancia magnética nuclear para visualización de espina dorsal, con el hallazgo de una lesión expansiva en sacro. La tomografía computarizada



**Figura 1** Lesión en ala sacra derecha, de  $6 \times 5 \times 3$  cm, osteoesclerótica, sin matriz ósea, que destruye la cortical hasta la articulación sacroilíaca. Compatible con plasmocitoma.

toracoabdominal reveló también una lesión osteoesclerótica en sacro, que se describió como sugestiva de plasmocitoma o menos probablemente de metástasis o cordoma (fig. 1).

El análisis de líquido cefalorraquídeo fue compatible con una disociación albúmino-citológica (células 2/ml; proteínas 1,5 g/dl), con resultado de biopsia de médula ósea: 1% de células plasmáticas de fenotipo normal policlonal. La anatomía patológica de una biopsia tomada de la lesión sacra fue de plasmocitoma.

Se trata, pues, de una polineuropatía en una mujer con diabetes mellitus de larga evolución, sin otras complicaciones microvasculares evidenciadas. Si bien inicialmente el cuadro neurológico se interpretó como una polineuropatía diabética, era absolutamente necesario plantear el diagnóstico diferencial con otras entidades, entre ellas un síndrome de Guillain-Barré, así como otras causas de polineuropatía: una polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante y/o síndrome paraneoplásico (mieloma, macroglobulinemia de Waldenström, linfomas de células B o síndrome POEMS).

Nuestra paciente presentaba una polineuropatía, una proliferación monoclonal de células plasmáticas y la lesión ósea referida, por lo que cumplía los criterios de síndrome POEMS; se la trasladó a Hematología y se inició tratamiento con ciclofosfamida con corticoides, siendo sometida posteriormente a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

En el cribado de endocrinopatías asociadas a esta enfermedad no se constató ninguna anomalía adicional a la diabetes mellitus, de la cual ya estaba diagnosticada con anterioridad, si bien el comportamiento de la misma cambió: de una situación de buen control con agentes orales pasó a un control mucho más irregular y las necesidades de insulina fueron en aumento, hasta dosis de 2 UI/kg.

Tras la realización del trasplante autólogo, la paciente evolucionó muy favorablemente, con descenso de los niveles de glucemia y de los requerimientos de insulina, así como del resto de manifestaciones vinculadas a su enfermedad.

De acuerdo con las determinaciones de la ADA, el diagnóstico de polineuropatía diabética supone la existencia de datos de polineuropatía, la coexistencia de una diabetes y la exclusión de otras causas que puedan condicionar polineuropatía<sup>1</sup>.

Hemos de tener en cuenta que la polineuropatía en un paciente con diabetes puede obedecer a otras causas ajenas

a la propia diabetes, y por ello no se debe atribuir a ciegas su origen en la misma sin haber realizado previamente un diagnóstico diferencial previo con otras entidades; la polineuropatía diabética supone, por tanto, un diagnóstico de exclusión<sup>1,2</sup>. No hay un único método que pueda utilizarse para el diagnóstico de neuropatía periférica (existen 4 estrategias: pruebas clínicas, análisis morfológicos y bioquímicos, valoración electrofisiológica y tests sensitivos cuantitativos)<sup>3</sup>. Considerando que el 50% de los pacientes con neuropatía periférica no tienen síntomas concluyentes de neuropatía, la exploración de la polineuropatía diabética debería incluir una serie de datos e instrumentos mínimos que permitan su eficaz detección. Además de la inspección de los pies y la valoración de la fuerza y de los pulsos periféricos, la valoración de la neuropatía comprende la exploración de los reflejos aquileos, índice de monofilamento, sensibilidad vibratoria con diapason calibrado (de Rydel-Seiffer) y/o exploración con neurotensiómetro, a la que puede añadirse un electromiograma.

Las características distintivas de la polineuropatía diabética son: una neuropatía sensitivo-motora con predominio de los síntomas sensitivos sobre los motores, de distribución distal (en guante y calcetín) y con evolución insidiosa y progresiva; las parestesias comienzan en pies y ascienden por piernas, afectando posteriormente a las manos. Ello se explica porque se dañan primero las fibras pequeñas con afectación de la sensibilidad; al ser los nervios de las extremidades inferiores más largos que los superiores, los primeros acumulan un número mayor de alteraciones y la sensibilidad se ve afectada antes. En los casos más graves se daña también la masa axonal motora, con pérdida de fuerza. Clínicamente produce dolor e hiperalgesia, seguido de pérdida progresiva de sensación térmica y dolorosa distal<sup>4</sup>.

El *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI), basado en datos obtenidos de la inspección y de la valoración de la sensibilidad vibratoria con diapason estándar y de los reflejos aquileos, tiene una aceptable reproductibilidad para el cribado de neuropatía, puesta de manifiesto en diversos trabajos. En otros estudios, no obstante, se ha visto que el diagnóstico de neuropatía diabética basado solo en la anamnesis y el examen físico puede conllevar a infradiagnosticar el problema<sup>1,5</sup>. Aunque el estudio electrofisiológico no tiene un valor diagnóstico en sí mismo de acuerdo con la ADA, puede ayudar a confirmar el diagnóstico<sup>1</sup>. El electromiograma evidencia la existencia de una polineuropatía mixta, con datos de pérdida axónica y desmielinización supeditada a la longitud<sup>2</sup>.

En el caso que nos ocupa de esta mujer, la aparición aislada, de forma brusca, sin otras complicaciones microvasculares asociadas y el predominio motor de la neuropatía hacían pensar que pudiera haber otra causa concurrente con la diabetes y responsable de la afectación neural, lo cual se confirmó con el estudio electrofisiológico, al ser concordante con una polineuropatía inflamatoria aguda. El hallazgo de una masa osteoesclerótica sacra y la gammapatía monoclonal con elevación de cadenas lambda en orina nos pusieron sobre la pista de una polineuropatía paraneoplásica, en la que los síntomas suelen ser de evolución rápida, con aparición incluso anterior a la propia neoplasia y sin encontrar mejora hasta instaurar un tratamiento antineoplásico adecuado.

El síndrome POEMS es el acrónimo de varias manifestaciones: *polyneuropathy*, *organomegaly*, *endocrinopathy*, *monoclonal protein* y *skin changes*. De entre ellas, la manifestación clínica más frecuente asociada al síndrome es una polineuropatía sensitivo-motora. Se trata de un raro trastorno sistémico paraneoplásico secundario a una discrasia de células plasmáticas, de muy baja prevalencia, más descrito en población japonesa<sup>6-8</sup>. Es más frecuente en hombres (63%), con edad promedio de 51 años. La causa de este síndrome es desconocida, aunque se ha asociado a la sobreproducción crónica de citoquinas y agentes pro-inflamatorios (VEGF, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6), que conlleva un aumento de la permeabilidad vascular, microangiopatía y neovascularización<sup>7,9</sup>. Estos agentes pro-inflamatorios condicionan además un empeoramiento de la insulinorresistencia.

Para el diagnóstico del síndrome POEMS se requieren<sup>8,9</sup>:  
Criterios mayores (ambos requeridos):

- Polineuropatía.
- Proliferación monoclonal de células plasmáticas (lambda).

Otros criterios mayores (uno requerido):

- Lesiones óseas escleróticas.
- Síndrome de Castleman.
- Elevados niveles de VEGF.

Criterios menores (uno requerido):

- Organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatía).
- Aumento del volumen extravascular (edema, ascitis, derrame pleural).
- Endocrinopatía (adrenal, tiroidea, gonadal, paratiroidea, pancreática); se excluyen diabetes o hipotiroidismo por ser estas patologías bastante comunes en la población general.
- Cambios en la piel (hiperpigmentación, hipertrichosis, plétora, acrocianosis, flushing).
- Papiledema.
- Trombocitosis/policitemia.

La endocrinopatía en este síndrome se ha estimado que afecta hasta al 84% de pacientes<sup>7,9</sup>. Existen pocos trabajos realizados y está escasamente estudiada. Su patogénesis es aún desconocida. Parece que la disfunción glandular es funcional, más que por daño estructural, pues las glándulas endocrinas aparecen normales en la autopsia<sup>10</sup>. Los trastornos endocrinos encontrados son múltiples. Los estudios de la clínica Mayo, publicados en 2007, con una base de datos recogida entre 1960 y 2006, identificaron a 170 pacientes con síndrome POEMS, de los cuales 64 tuvieron una evaluación endocrina completa y 54 (84%) tuvieron una endocrinopatía reconocida. El hipogonadismo fue la anomalía más común, expresada por niveles bajos de testosterona en el 79% de los hombres y disfunción eréctil en el 61%. Asimismo se observó elevación de la TSH en el 58% de pacientes (de los cuales la mitad tenían T4L normal, sugestivo de hipotiroidismo subclínico, y la otra mitad

hipotiroidismo abierto), anormalidades en el metabolismo de la glucosa en el 48%, hipocalcemia en el 27% e insuficiencia adrenal en 6 de los 9 pacientes testados. El 54% de pacientes evidenciaron múltiples endocrinopatías en los 4 ejes<sup>7</sup>.

El curso natural de esta enfermedad es crónico, con una esperanza de vida media mejor que el del mieloma múltiple, teniendo una supervivencia estimada de 14 años<sup>9</sup>.

Los bajos niveles de VEGF son predictores de mejor respuesta a la terapia. La progresión de la neuropatía periférica, la bronconeumonía y la anasarca son las causas más frecuentes de muerte. El pronóstico no está relacionado con el número de criterios menores presentes al diagnóstico y sigue un curso clínico variable en función de la efectividad de la terapia de la discrasia sanguínea<sup>6,9</sup>.

Respecto al tratamiento no hay un *gold standard* establecido, dado que no hay ensayos controlados aleatorizados en la literatura<sup>6,9</sup>. Existen varias modalidades de tratamiento, entre las que se encuentran radioterapia, quimioterapia y el trasplante autólogo de células plasmáticas<sup>6</sup>.

A modo de conclusión, reseñar que la polineuropatía diabética, incluso en pacientes con diabetes de larga evolución y mal control crónico, requiere siempre un diagnóstico diferencial, que en general no requiere procesos diagnósticos complejos, sino que con los propios datos de la anamnesis y una exploración detallada podemos tener suficiente en la mayoría de los casos. Debemos tener en cuenta en el diagnóstico diferencial la posibilidad de una polineuropatía paraneoplásica, sobre todo cuando exista un predominio motor de la polineuropatía. Además, si se cumplen los criterios del síndrome POEMS no hay que olvidar que puede verse asociada una endocrinopatía, por lo que es preceptivo la realización de un perfil hormonal basal y el cribado de posibles endocrinopatías presentes.

## Bibliografía

1. Callahan BC, Hur J, Feldman EL. Diabetic neuropathy: One disease or two? *Curr Opin Neurol*. 2012;25:536-41.
2. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Complicaciones de la diabetes mellitus. Neuropatía diabética. Tratado de Endocrinología. Williams Tratado de endocrinología. 11.ª ed. ElsevierPL Barcelona (España); 2009.
3. Calle Pascual AL, Runkle Vega I, Díaz Pérez JA, Durán Hervada A, Romero Pérez L. Enfoque diagnóstico y terapéutico del paciente con pie diabético. *Av Diabetol*. 2006;22:42-9.
4. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012;11:521-34.
5. Ouyolu N, Akarsu E, Madenci S, Torun O, Yilmaz UcanM. Clinical characteristics of patients with diabetic polyneuropathy: The role of clinical and electromyographic evaluation and the effect of the various types on the quality of life. *Int J Clin Pract*. 2008;62:1019-25.
6. Méndez-Herrera CR, Cordoví-Rodríguez D. POEMS syndrome: A review of the literatura. *Rev Neurol*. 2011;53:44-50.
7. Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A, Basu A, Montori VM, Brennan MD. Endocrinopathy in POEMS syndrome: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:836-42.
8. Gimenez-Roqueplo AP, Casanova S, Bruckert E, Bolgert F, Turpin G. Les endocrinopathies dans le POEMS syndrome. À propos de quatre observations. *Presse Med*. 1994;23:1243-6.
9. Tefferi A, Dispenzieri A. Annual clinical updates in hematological malignancies: POEMS syndrome: uptodate on

- diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2011;86:592–601.
10. Ashawesh K, Fiad TM. Spontaneous recovery of adrenal insufficiency in POEMS syndrome. *The Medscape Journal of Medicine.* 2009;11:21.

Beatriz González Aguilera\*, Domingo Acosta Delgado  
y Raquel Guerrero Vázquez

*Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España*

\* Autor para correspondencia.

*Correo electrónico:* beag141186@hotmail.com  
(B. González Aguilera).