

POTEK IN ZDRAVLJENJE DVEH BOLNIKOV S SINDROMOM POEMS

THE COURSE OF THE DISEASE AND TREATMENT OF TWO PATIENTS WITH POEMS SYNDROME

Irena Umek-Bricman¹, Peter Černelč²

¹ Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

² Hematološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Izvleček

Izhodišča *Opisana sta dva bolnika s sindromom POEMS (polinevropatija, organomegalija, endokrinopatija, monoklonski imunoglobulin, kožne spremembe – skin) v Sloveniji. Prikazani so diagnostični postopki, potek bolezni in zdravljenje.*

Ključne besede *monoklonski imunoglobulini; osteosklerotični plazmocitom; polinevropatija; zdravljenje*

Abstract

Background *Here are presented two cases of a multisystem disorder called POEMS Syndrome (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M protein and Skin changes). The clinical picture, the course of the disease and the treatment are discussed.*

Key words *monoclonal immunoglobulin; osteosclerotic myeloma; polyneuropathy; treatment*

Uvod

Sindrom POEMS (imenovan tudi Crow-Fukase sindrom, PEP sindrom, Takatsuki sindrom) je redka imunoproliferativna bolezen.^{1,2} Klasični sindrom vključuje polinevropatijo (senzoričnomotorično periferno polinevropatijo), organomegalijo (povečane bezgavke, vranica, jetra), endokrinopatijo (prizadetost ščitnice, obščitnic, gonad, trebušne slinavke, nadledvične žleze, hipofize), monoklonsko imunoglobulinemijo in kožne spremembe (hiperpigmentacije, hipertrichoza, hemangiomi).

Sindrom POEMS vključuje dve glavni merili in vsaj eno pomožno.¹

Glavni merili sta senzornomotorična polinevropatija in monoklonska proliferacija plazmatk. Dodatna merila pa so kožne spremembe, endokrinopatija, organomegalija, spremembe v skeletu (osteosklerotične in osteolitične), edemi (periferni edemi, ascites, izlivi), Castelmanova bolezen. Poleg tega se v sklopu sindroma pogosto pojavlja tudi edem papile, hujšanje, pleuralni izlivi, edemi, ascites, trombocitoza, pljučna

hipertenzija, srčno popuščanje, ledvična odpoved in trombotični dogodki.¹

Zdi se, da je ločevanje sindroma POEMS in osteosklerotičnega plazmocitoma s polinevropatijo umetno. Pri bolnikih, ki izpolnjujejo merilo osteosklerotičnega plazmocitoma, so v večjem deležu našli še dodatna merila, ki sodijo že v sklop sindroma POEMS (3). Povezavo med osteosklerotičnim plazmocitomom, Castelmanovo boleznijo in sindromom POEMS še proučujejo, ločitev ni povsem jasna.^{1,8}

Etiopatogeneza bolezni ni povsem poznana. Verjetno so vključeni citokini, opisani so predvsem IL-1b, IL-6, TNFa. Tudi vaskularni endotelni rastni faktor (VEGF) je verjetno vpleten v patogenezo.^{1,9}

Citološki in histološki pregled kostnega mozga in prizadetih organov lahko potrdi kopičenje plazmocitovskih celic. Vendar je v več kot 90 % biopsija kostnega mozga neznačilna in le v 14 % najdemo pri pregledu biopsije kostnega mozga več kot 10 % plazmocitovskih celic.¹

Klon plazmocitovskih celic, ki proizvajajo monoklonski imunoglobulin, je najpogosteje IgG lambda ali IgA

Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

Irena Umek-Bricman, dr. med., Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

lambda (3). Monoklonske proteine redko najdemo v urinu.⁴

Potek bolezni je pokazal, da se bolezen pojavlja v mlajšem obdobju in napreduje počasneje (povprečna starost 51 let, srednje preživetje 97 mesecev) kot pri plazmocitomu (povprečna starost 64 let in povprečno preživetje 30 do 35 mesecev).⁴ Po novejših podatkih je opisano preživetje v povprečju 165 mesecev.¹

Preživetje bolnikov z vsemi merili sindroma POEMS se ne razlikuje od bolnikov, ki nimajo popolne oblike sindroma.^{1,4} Prav tako na preživetje ne vpliva število osteosklerotičnih sprememb v skeletu ali obsežnost plazmocitomske infiltracije.¹

Prikaz bolnikov

Prvi bolnik

Potek bolezni

50-letnega bolnika V. J. smo maja 2002 sprejeli in zdravili na ortopedskem oddelku zaradi bolečin v hrbtenici in mravljinčenja vzdolž spodnjih okončin. Opravljeni CT hrbtenice je pokazal degenerativne spremembe. Po fizikalnem zdravljenju se je stanje izboljšalo.

Pet dni kasneje so ga sprejeli na nevrološki oddelek zaradi hude bolečine v spodnjih udih in v prstih rok. Pri nevrološkem pregledu niso ugotovili vzroka težav. Ugotovili so vnetje spodnjih sečil, v ospredju pa je bila predvsem konverzivna nevroza.

Avgusta 2002 so ga zdravili na psihiatričnem oddelku zaradi odvisnosti od Tramala, ki ga je prejemal zaradi bolečine v spodnjih udih.

Septembra 2002 so ga sprejeli na interni oddelek zaradi diagnostične obdelave hujšanja

(30 kg v štirih mesecih) in proteinurije. Navajal je zbadajoče bolečine vzdolž rok in nog, bolečine v vseh sklepih, v rokah ni imel več nobene moči, ni mogel več stisniti pesti.

Klinično je bila prisotna hepatomegalija.

V laboratorijskih izvidih so bile normalne vrednosti dušičnih retentov, povečana je bila koncentracija holestrola (11,1 mmol/L) in trigliceridov (3,92 mmol/L), normalne vrednosti tumorskih označevalcev, v proteinogramu normalne vrednosti albuminov in blago zvečani globulini beta. Proteinurija je znašala 2,18 g/dan (2100 ml urina), urinski sediment je bil brez posebnosti. Izvidi ANA, ANCA, anti DNA so bili negativni. Svetovali so nadaljnje spremljanje, opazovanje in glede na izvide tudi ledvično biopsijo.

Februarja 2003 so ugotovili izrazit porast GGT (4,8 µkat/L) in alkalne fosfataze (5,12 µkat/L). Psihiater je svetoval razjasnitev prizadetosti jeter. Bolnik je še dodatno izgubil na telesni masi, zaradi hude oslabelosti in nemoči v nogah je naredil le nekaj korakov.

Ob sprejemu na interni oddelek je bil shujšan, neprizadet, evpnoičen. Koža je bila temneje pigmentirana, razen na dlaneh. Povečanih bezgavk nismo tipali. Bil je brez edemov. Na področju glave in vratu ni bilo posebnosti, nad pljuči je bilo slišno normalno dihanje. Srčna akcija je bila ritmična. Trebuh je bil nad ravnino prsnega koša, vidni dve brazgotini po operaciji kile in po vbodni rani iz mladosti. Jetra so bila tipna dlan pod desnim rebernim lokom. Mišice na udih so bile atrofične.

V nevrološkem statusu je bil ugotovljen oslabiljen stilo-radialni refleks, senzibilitetne motnje po rokavičnem tipu, flakcidna parapareza spodnjih okončin, ugasla pate-

larna in ahilova refleksa obojestransko, senzibilitetne motnje po visokem nogavičnem tipu.

Preiskave

SR 34, L $5 \times 10^9/L$, E $5,34 \times 10^{12}/L$, Hb 168 g/L, Tr $350 \times 10^9/L$, LDH 5,53 µkat/L, AST in ALT v območju normalnih vrednosti, GGT 6,99 µkat/L, alk. fosfataza 4,0 µkat/L, bilirubin 9,2 µmol/L.

Koncentracija albuminov 24,4 g/L, beta globulini 15 g/L, imunoelektroforeza seruma je pokazala monoklonske Ig A kapa v koncentraciji 12,5 g/L, ter v urinu monoklonski IgA kapa 13,7 %. Izvid imunoglobulinov kvantitativno je pokazal zvečano koncentracijo IgA 7,54 g/L ter zmanjšano IgG 3,09 g/L.

Proteinurija se je povečala na 5,61 g/dan (1100 ml urina), dušični retenti so bili še v normalnem območju, sediment urina je bil brez posebnosti.

Vrednost celokupnega holesterola je bila 12,7 mmol/L, HDL 1,5 mmol/L, LDL 9,8 mmol/L, trigliceridov 3,0 mmol/L.

Pregled likvorja: likvor bister, beljakovine 0,56 g/L, albumini 0,34 g/L, IgG 14 mg/L, levkociti $1 \times 10^6/L$, IgG razmerje 0,33.

Ultrazvok trebuha: zmerna hepatomegalija, brez žariščnih sprememb, brez ascitesa.

Elektromiografija: abnormnosti kažejo težjo SM polinevropatijo predvsem aksonskega tipa.

Pri citološkem pregledu kostnega mozga (črevnica) je bila gostota celic normalna, v beli in rdeči vrsti ni bilo motenj dozorevanja. Plazmatke so bile nekoliko pomnožene, vendar

manj kot 10 %. Histološki pregled kostnega mozga (črevnica) je pokazal monoklonsko proliferacijo plazmatk, z restrikcijo lahkih verig kapa. Število plazmatk je bilo med 10 in

30 %. Izvid bi lahko bil skladen s primarno amiloidozo ali začetnim plazmocitomom. Vrednost celokupnega holesterola je bila 12,7 mmol/L, HDL 1,5 mmol/L, LDL 9,8 mmol/L, trigliceridov 3,0 mmol/L.

Zaradi znakov nefrotičnega sindroma smo posumili na amiloidozo. Jetrna biopsija ni potrdila kopičenja amiloida. Zato smo pri bolniku odvzeli še material za biopsijo črevesne sluznice in podkožnega maščevja. Izsledka preiskave nista potrdila amiloidoze.

Zvečana vrednost TSH na 14,63 mE/L in normalne vrednosti T3 in T4 so potrdile latentno hipotireozo brez golše.

Plazmocitomsko slikanje skeleta ni pokazalo značilnih sprememb za plazmocitom.

V ospredju bolnikovih težav je bila napredujoča polinevropatija, zaradi katere je postal nepokreten. Po opisanih opravljenih preiskavah je bil bolnik predstavljen na Nevrološki kliniki v Ljubljani, kamor je bil nato tudi premeščen. V nadaljnjem poteku je bil nato pod sumom na sindrom POEMS premeščen na Klinični oddelek za hematologijo Kliničnega centra v Ljubljani. Scintigrafija s tehnecijem ni pokazala sprememb na skeletu. Opravljena je bila tudi biopsija ledvic.

Zdravljenje

Bolnika so na Hematološki kliniki začeli zdraviti z mel-falanom 0,25 mg/kg tel. mase/dan štiri dni in pronisonom 2,5 mg/kg tel. mase/dan štiri dni zapored na vsake štiri tedne.

V nadaljevanju smo bolnika nato vodili in zdravili v hematološki ambulanti in na internem oddelku bolnišnice.

Junija 2003 ob sprejemu za tretji krog zdravljenja je bolnik navajal otekanje v trebuh in dušenje. Ugotovili smo hepatosplenomegalijo, ascites in obojestranski plevralni izliv. UZ srca je potrdil koncentrično hipertrofijo levega prekata, z dobrim iztisnim deležem (EF 65 %), ter manjši perikardialni izliv. Zdravili smo ga z inhibitorjem ACE ter diuretikom.

Ob naslednjih kontrolah so bili v ospredju znaki nefrotičnega sindroma, poglobljala se je hypoalbuminemija, ob tem se je večal ascites in edemi spodnjih udov. Med laboratorijskimi preiskavami smo ugotavljali zmanjšanje IgA v serumu, zmanjšala se je proteinurija.

Polinevropatija se ni klinično izboljšala. Bolnik je bil še naprej nepomičen. Stanje se je slabšalo z edemi, ascitesom, bolnik je umrl v anasarki.

Druga bolnica

Potek bolezni

60-letni bolnici je leta 1991 nevrolog v naši bolnišnici ugotovil hypoalgezijo rok po tipu rokavice in nog po tipu nogavice. Miotatični refleksi na spodnjih udih niso bili izzivni.

Istega leta so ugotovili prosto tekočino v trebuhu, otekanje nog. Ugotovili so zvečano koncentracijo hemoglobina (Hb 180 g/L), zvečan volumen stisnjenih eritrocitov (VSE 0,550) in število trombocitov (Tr $688 \times 10^9/L$). S sumom na pravo policitemijo so bolnici pričeli opravljati venepunkcije povprečno vsak drugi mesec.

Opravili so elektromiogram, ki je ustrežal segmentni demielinizacijski polinevropatiji z izrazitejšo prizadetostjo mišic na koncu okončin. Menili so, da ima bolnica toksično polinevropatijo in prizadetost jeter zaradi uživanja alkohola, čeprav je slednje zanikala.

Zaradi počasnega in vztrajnega napredovanja polinevropatije so jo novembra 1992 napotili zaradi nadaljnje diagnostike demielinizacijske polinevropatije na Inštitut za klinično nevrofiziologijo v Ljubljani.

Ob sprejemu je bolnica tožila zaradi bolečin v rokah, golenih in trebuhu. Koža celega telesa je bila hiperpigmentirana, razen na dlaneh. Povečanih bezgavk niso zatipali, status srca in pljuč je bil v mejah normalega. Trebuh je bil mehak, povečanih organov ali rezistenc niso tipali. Pri pregledu možganskih živcev je bila leva zenica nekoliko širša in ni reagirala na direktno ali indirektno osvetlitev. Na desno uho je slabše slišala. Na zgornjih udih so ugotovili hudo atrofijo drobnih mišic rok, omejeno gibljivost s prsti in flektorne kontrakture. Moč je bila oslABLJENA v vseh mišičnih skupinah. Na spodnjih udih so bili izraženi edemi, atrofija drobnih mišic, dorzalna fleksija stopala ni bila možna. Pasivna gibljivost je bila omejena. Moč v mišicah je bila oslABLJENA. Miotatični refleksi na spodnjih okončinah niso bili izzivni.

Bolnica ni čutila dotika oziroma bolečine na rokah distalno od komolcev in na nogah distalno od kolen. Na udih ni zaznala vibracije, pomanjkljiv je bil občutek za položaj sklepov. Romberg je bil pozitiven. Hodila je le ob opori, hoja je bila ataktična in petelinja.

Preiskave

SR 36, $L 7,9 \times 10^9/L$, Hb 151 g/L, Ht 0,451, Tr $1138 \times 10^9/L$. Folna kislina v serumu 12,4 nmol/L, vitamin B12 550 pmol/L, alkalna fosfataza 1,73 ukat/L. TSH 5,77 mE/L, T3 1,15 nmol/L, T4 101 nmol/L, FSH 12,2 (N:31-134).

Pregled likvorja: po videzu bister, beljakovine 0,72 g/L; celice limfociti 2, monociti 0,33, sveži eritrociti 140.

Elektromiografija: močno zmanjšane motorične prevodne hitrosti na zgornjih udih (za mediani živec 13 m/s, za ulnarni živec 13 m/s), na spodnjih udih pa niso izmerljivi nevrogrami senzoričnih živcev. Izsledke je zaradi izrazitega zmanjšanja hitrosti prevajanja po živcih ustrezal demielinizacijski senzorično motorični polinevropatiji.

Pri citološkem pregledu kostnega mozga (črevnica) so ugotovili večjo gostoto celic, odnos števila granulocitov do rdeče vrste je bil 2-3:1. Številnejše so bile celice rdeče vrste, zreli eozinofilci in megakariociti z znaki motenega dozorevanja. Izsledke je ustrezal kroničnemu mieloproliferativnemu sindromu.

Histološki pregled kostnega mozga (črevnica) je potrdil proliferacijo vseh treh celičnih vrst, predvsem megakariocitov. Izsledke je ustrezal kroničnemu mieloproliferativnemu sindromu in dopuščal možnost, da gre za pravo policitemijo.

Ultrazvok trebuha: vranica je bila povečana, merila je 14×6 cm, drugi organi pa niso bili povečani.

Opravljena je bila elektroforeza seruma: albumini 31,3 g/L, globulini gama 9,7 g/L. Imunoglobulini kvantitativno: IgG 11,5, IgA 2,33, IgM 1,58 g/L. Imunoelektroforeza seruma: monoklonska frakcija lahkih verig lambda. Biuret: 0,40, 0,86 g/dan. Imunoelektroforeza urina: monoklonska frakcija lahkih verig lambda.

Zaradi izločanja lahkih verig lambda v urinu je bil postavljen sum tudi na plazmocitom.

Opravljeno slikanje skeleta je pokazalo osteosklerotične in osteolitične spremembe križnice, ki bi lahko ustrezale zasevkom tumorja.

Scintigrafija skeleta s tehnejem je prikazala osteolitične spremembe v križnici ter širjenje bolezni v spinalni kanal v višini S1. Spremembe bi lahko ustrezale zasevkom tumorja oziroma osteosklerotičnemu plazmocitomu.

Histološki pregled ciljane igelne biopsije osteosklerotičnih sprememb križnice je potrdil osteosklerozo ter masivno intersticialno in nodularno infiltracijo kostnega mozga s plazmocitomskimi celicami.

Zdravljenje

Bolnica je najprej opravila obsevanje z ionizirajočimi žarki prizadete križnice (skupaj je prejela 2100 cGy), nato pa je bila zdravljena z melfalanom 0,25 mg/kg telesne mase/dan štiri dni in prednisonom 2,5 mg/kg telesne mase/dan štiri dni. Zdravljenje je potekalo ambulantno enkrat mesečno. Krvna slika se je normalizirala, počutje bolnice se je izboljšalo, težave zaradi polinevropatije pa so ostale enake.

Sledila je remisija bolezni. Bila je več let brez zdravljenja. Leta 2003 se je ponovno poslabšala gibljivost, izrazitejša je bila nevrološka simptomatika. Bolnica je ponovno prejela melfalan in pronison šest mesecev zapored. Ponovno je sledilo izboljšanje.

Oktober 2006 smo jo sprejeli na naš oddelek z znaki srčnega popuščanja, z obsežnimi edemi nog, obojestranskim plevralnim izlivom, ascitesom, renalno insuficenco in anemijo. Kljub korekciji anemije in podpornem zdravljenju je bolnica umrla.

Razpravljanje

Pri obeh prikazanih bolnikih so bili prvi znaki boleznih pojavov senzorične in motorične polinevropatije, ki je bila ugotovljena s kliničnim pregledom in potrjena z elektromiografijo. Nadaljnja diagnostika je ta-

ko bila usmerjena v iskanje vzroka demielinizacijske polinevropatije. Polinevropatija pri amiloidozi in nekaterih primerih plazmocitoma nastopi zaradi infiltracije živčevja. Pri imunoproliferativnih boleznih pa je večinoma vzrok demielinizacija in običajno poteka brez bolečine in brez prizadetosti avtonomnega živčevja. Značilna je distalna, simetrična mišična oslabelost, sledi ji senzorična prizadetost ter nato hitro napredujoča proksimalna prizadetost. VEGF, ki je pri sindromu POEMS prisoten v povečani koncentraciji v serumu, vpliva na krvno-živčno pregrado in poveča permeabilnost na nivoju mikrocirkulacije. Posledica je edem in okvara živcev.¹⁰ Dokazane ni nobene korelacije med stopnjo polinevropatije in koncentracijo monoklonskega imunoglobulina.⁴

Pri prvem bolniku smo ugotavljali patološki proteino-gram, monoklonski zobec, določili smo imunoglobuline kvantitativno ter imunofiksacijo seruma in urina. Dokazali smo monoklonske Ig A kapa v serumu in urinu. Tudi pri drugi bolnici smo v serumu in urinu dokazali lahke verige lambda. Paraproteinemije s pridruženno periferno nevropatijo so monoklonalna gamapatija neopredeljena pomena (MGUS), amiloidoza, Waldenstroemova makroglobulinemija, multipli mielom, osteosklerotični plazmocitom in POEMS sindrom. Predstavljajo približno 10 % vseh bolnikov z nepojasnjeno etiologijo kronične senzorično motorične nevropatije.^{3,5,6}

Opravljeni pregled kostnega mozga pri bolniku je pokazal v 10–30 % infiltracijo s plazmocitomskimi celicami, pri drugi bolnici pa je izsledek ustrezal kroničnemu mieloproliferativnemu sindromu, celo pravi policitemiji. V večini opisanih primerov pri sindromu POEMS je kostni mozeg neznačilen, le v 14 % je opisana več kot 10-odstotna infiltracija s plazmocitomskimi celicami.¹

Plazmocitomska serija pri bolniku ni pokazala sprememb v skeletu, pri bolnici pa smo v področju križnice ugotovili osteolitične in osteosklerotične spremembe. Igelna biopsija je histološko ustrezala osteosklerozi in masivni intersticijski in nodularni infiltraciji kostnega mozga s plazmocitomskimi celicami. Običajno so opisovali v 97 % spremembe na skeletu, večinoma osteosklerotične. Te so tudi neboleče v nasprotju z osteolitičnimi pri plazmocitomu.

Bolnik je imel hepatomegalijo, pri bolnici pa smo ugotavljali povečano vranico. Najpogosteje so pri sindromu POEMS poleg jeter lahko še povečana vranica in bezgavke.

Biopsija jeter pri bolniku nas je usmerila v iskanje amiloidoze oziroma bolezni lahkkih verig. Barvanje na amiloid je bilo negativno in tudi usmerjene preiskave trebušnega maščevja ter pregleda sluznice črevesja. S tem je bila amiloidoza izključena.

Spremenjeno delovanje endokrinih žlez tudi spada v sklop sindroma POEMS. Pri našem bolniku smo ugotavljali hipotirozo, drugih kliničnih znakov spremenjenega delovanja endokrinih žlez pa nismo zasledili. Pri bolnici pa zvišano koncentracijo TSH, normalne koncentracije T3 in T4, koncentracija FSH pa je bila zmanjšana. Od drugih endokrinih motenj so lah-

ko prisotni še hipogonadizem, amenoreja, impotenca, ginekomastija, sladkorna bolezen.⁴

Pri bolniku so se pozneje v poteku bolezni pojavili še kožni znaki s sklerodermiformno kožo na spodnjih okončinah, hiperpigmentacijo obraza in hrbtišča rok in dlani ter hipertrichoza na spodnjih udih. Pri bolnici pa je bila koža vsega telesa hiperpigmentirana. Poleg hiperpigmentacije pa je pri sindromu POEMS lahko prisotna še izrazitejša poraščenost, opisani pa so možni napadi rdecine kože kot pri karcinoidu in Raynaudov fenomen.

Glede zdravljenja so avtorji v večini opisovali obsevanje osteosklerotičnih sprememb z ionizirajočimi žarki. Zdravljenje je vključevalo glukokortikoide ali kombinacijo melfalana in glukokortikoidov.⁴ Plazmafereza se ni potrdila kot učinkovito zdravljenje.¹ Poleg tega pa terapija le pri manjšem deležu bolnikov vpliva na polinevropatijo.⁴

Običajno zdravljenje z melfalanom in pronisonom ima omejen uspeh, kar se je izkazalo tudi pri naših bolnikih. Pomembna vloga VEGF (vascular endothelial growth factor) je opisana pri več hematoloških boleznih.⁹ Zvišana raven VEGF ima verjetno vlogo tudi v patogenezi nekaterih znakov sindroma POEMS. Tako so pri zdravljenju bolnikom uvedli bevacizumab (monoklonalno protitelo proti VEGF), po katerem se je raven VEGF v serumu zmanjšala. Klinično so se zmanjšali edemi in izboljšala se je tudi nevrološka simptomatika. Nadaljnje raziskave so tako usmerjene v proučevanje in potrditev učinka bevacizumaba na večjem številu bolnikov.¹¹

Zaključki

Sindrom POEMS je zelo redka bolezen. Ob prisotni klinični sliki napredujoče nepojasnjene motorične in senzorične polinevropatije moramo pomisliti tudi na polinevropatije pri imunoproliferativnih obolenjih. V nadaljnji diagnostiki je zato potrebno opraviti imunofiksacijo seruma in urina ter z rentgenskim slikanjem skeleta iskati morebitne osteosklerotične spremembe v okostju. Skrbno je potrebno iskati tudi druge znake bolezni (organomegalijo, endokrinopatijo, kožne spremembe).

Literatura

1. Dispenzieri, A, Kyle, RA, Lacy, MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003; 101: 2496–506.
2. Driedger H, Pruzanski W. Plasma cell neoplasia with peripheral polyneuropathy a study of five cases and a review of literature. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59: 301–10.
3. Ropper, AH, Gorson, KC. Neuropathies associated with paraproteinemia. *N Engl J Med* 1998; 338:1601–7.
4. Miralles, GD, OFallon, JR, Talley, NJ. Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy. The spectrum of POEMS syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327:1919–23.
5. Kelly JJ Jr, Kyle RA, Miles JM, O'Brien PC, Dyck PJ. The spectrum of peripheral neuropathy in myeloma. *Neurology* 1981; 31: 24–31.
6. Meier C. Polyneuropathy in paraproteinaemia. *J Neurol* 1985; 232: 204–14.
7. Černelč P, Butinar D, Jevtič V, Vodušek D. Osteosklerotični plazmocitom in polinevropatija. *Zdrav Vestn* 1993; 62: 401–4.

8. Peterson B, Frizzera G. Multicentric Castelman's Disease. *Seminars in Oncology* 1993; 20: 636-47
9. Podar K, Anderson KC. The pathophysiologic role of VEGF in hematologic malignancies: therapeutic implications. *Blood* 2005; 105: 1383-95.
10. Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, Osame M, Maruyama I. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 1996; 347: 702.
11. Badros A, Porter N, Zimrin A. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood* 2005; 106: 1135.

Prispelo 2008-02-20, sprejeto 2008-03-06