



Opis przypadku chorej z zespołem POEMS i towarzyszącymi endokrynopatiami

The POEMS syndrome with coexisting endocrinopathy — case report

Katarzyna Lizis-Kolus¹, Aldona Kowalska¹, Maria Nowakowska-Domagala²

¹Dział Endokrynologii i Medycyny Nuklearnej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii, Kielce

²Dział Onkohematologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii, Kielce

Streszczenie

W niniejszej pracy przedstawiono rzadki przypadek chorej z zespołem POEMS i współistniejącymi endokrynopatiami. W akronimie zawarto schorzenia wchodzące w skład zespołu: polineuropatia, organomegalia, endokrynopatie, gammapatia monoklonalna (białko M), zmiany skórne. Związek między polineuropatią i dyskrazją plazmocytów opisał Crow w 1956 roku. Nazwę POEMS w 1980 roku wprowadził Bardwick, który w akronimie zawarł główne, współistniejące choroby. Polisympmatyczny obraz kliniczny, postępujący przebieg oraz niejednoczasowość występowania objawów istotnie utrudniają diagnostykę.

W opisywanym przypadku pierwsze objawy choroby o 3 lata wyprzedziły ostateczne rozpoznanie. Należały do nich: polineuropatia sensomotoryczna, obrzęki obwodowe, zmiany osteosklerotyczne kości, zmiany skórne, organomegalia. Jako pierwsza z endokrynopatii pojawiła się niedoczynność tarczycy, wymagająca terapii substytucyjnej. Postawienie wczesnej diagnozy utrudnił brak białka monoklonalnego w surowicy lub/i moczu, którego obecność jest wymaganym kryterium diagnostycznym. W immunoelektroforezie nie wykazano białka M, dopiero na podstawie testu immunofiksacji wykryto białko M w surowicy oraz w moczu. Po 3 latach od wystąpienia pierwszych objawów pojawił się wtórny brak miesiączki w przebiegu hipogonadyzmu hipogonadotropowego.

W leczeniu zastosowano początkowo monoterapię steroidami, a następnie melfalan z prednizonem. Z uwagi na progresję choroby zastosowano leczenie talidomidem. Uzasadnienie terapii wynika z potencjalnej roli czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*) w patogenezie zespołu POEMS, a działanie talidomidu antagonizuje ten czynnik. Działaniem niepożądanym terapii było zaostrzenie się polineuropatii. Po zaniechaniu terapii talidomidem, włączono chemioterapię według zmodyfikowanego schematu *Vincristine Adriblastine Dexamethasone* (VAD).

Przedstawiony przypadek wskazuje na konieczność bezterminowej obserwacji pacjentów z zespołem POEMS w związku z możliwością pojawienia się innych schorzeń w przebiegu choroby. Przy współistnieniu polineuropatii z dyskrazją plazmocytów należy brać pod uwagę tę rzadką chorobę i przeprowadzić wnikliwą diagnostykę w kierunku innych schorzeń zawierających się w akronimie POEMS.

(*Endokrynol Pol* 2007; 58 (3): 238–243)

Słowa kluczowe: zespół POEMS, endokrynopatie, polineuropatia czuciowo-ruchowa, gammapatia monoklonalna

Abstract

We present a case of a woman with unique multisystem disorder — POEMS syndrome and endocrine abnormalities coexisting with it. The POEMS acronym comprises the dominant features: polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein (M protein), skin changes. Association between plasma cell dyscrasia and polyneuropathy, was described in 1956 year by Crow. The main features were coined in the acronym POEMS by Bardwick in 1980 year. The polisympomatic clinical picture, progressive course and no-concurrent manifestations of main features impede the diagnosis.

In this case, the first symptoms were the sensimotor polyneuropathy, peripheral oedema, osteosclerotic bone lesions, skin changes, organomegaly. They preceded diagnosis by 3 years. The first endocrinopathy was hypothyroidism. Definite diagnosis was delayed because we couldn't detect the presence of M protein. Immunoelectrophoresis didn't detect it, but



Lek. Katarzyna Lizis-Kolus
Dział Endokrynologii i Medycyny Nuklearnej
Świętokrzyskiego Centrum Onkologii
ul. S. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce
tel.: 041 367 42 10, faks: 041 345 68 82
e-mail: katarzyna.lizis@onkol.kielce.pl

analysis by immunofixation detected M protein in serum and urine. Within 3 years of the first symptoms, she developed hypogonadism hypergonadotropic.

At first, the monotherapy with corticosteroids was used, then — melfalane with prednisone. Due to the progression of the disease, a thalidomide was used in therapy (it is anti-VEGF agent). One of the side effects of the treatment of thalidomide is the progression of polyneuropathy, which was observed in this patient. After finishing this therapy she received chemotherapy.

This case report imposes the necessity of constants observation of patients with POEMS syndrome because there is a possibility of their developing other disorders. In the event of coexistence polyneuropathy and plasma cell dyscrasia, this disease should be taken into consideration.

(*Pol J Endocrinol* 2007; 58 (3): 238–243)

Key words: POEMS syndrome, endocrinopathy, sensimotor polyneuropathy, monoclonal protein

Wstęp

Zespół POEMS (zespół Crow-Fukasa, z. Takatsuki) jest rzadkim schorzeniem układowym, definiowanym jako współistnienie polineuropatii, organomegalii, endokrynopatii, gammopatii monoklonalnej oraz zmian skórnych.

Celem pracy jest przedstawienie przypadku 43-letniej chorej z zespołem POEMS i towarzyszącymi endokrynopatiami. Od maja 2002 roku pacjentka skarżyła się na postępujące ogólne osłabienie, bóle, parestezje części dystalnych kończyn dolnych z towarzyszącymi obrzękami podudzi, rumień w okolicy twarzy, zasinienie podudzi i dłoni, szczególnie w zakresie paliczków dystalnych. W 2003 roku z powodu progresji objawów przeprowadzono diagnostykę szpitalną. W badaniu przedmiotowym poza zmianami skórnymi i obrzękami podudzi stwierdzono powiększenie wątroby i śledziony. W badaniu neurologicznym wykazano porażenie zgięcia grzbietowego, niedowład zgięcia podeszwowego stóp, odruchy ścięgniaste w zakresie kończyn dolnych osłabione, okostnowe — zniesione. Poza tym stwierdzono niedoczulicę o typie skarpetek, zniesienie czucia wibracji do poziomu talerzy biodrowych. Próba Romberga dodatnia tylnosnurowa, chód brodzący. W badaniach dodatkowych stwierdzono nieprawidłowe wartości liczby płytek krwi — trombocytozę ($330 \times 10^9/l$) — oraz niedobór witaminy B₁₂ (116 pg/ml). W immunoelektroforezie nie stwierdzono nieprawidłowości. Nie wykazano obecności białka monoklonalnego ani łańcuchów lekkich w surowicy, moczu oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym. Na podstawie oznaczeń hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*) (5,14 $\mu j m/ml$) i wolnych hormonów tarczycy (fT₄ — 8,89 pmol/l, fT₃ — 3,73 pmol/l) rozpoznano jej niedoczynność i włączono substytucyjną dawkę preparatu lewoskrętnej tyroksyny (L-T₄). Nie dokonano oceny innych endokrynopatii. W badaniach obrazowych (USG i tomografia komputerowa [TK]) narządów jamy brzusznej stwierdzono hepatosplenomegalię. Wyniki mielogramu i trepanobiopsji były prawidłowe. Na podstawie badania elek-

tromiograficznego rozpoznano uszkodzenie na poziomie włókien ruchowych i czuciowych nerwów kończyn dolnych. Na podstawie badania somatosensorycznego potencjałów wywołanych wskazano na zaburzenia przewodzenia w drogach czuciowych, w ich odcinku obwodowym. Przeprowadzona diagnostyka nasunęła podejrzenie zespołu POEMS. Rozpoznanie utrudnił brak wyników badań potwierdzających gammopatię monoklonalną. W terapii obok preparatu L-T₄ zastosowano prednizon (70 mg/d), bez pozytywnego efektu. W 2005 roku podczas kolejnej hospitalizacji poszerzono diagnostykę. W wywiadzie poza progresją neuropatii pojawił się wtórny brak miesiączki. Wyniki badań laboratoryjnych nie różniły się istotnie w porównaniu z wynikami poprzednimi. Stężenie TSH w trakcie substytucji preparatem L-T₄ mieściło się w zakresie wartości referencyjnych. Poszerzenie diagnostyki o test immunofiksacji pozwoliło na wykrycie w surowicy i w moczu białka monoklonalnego klasy IgA o łańcuchu lekkim typu lambda. Wyniki trepanobiopsji i mielogramu były nadal prawidłowe. W badaniu MR kręgosłupa L-S, kości miednicy i kości udowych opisano liczne ogniska sklerotyzacji. Po upływie 6 miesięcy powtórzono trepanobiopsję — plazmocyty (CD 38+) stanowiły około 5% wszystkich komórek. Na podstawie uzyskanego wyniku zdiagnozowano zespół POEMS. Z powodu dużej różnorodności postulowanych w piśmiennictwie endokrynopatii w zespole POEMS dokonano oceny hormonalnej. Wyniki przedstawiono w tabeli I.

Nie stwierdzono zaburzeń gospodarki węglowodanowej i wodno-elektrolitowej.

W badaniu USG tarczycy wykazano jej nieznaczne powiększenie (objętość płata prawego 13,33 cm³, lewego — 11,5 cm³), z prawidłową echogenicznością, bez zmian ogniskowych. Obraz nadnerczy i narządu rodowego w ocenie USG i TK był w normie. Z powodu nieznacznej hiperprolaktynemii i nieprawidłowego jej profilu dobowego wykonano rezonans magnetyczny (MR, *magnetizing resonanse*) przysadki. Nie stwierdzono patologicznych zmian ogniskowych

Tabela I

Wyniki oznaczeń hormonalnych i przeciwciał przeciwtarczycowych u chorej z zespołem POEMS

Table I

Laboratory assays of hormone and anti-thyroid antibodies in the patient with POEMS syndrome

Hormon/przeciwciało	Wynik	Normy laboratoryjne
Kortyzol — godzina 8.00	7,1 µg/dl	5–25 µg/dl
PTH	24,7 pg/ml	10–69 pg/ml
HGH	1,93 µjm./ml	0–15 µjm./ml
IGF-1	132,9 ng/ml	123–406 ng/ml
PRL — profil dobowy	534...535...536...537...539...54 mjm./ml	40–530 mjm./ml
FSH	86,7 mjm./ml	3–14 mjm./ml
LH	20,3 mjm./ml	1,1–11,6 mjm./ml
E ₂	< 20 pg/ml	20–160 pg/ml
TSH w trakcie substytucji L-T ₄	1,49 µjm./ml	0,4–4,0 µjm./ml
anty-TPO	12,5 j./l	0–60 j./l
anty-Tg	158,8 j./l	0–60 j./l
anty-TSH-R	Nie stwierdzono	

PTH (*parathyroid hormone*) — hormon polipeptydowy; HGH (*human growth hormone*) — hormon wzrostu; IGF-1 (*insulin-like growth factor*) — insulinopodobny czynnik wzrostu; PRL — profil dobowy; FSH (*follicle-stimulating hormone*) — hormon folikulotropowy; LH (*luteinizing hormone*) — hormon luteinizujący; TSH (*thyroid stimulating hormone*) — hormon tyreotropowy; anty-TPO (*thyroid peroxidase*) — przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej; anty-Tg (*thyroglobulin*) — przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie

w przysadce, ale opisano wnikanie przestrzeni podpajęczynówkowej w obręb siodła. W terapii od 2005 roku po jednoznacznym rozpoznaniu zespołu POEMS zastosowano melfalan z prednizonem. Wobec braku skuteczności tego leczenia zastosowano talidomid z deksametazonem.

Z powodu znacznej progresji polineuropatii, po 5 miesiącach leczenia odstawiono talidomid i włączono chemioterapię według zmodyfikowanego programu *Vincristine Adriblastine Dexamethasone* (VAD): doksorubicyna + deksametazon. Po 5 cyklach uzyskano stabilizację choroby. Z uwagi na rozległość zmian kostnych nie zastosowano radioterapii.

Omówienie

Zespół POEMS jest bardzo rzadką chorobą układową, w której współistnieją: polineuropatia, organomegalia, endokrynopatie, gammopatia monoklonalna i zmiany skórne. Choroba dotyczy najczęściej chorych w 5.–6. dekadzie życia, częściej mężczyzn [1–3]. Mediana przeżycia na podstawie różnych opracowań wynosi 12–165 miesięcy, a 5-letnie przeżycie dotyczy około 60% chorych [1, 2].

Kryteria diagnostyczne zespołu POEMS przedstawiono w tabeli II [1, 2].

Do rozpoznania konieczne są 2 duże i 1 małe kryterium. Opisana chora spełnia kryteria rozpoznania zespołu POEMS — oprócz 2 wielkich kryteriów wystąpiły

Tabela II

Kryteria diagnostyczne zespołu POEMS według Dispenziera i wsp. [1, 2]

Table II

Criteria for the diagnosis of POEMS syndrome — Dispenziera et al. [1, 2]

Wielkie kryteria	Polineuropatia monoklonalna Dyskrazja plazmocytów
Małe kryteria	Sklerotyczne zmiany kości Choroba Castlemana Organomegalia Endokrynopatie Obrzęki Zmiany skórne Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego
Częste współistnienie	Pałeczkowatość paliczków Zmniejszenie masy ciała Trombocytoza Policytemia Potliwość
Możliwe współistnienie	Nadciśnienie płucne Choroba restrykcyjna płuc Choroba zatorowo-zakrzepowa Bóle stawowe Kardiomiopatia zastoinowa Gorączka Obniżone stężenie witaminy B ₁₂ Biegunka

endokrynopatie, zmiany osteosklerotyczne kości, organomegalia, trombocytoza i zmiany skórne.

Najważniejszą cechą zespołu jest ostra, postępująca polineuropatia czuciowo-ruchowa (z dominacją komponenty ruchowej) spowodowana demielinizacją, a związana z dyskracją komórek plazmatycznych [1–4]. Objawia się obwodowymi ubytkami czuciowo-ruchowymi z dośrodkową progresją.

U wszystkich chorych stwierdza się obecność białka monoklonalnego M klasy IgG lub IgA, składającego się najczęściej z łańcuchów lekkich lambda lub tylko łańcuchów lekkich [2, 4, 5]. Jest to jedna z cech różnicujących zespół POEMS od szpiczaka (przewaga łańcuchów lekkich kappa). Białko M u chorych z zespołem POEMS stwierdza się głównie we krwi (85–90%), rzadko w moczu [5]. W detekcji białka monoklonalnego i łańcuchów lekkich pomocny jest test immunofiksacji [1, 2]. W trepanobiopsji, w przeciwieństwie do szpiczaka mnogiego, stwierdza się niewielką ilość plazmacytów — 2–5% wszystkich komórek szpiku. Szpik jest bogato komórkowy i/lub wykazuje „pobudzenie komórkowe”. W opisywanym przypadku, w momencie rozpoznania całość obrazu klinicznego wskazywała na zespół POEMS, ale brakowało jednego z podstawowych kryteriów — obecności białka monoklonalnego. Białko M w surowicy i moczu zostało wykryte dopiero po około 2,5-letniej obserwacji testem immunofiksacji. W początkowo wykonywanych badaniach szpiku również nie stwierdzono cech sugerujących zespół POEMS. Wykazano je dopiero w kolejnych badaniach — po upływie 3 lat od pierwszych objawów. Typowym objawem w zespole POEMS są zmiany osteosklerotyczne kości pojedyncze lub mnogie — w przeciwieństwie do szpiczaka, gdzie dominują zmiany osteolityczne, bez towarzyszącej bolesności [1–6]. Organomegalia dotyczy głównie wątroby (50–60%), śledziony, węzłów chłonnych [1–5]. Udokumentowaną chorobę Castlemana ma 11–30% chorych [1, 2, 7, 8]; również endokrynopatie często towarzyszą tej jednostce chorobowej — 50–70% [1–5, 9–12]. Najczęstsze są: pierwotna niedoczynność tarczycy [1–5, 13], ginekomastia [1, 2, 4, 14] i impotencja u mężczyzn, zaburzenia miesiączkowania [1–6, 14], hipogonadyzm (hipo-/hipergonadotropowy) [1–3, 8, 9], hiperprolaktynemia [1, 2, 4, 14, 15], cukrzyca [1–3, 13, 16]. Opisywano zaburzenia czynności przytarczyc, nadnerczy (pierwotna i wtórna niedoczynność) [1, 2, 5, 10], wtórną niedoczynność tarczycy [1–3], akromegalię [17]. Porównanie częstości występowania endokrynopatii z 3 ośrodków przedstawiono w tabeli III.

Endokrynopatie mogą występować już w chwili rozpoznania lub pojawiać się później w przebiegu choroby. W czasie terapii obserwuje się niekiedy poprawę zaburzeń hormonalnych. Sasano i wsp. [16] opisali chorego z hipogonadyzmem hipogonadotropowym, gdzie

po 3-miesięcznej steroidoterapii uzyskano normalizację stężeń gonadotropin. Mechanizm rozwoju zaburzeń endokrynnych w zespole POEMS jest niejasny. U przedstawionej chorej początkowo rozwinęła się pierwotna niedoczynność tarczycy, a po upływie 3 lat doszło do przedwczesnego wygaśnięcia czynności hormonalnej jajników. Ta rozbieżność czasowa dowodzi możliwości rozwinęcia się innych endokrynopatii w przebiegu zespołu POEMS. Hiperprolaktynemia u tej pacjentki wiąże się prawdopodobnie z zespołem częściowo pustego siodła.

Zmiany skórne dotyczą 68–80% chorych i przyjmują postać plethora, hiperpigmentacji, przebarwień, naczynek lub teleangiektazji, sinicy obwodowej, nadmiernego owłosienia, zmian twardzinopodobnych [1–5, 15–19]. Częste są obrzęki obwodowe. Do znacznie rzadziej występujących objawów w zespole POEMS należą: obniżenie masy ciała, pałeczkatowość dystalnych palców w przebiegu choroby restrykcyjnej płuc, trombocytoza, policytomia [1–4] i niedobór witaminy B₁₂ [20]. Nadciśnienie płucne [21], kardiomiopatia zastoinowa [22], zakrzepy żyłne i tętnicze, niewydolność nerek mogą być przyczyną zgonu chorych z zespołem POEMS [1–4].

Patogeneza tej jednostki chorobowej jest nieznaną. Pewną rolę mogą odgrywać łańcuchy lekkie lambda z powodu ich niezwykle częstej obecności (95% przypadków), ale histopatologicznie nie zostało to potwierdzone [1, 2]. Obserwuje się zwiększone stężenia cytokin Il-1 β , Il-6 i czynnika martwicy nowotworów (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) [1, 2, 23–28], które są wyższe niż u chorych ze szpiczakiem, oraz obniżone stężenie erytropoetyny [29]. Największą rolę przypisuje się czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*), który wydzielany przez trombocyty i plazmocyty promuje rozplęwanie naczyń, angiogenezę, migrację monocytów i makrofagów, a w efekcie — obliterację naczyń [1, 2, 23, 30]. Tłumaczy to zjawisko organomegalii, obrzęków i zmian skórnych. Jego rola w polineuropatii jest mniej jasna, bierze się pod uwagę zaburzenia ukrwienia nerwów. Obserwuje się także podwyższone stężenie tkankowego inhibitora metaloproteinaz-1 (TIMP-1, *tissue inhibitor of metalloproteinases-1*) [1, 2].

Dotychczas nie ustalono skutecznej terapii zespołu POEMS. Leczenie obejmuje radio-, chemo- i steroidoterapię [1, 2, 31]. Ogniska osteosklerotyczne pojedyncze lub na ograniczonym obszarze są wskazaniem do radioterapii [1, 2]. W przypadku rozsianych zmian włącza się leczenie systemowe. Podejmuje się próby leczenia zmian kostnych ¹⁵³Sm-EDTMP oraz ⁸⁹Sr [1, 2, 32]. W chemioterapii stosuje się związki alkilujące jako monoterapię lub w skojarzeniu ze steroidami. Niektórzy chorzy dobrze reagują na monoterapię steroidami [1, 2]. Stosuje się także autologiczną transplantację hemato-

Tabela III

Porównanie częstości występowania endokrynopatii na podstawie zestawień z 3 ośrodków według Dispenziera i wsp. [2]

Table III

Comparison of frequency the endocrinopathy which are included in POEMS syndrome on the basis of the reports from three medical centers — Dispenziera et al. [2]

Endokrynopatia	Dispenziera i wsp. [%] n = 99	Soubier i wsp. [%] n = 25	Nakanishi i wsp. [%] n = 102
Zaburzenia osi gonadalnej	55	Brak danych	Brak danych
Zaburzenia funkcji nadnerczy	16	Brak danych	Brak danych
Hiperprolaktynemia	5	Brak danych	Brak danych
Ginekomastia/mlekoktok	18	Brak danych	Brak danych
Cukrzyca	3	36	25
Niedoczynność tarczycy	14	36	Brak danych
Nadczynność przytarczyc	3	Brak danych	Brak danych

Tabela IV

Kliniczne i laboratoryjne cechy różnicujące jednostki chorobowe, w których polineuropatia obwodowa współistnieje z dyskrazją plazmacytów według Dispenziera i wsp. [1]

Table IV

Clinical and laboratory features which help to difference peripheral neuropathy associated with plasma cell dyscrasia — Dispenziera et al. [1]

Objaw	MGUS	POEMS	Szpiczak mnogi	Amyloidoza	Krioglobulinemia
Obwodowa neuropatia	5%	100%	1–8%	15–20%	25%
Czuciowa/motoryczna polineuropatia	Czuciowa, Ataksja czuciowo-ruchowa	Głównie ruchowa	Czuciowa	Czuciowa, czuciowo-ruchowa	Głównie czuciowa
Organomegalia	–	++	+	++	++
Zmiany skórne	–	++	+	+	+++
Monoklonalne łańcuchy ciężkie	IgM > IgG > IgA	IgG > IgA > IgM	IgG > IgA	IgG > IgA > IgM	IgM > IgG > IgA
Monoklonalne łańcuchy lekkie	Kappa	Lambda	Kappa	Lambda	Kappa
% plazmacytów w szpiku	< 10	< 5	> 10	< 10	< 5
Zmiany kostne	–	+++ Sklerotyczne Sklerotyczne i lityczne	+++ Lityczne	–	–
Trombocytoza	–	++	–	+ / ++	+
Anemia	–	+	++	+	++

poetycznych komórek macierzystych poprzedzoną intensywną chemioterapią [1, 2, 31–33]. Nowe leki w terapii to talidomid i lenalidomid, które hamują VEGF i TNF [1, 2, 32, 34, 35]. Zastosowanie talidomidu ograniczają działania niepożądane — między innymi zaostrzenie polineuropatii — co obserwowano u opisywanej chorej. Próby stosowania gammaglobulin [36], plazmaferezy, INF- α , immunosupresji, kwasu transretinowego nie przyniosły oczekiwanych rezultatów [1, 2, 32].

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić szpiczaka mnogiego, łagodną monoklonalną gammopatię (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*), amyloidozę, krioglobulinemię (tab. IV) [1, 2, 37].

Podsumowanie

Przedstawiony przypadek chorej dowodzi znacznych trudności diagnostycznych i terapeutycznych w zespole POEMS. Wynika to z niejasnej patogenezy i braku

możliwości leczenia przyczynowego, jak również z polisymptomatycznego obrazu klinicznego. W chwili pojawienia się pierwszych symptomów choroby często niemożliwe jest postawienie diagnozy, ponieważ nie wszystkie składowe pojawiają się jednocześnie. Rozpoznanie polineuropatii nie jest problemem, ale konieczne do ustalenia rozpoznania białko monoklonalne lub jego łańcuchy lekkie są nierzadko trudne do wykrycia. Endokrynopatie oraz inne schorzenia mogą być obecne w momencie rozpoznania lub pojawić się w trakcie trwania choroby. Polisymptomatyczny charakter choroby skłania do bezterminowego monitorowania chorych.

Piśmiennictwo

1. Dispenzieri A, Morra E, Weber D. POEMS Syndrome. *Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 360–367.
2. Dispenzieri A, Kyle R, Lacy M i wsp. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003; 101: 2496–2506.
3. Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. POEMS syndrome: a study of 25 cases and review of the literature. *Am J Med* 1994; 97: 543–553.
4. Lagueny A, Bouillot S, Vital C i wsp. POEMS syndrome (or Crow-Fukase syndrome) *Rev Neurol* 2004; 160: 285–295.
5. Zhu WG, Wang Y, Zeng XJ i wsp. A clinical analysis of 32 cases of POEMS syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2006; 45: 108–111.
6. Chong ST, Beasley HS, Daffner RH. POEMS syndrome: radiographic appearance with MRI correlation. *Seletal Radiol* 2006; 35: 690–695.
7. Ku A, Lachmann E, Tunkel R i wsp. Severe polyneuropathy: initial manifestation of Castelman's disease associated with POEMS syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 692–694.
8. Tomic I, Piavec G, Tasic Q i wsp. Transitional type of Castelman's disease manifested as POEMS syndrome. *Vojnosanit Pregl* 2004; 61: 433–444.
9. Ayala-Hernandez I, Martinez-Gonzalez M, Halabe-Cherem J. POEMS syndrome. Report of case. *Gac Med Mex* 1999; 135: 311–315.
10. Horta P, Quevedo I. POEMS syndrome. Report of one case. *Rev Med Chil* 2004; 132: 485–488.
11. Cohnen M, Uppenkamp M, Meusers P. POEMS syndrome. A rare variant of osteosclerotic multiple myeloma with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-gradient and skin lesions. *Med Klin* 1998; 93: 678–682.
12. Singh D, Wadhwa J, Kumar L i wsp. POEMS syndrome: experience with fourteen cases. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 1749–1752.
13. Gimenez-Roqueplo AP, Casanova S, Bruckert E i wsp. Endocrine disease in POEMS syndrome. A propos of 4 cases. *Presse Med* 1994; 23: 1243–1246.
14. Masson C, Krespi Y. POEMS syndrome. 1994; 23: 646–648.
15. Hrycek A, Osławska-Dzierżęga A. Opis przypadku zespołu POEMS. *Wiadomości Lekarskie* 2002; 5: 112–115.
16. Sasano T, Sakurai SI, Hara Y. Improvement in gonadotropin secretion after corticosteroid therapy in case of POEMS syndrome. *Endo J* 1998; 45: 131–134.
17. Pachucki J, Rosłon M, Cieszanowski A. Akromegalia w przebiegu zespołu POEMS. *Endokr Pol* 2005; 56: 707–716.
18. Carcatera A, Santini R, Sozzi G i wsp. Crow-Fukase syndrome (POEMS syndrome). The first Italian presentation of case and review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol* 1990; 125: 97–103.
19. Galleguillos V, Rodriguez MI, Bronfman L. POEMS syndrome: review of case. *Rev Med Cil* 1991; 119: 789–792.
20. Tuite PJ, Bril V. POEMS syndrome in 24-year — old man associated with vitamin B₁₂ deficiency and solitary lytic bone lesion. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1454–1456.
21. Jouve P, Humbert M, Chauveheid MP i wsp. POEMS syndrome-related pulmonary hypertension is steroid-responsive. *Respir Med* 2007; 101: 353–355.
22. Tanus T, Miller HJ. POEMS syndrome presenting with cardiomegaly and cardiomyopathy. *J Intern Med* 1992; 231: 445–448.
23. Nifosi G. POEMS syndrome. *Minerva Med* 2001; 92 (1): 43–47.
24. Orefice G, Morra VB, De Michele G i wsp. POEMS syndrome: clinical, pathological and immunological study of a case. *Neurol Res* 1994; 16: 477–488.
25. Gherardi RK, Belec L, Fromont G i wsp. Elevated levels of interleukin-1 beta (IL-1 beta) and IL-6 serum and increased production of IL-1 beta mRNA in lymph nodes of patients with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes (POEMS) syndrome. *Blood* 1994; 83: 2587–2593.
26. Andres E, Courouau F, Kaltenbach G i wsp. POEMS syndrome: role and value of interleukin-6. *Rev Med Interne* 1996; 17: 145–149.
27. Koike H, Sobue G. Crow-Fukase syndrome. *Neuropathology* 2000; 20 (supl.): S69–S72.
28. Gherardi RK, Authier FJ, Belec L. Pro-inflammatory cytokines: a pathogenic key of POEMS syndrome. *Rev Neurol* 1996; 152: 409–412.
29. Scarlato M, Previtali SC, Carpo M i wsp. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. *Brain* 2005; 128: 1911–1920.
30. Dyck PJ, Engelstad J, Dispenzieri A. Vascular endothelial growth factor and POEMS. *Neurology* 2006; 66: 10–12.
31. Kojima H, Kotsuoka Y, Katsura Y i wsp. Successful treatment of a patient with POEMS syndrome by tandem high-dose chemotherapy with autologous CD 34+ purged stem cells rescue. *Int J Hematol* 2006; 84: 182–185.
32. Dispenzieri A, Gertz MA. Treatment options for POEMS syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 945–953.
33. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K i wsp. Autologous peripheral blood cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology* 2006; 66: 105–107.
34. Kim SY, Lee SA, Ryo HM i wsp. Thalidomide for POEMS syndrome. *Ann Hematol* 2006; 85: 545–546.
35. Sinisalo M, Hietaharju A, Sauranen J i wsp. Thalidomide in POEMS syndrome: case report. *Am J Hematol* 2004; 76: 66–68.
36. Chang YJ, Huang CC, Chu CC. Intravenous immunoglobulin therapy in POEMS syndrome: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1992; 58: 366–369.
37. Rose C, Mahieu M, Hachulla E. i wsp. POEMS syndrome. *Rev Med Interne* 1997; 18: 553–562.