



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## E-CASOS CLÍNICOS

### Hemangiomas glomeruloides y síndrome POEMS



I. Hernández Aragüés<sup>a,\*</sup>, A. Pulido Pérez<sup>a</sup>, C. Ciudad Blanco<sup>a</sup>, V. Parra Blanco<sup>b</sup>  
y R. Suárez Fernández<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

#### PALABRAS CLAVE

Síndrome de Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, M proteína, Skin abnormalities; Hemangioma glomeruloide; Síndrome paraneoplásico

#### KEYWORDS

Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin abnormalities syndrome; Glomeruloid hemangioma; Paraneoplastic syndrome

**Resumen** El síndrome POEMS es una manifestación paraneoplásica asociada a procesos hematológicos como el mieloma múltiple y la enfermedad de Castleman. El acrónimo engloba las manifestaciones clínicas más frecuentes (*Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin abnormalities*). Dentro de las manifestaciones cutáneas, destaca por su especificidad la aparición de hemangiomas glomeruloides. Pese a no ser patognomónicos de la enfermedad, su aparición debe hacer sospechar la presencia del síndrome POEMS o su eventual desarrollo, ya que pueden aparecer años antes del desarrollo completo del síndrome. Presentamos 2 mujeres adultas con discrasias de células plasmáticas y aparición brusca de lesiones de aspecto vascular compatibles histológicamente con hemangiomas glomeruloides. Debemos reconocer la posible aparición de este tipo de tumores vasculares en los pacientes con síndrome POEMS para su diagnóstico precoz.

© 2016 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### Glomeruloid hemangioma and POEMS syndrome

**Abstract** POEMS syndrome is a paraneoplastic manifestation associated with hematopoietic disorders such as multiple myeloma and Castleman disease. POEMS is an acronym for the main clinical features of the syndrome, namely, Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M protein, and Skin abnormalities. Glomeruloid hemangiomas are considered to be a specific clinical marker of POEMS syndrome. However, while they are not pathognomonic, their presence should raise suspicion of this syndrome or alert clinicians to its possible future development, as these lesions can appear years before the onset of the syndrome. We report the cases of 2 women with plasma cell dyscrasias and sudden onset of lesions with a vascular appearance and histologic findings consistent with glomeruloid hemangioma. Recognition of this vascular tumor is important for the early diagnosis of POEMS syndrome.

© 2016 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ignaciohdezaragues@gmail.com](mailto:ignaciohdezaragues@gmail.com) (I. Hernández Aragüés).

## Introducción

El síndrome POEMS es un fenómeno paraneoplásico poco frecuente que aparece en distintas discrasias de células plasmáticas. Además de manifestaciones a nivel neurológico, hematológico y endocrino, presenta una amplia variedad de hallazgos cutáneos. Entre las distintas formas de afectación cutánea, destaca por su especificidad la aparición de hemangiomas glomeruloides.

## Caso 1

Mujer de 50 años con antecedentes médicos de hipertensión arterial, dislipidemia y policitemia vera por la cual había realizado sangrías en numerosas ocasiones. También presentaba hipotiroidismo de diagnóstico reciente por el que recibía tratamiento hormonal sustitutivo. La paciente requirió ingreso hospitalario por un cuadro de pérdida de fuerza en miembros inferiores y parestesias asociadas de 6 meses de evolución que había empeorado progresivamente, con diagnóstico de polirradiculoneuropatía mixta. Además, se encontró un componente monoclonal IgA débil y una lesión lítica en hueso ilíaco izquierdo. Tras el estudio de médula ósea y de realizarse PET-TAC, se llegó al diagnóstico de plasmocitoma solitario. Asimismo refería la aparición en los últimos 2 meses de numerosas lesiones papulosas asintomáticas en tronco y extremidades superiores. En la exploración, destacaban varias pápulas violáceas de aspecto vascular, superficie lisa y de diámetro medio de 5 mm en el escote y en

la cara interna de los brazos (fig. 1). Dermatoscópicamente, presentaban áreas rojo lechosas y pequeñas estructuras circulares rojizas, algunas dispuestas de forma lineal. También se apreciaba hipertrichosis en las ramas mandibulares, el labio superior y en el dorso de las manos y antebrazos, así como leve hiperpigmentación difusa en zonas fotoexpuestas. El estudio histopatológico de una de las pápulas descritas demostró una lesión dérmica compuesta por múltiples formaciones de aspecto glomeruloide, con 2 tipos de vasos. Por un lado, presentaba vasos centrales sinusoidales CD34– y, a nivel periférico, vasos de aspecto capilar CD34+, compatibles con hemangioma glomeruloide. Ambos tipos de vasos eran CD 31+, CD 68+ y VEGF+ (fig. 2). Con este diagnóstico histológico, la presencia de un plasmocitoma solitario unido a un pico monoclonal IgA y el cuadro de polirradiculoneuropatía mixta, se llegó al diagnóstico de síndrome de POEMS.

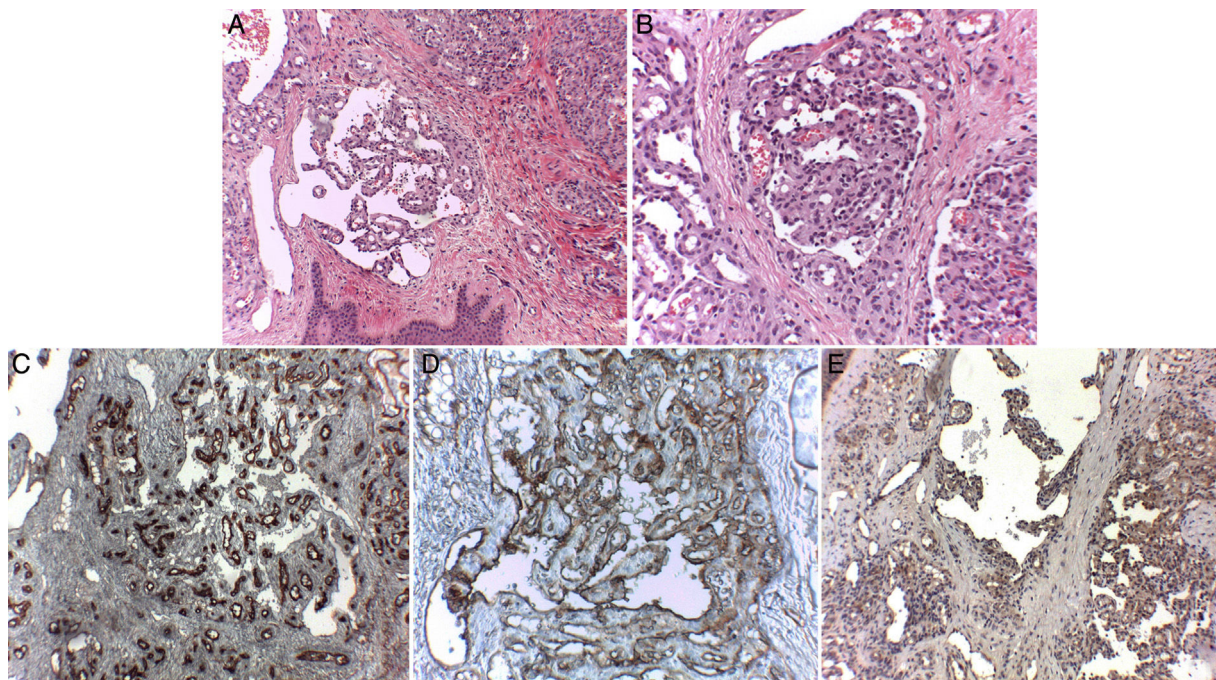
## Caso 2

Mujer de 82 años con antecedentes de hipertensión arterial y mieloma múltiple IgM kappa que ingresó en nuestro centro por fracturas patológicas a nivel costal y clavicular. La paciente ya había sufrido episodios previos de fracturas patológicas por lesiones líticas óseas múltiples. Durante su estancia hospitalaria se realizó un frotis sanguíneo, donde se objetivó la presencia de un 30% de células plasmáticas. También se detectó insuficiencia renal asociada a hipercalcemia. Fue valorada por aparición brusca en 48 h de numerosas

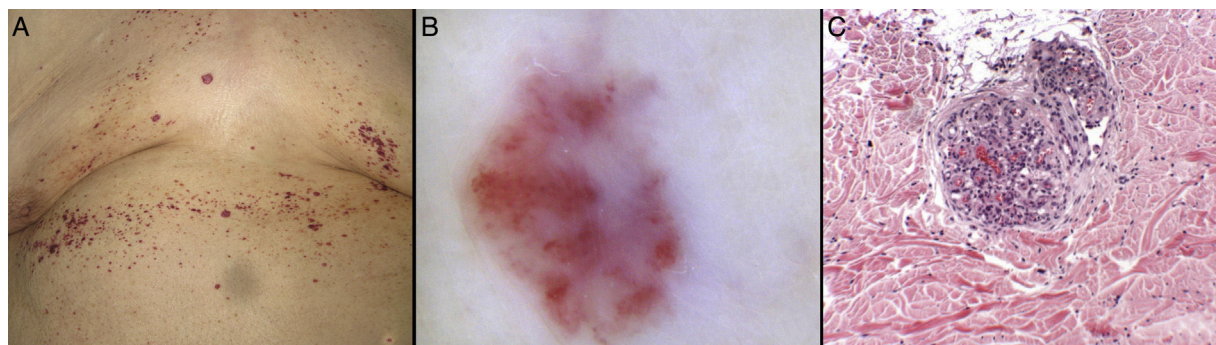


**Figura 1** A, B) Pápulas violáceas cupuliformes de aspecto vascular en escote y brazos. C) Hipertrichosis a nivel malar. D) Imagen dermatoscópica con áreas rojo lechosas.





**Figura 2** Estudio anatomopatológico de pápula de escote. A) Múltiples formaciones de aspecto glomeruloide a nivel dérmico (hematoxilina-eosina x10). B) Imagen a mayor detalle (hematoxilina-eosina x20). C) Tinción CD 34+ exclusivamente a nivel de los vasos capilares (hematoxilina-eosina x20). D) Tinción CD31+ de vasos sinusoidales y capilares del hemangioma glomeruloide (hematoxilina-eosina x20). E) Tinción VEGF+ presente a nivel de ambos tipos de vasos (hematoxilina-eosina x20).



**Figura 3** A) Múltiples máculas y pápulas eritematovioláceas de aspecto vascular a nivel de zona submamaria y abdomen. B) Imagen dermatoscópica con áreas rojo lechosas y puntos rojizos de disposición lineal. C) Estructuras de aspecto glomeruloide a nivel dérmico con presencia de vasos sinusoidales periféricos y vasos capilares que proyectan hacia la luz del vaso (Tinción hematoxilina-eosina x10).

máculas y pápulas de color eritematovioláceo intenso, de aspecto vascular a nivel de zonas submamarías, abdomen, ingles y espalda (fig. 3). Dermatoscópicamente, presentaba también áreas rojo lechosas y pequeñas estructuras circulares rojizas. Las pruebas complementarias descartaron alteraciones de la coagulación o en el recuento plaquetario que justificaran dichas lesiones. El estudio histopatológico de una de las lesiones mostró una proliferación de vasos capilares, algunos dilatados; en la luz de algunos de estos vasos se apreciaban otras luces vasculares de pequeño tamaño dispuestas en un patrón glomerular, compatibles con hemangioma glomeruloide (fig. 3). El endotelio de dichas luces vasculares era CD 31+ y CD 34+. Pese al tratamiento con talidomida, corticoides sistémicos y ciclofosfamida, el

cuadro hematológico progresó hasta causar la muerte de la paciente.

### Discusión

El síndrome de POEMS es un síndrome paraneoplásico que aparece en el contexto de discrasias monoclonales de células plasmáticas y también en la enfermedad de Castleman<sup>1,2</sup>. Su nombre es un acrónimo que refleja las principales características clínicas: polineuropatía (P), organomegalia (O), endocrinopatía (E), gammapatía monoclonal (M) y cambios cutáneos (*Skin changes*, en inglés).

Suele afectar a adultos de edad media, con predominancia en el sexo masculino en algunas series.

**Tabla 1** Lesiones cutáneas asociadas a síndrome POEMS

- Hiperpigmentación difusa	- Hipertricosis
- Síndrome de <i>Raynaud</i>	- Cambios esclerodermiformes
- Tumores vasculares	
Hemangioma glomeruloide	
Angioma capilar	
Granuloma piógeno	

Se ha intentado establecer una serie de criterios diagnósticos para el síndrome POEMS que han sufrido modificaciones en los últimos años. Generalmente se acepta que se deben cumplir 2 criterios mayores y, al menos, un criterio menor. Los criterios mayores son la polineuropatía, la gammapatía monoclonal, las lesiones líticas óseas, el aumento de VEGF o la presencia de enfermedad de Castleman. Los criterios menores incluyen organomegalia, endocrinopatía, alteraciones cutáneas, papiledema y trombocitosis<sup>3</sup>. No obstante, un estudio retrospectivo puso de relieve cómo basándose únicamente en esta serie de criterios pueden no diagnosticarse determinados casos de presentación atípica<sup>4</sup>.

Algunas de las manifestaciones cutáneas más frecuentes del síndrome son: hiperpigmentación cutánea difusa, hipertricosis, cambios esclerodermiformes, acrocianosis, hiperhidrosis y lesiones vasculares (tabla 1). Estas lesiones vasculares están presentes en hasta un tercio de los pacientes y, a nivel histológico, pueden encontrarse distintos tipos: hemangioma capilar lobulillar, angioma capilar, angiohistiocitoma de células multinucleadas, angioma en penacho o hemangioma glomeruloide<sup>5,6</sup>. En una misma pieza quirúrgica extirpada puede haber focos de varios de estos tipos de tumores vasculares simultáneamente, por lo que se plantea que existe un espectro de hemangiomas asociados al POEMS que presentan un grado diverso de proliferación endotelial en respuesta a estímulos angiogénicos<sup>7</sup>.

El hemangioma glomeruloide, aunque poco frecuente, es la manifestación cutánea más específica del síndrome POEMS y está fuertemente asociado a él. Suele aparecer de forma brusca como pápulas violáceas, cupuliformes, múltiples, de aspecto vascular en el tronco y la raíz de las extremidades. La aparición de forma brusca en días o escasas semanas ayuda a asociar el hemangioma glomeruloide con un síndrome POEMS, ya que una aparición más larvada puede encontrarse en pacientes sin otra clínica asociada. También puede presentarse como nódulos subcutáneos azulados o con pápulas cerebriiformes<sup>8</sup>.

El estudio histopatológico revela estructuras dérmicas de talla variable, parcheadas en la dermis, bien delimitadas y que recuerdan a los glomérulos renales, con un vaso central más grande y dilatado de aspecto sinusoidal, y en la periferia de este una serie de pequeños vasos capilares.

El primer tipo de vasos está formado por células endoteliales sinusoidales que son CD 31+, CD 68+, CD 34—<sup>9</sup>. Las proyecciones hacia el interior del espacio vascular están formadas por células endoteliales capilares intercaladas con células estromales. Estas células estromales presentan glóbulos eosinófilos PAS+ debidos al depósito de inmunoglobulinas. A diferencia de las células sinusoidales, las células endoteliales capilares son CD 31+, CD 68+ y CD 34+.

Se ha demostrado, como ocurría en la primera de nuestras pacientes, que las células endoteliales de ambos tipos expresan VEGF y su receptor Flt-1<sup>10</sup>, hecho que apoya al VEGF como uno de los probables agentes etiológicos de la enfermedad.

Ha habido diversos autores que han descrito casos de hemangiomas glomeruloides sin POEMS asociado<sup>11,12</sup>. No obstante, muchos de ellos tuvieron un período de seguimiento relativamente corto, ya que hay casos de pacientes con hemangiomas glomeruloides que aparecieron hasta 10 años antes de la instauración del síndrome POEMS<sup>9,13</sup>.

La etiopatogenia del síndrome POEMS no depende de la producción anómala de inmunoglobulinas, sino que se cree que intervienen varios factores. Por un lado, una producción elevada de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ) explicaría síntomas como la polineuropatía, la hiperpigmentación y las alteraciones endocrinas. También existe una mayor concentración de VEGF y metaloproteinasas en estos pacientes frente a sujetos control o con mieloma múltiple aislado<sup>10,14</sup>. Estos 2 factores actúan a nivel del endotelio y de las células de músculo liso, cumpliendo un papel relevante en la angiogénesis y neovascularización. El VEGF es un mitógeno selectivo para células endoteliales, generalmente producido por plaquetas y células plasmáticas. Ejerce su mecanismo de acción a través de 2 receptores VEGF, VEGFR-1 (Flt-1) y VEGFR-2 (KDR/Flt-1).

Los hemangiomas glomeruloides también se asocian en ocasiones a enfermedad de Castleman, un proceso linfoproliferativo poco frecuente. Esta enfermedad comparte un perfil de citocinas proinflamatorias similar al síndrome POEMS, lo que justifica esta asociación y la presencia de sintomatología similar.

En el tratamiento del síndrome POEMS existen varias modalidades terapéuticas beneficiosas: corticoides sistémicos, radioterapia y agentes alquilantes. Otros enfoques más recientes son el trasplante autólogo de células hematopoyéticas, el inhibidor de VEGF, bevacizumab y la lenalidomida.

En conclusión, el diagnóstico de hemangioma glomeruloide siempre debe hacer sospechar un eventual síndrome POEMS. Su hallazgo hace necesario el seguimiento evolutivo del paciente durante un período de tiempo prolongado para descartar procesos hematológicos asociados.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Jeunon T, Sampaio AL, Caminha RC, Reis CU, Dib C. Glomeruloid hemangioma in POEMS syndrome: A report on 2 cases and a review of the literature. *An Bras Dermatol*. 2011;86:1167–73.
2. Chan JK, Fletcher CD, Hicklin GA, Rosai J. Glomeruloid hemangioma. A distinctive cutaneous lesion of multicentric Castleman's disease associated with POEMS syndrome. *Am J Surg Pathol*. 1990;14:1036–46.
3. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2014;89:214–23.
4. Ofra Y, Yishay O, Elinav E, Eran E. POEMS syndrome: Failure of newly suggested diagnostic criteria to anticipate the development of the syndrome. *Am J Hematol*. 2005;79:316–8.
5. Rongioletti F, Gambini C, Lerza R. Glomeruloid hemangioma: A cutaneous marker of POEMS syndrome. *Am J Dermatopathol*. 1994;16:175–8.
6. Del Río R, Alsina M, Monteagudo J, Torremorell D, González U, Luelmo J, et al. POEMS syndrome and multiple angioproliferative lesions mimicking histiocytomas. *Acta Derm Venereol*. 1994;74:388–90.
7. Perniciaro C. POEMS syndrome. *Semin Dermatol*. 1995;14:162–5.
8. Chan PT, Lee KC, Chong LY, Lo KK, Cheung YF. Glomeruloid hemangioma with cerebriform morphology in a patient with POEMS syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:775–7.
9. Kishimoto S, Takenaka H, Shibagaki R, Noda Y, Yamamoto M, Yasuno H. Glomeruloid hemangioma in POEMS syndrome shows 2 different immunophenotypic endothelial cells. *J Cutan Pathol*. 2000;27:87.
10. Yamamoto T, Yokozeki H. Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, Flt-1, in glomeruloid haemangioma associated with Crow-Fukase syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:417–9.
11. Gonzalez-Guerra E, Haro MR, Farina MC, Martin L, Manzarbeitia L, Requena L. Glomeruloid haemangioma is not always associated with POEMS syndrome. *Clin. Exp Dermatol*. 2009;34:800–3.
12. Forman SB, Tyler WB, Ferringer TC, Elston DM. Glomeruloid hemangiomas without POEMS syndrome: Series of 3 cases. *J Cutan Pathol*. 2007;34:956–7.
13. Chung WK, Lee DW, Yang JH, Lee MW, Choi JH, Moon KC. Glomeruloid hemangioma as a very early presenting sign of POEMS syndrome. *J Cutan Pathol*. 2009;36:1126–8.
14. Yamamoto T, Kuroda K, Nishioka K. Increased serum level of vascular endothelial growth factor in Crow-Fukase syndrome. *Acta Derm Venereol*. 2001;81:317–8.