

## SINDROME DE POEMS

Rolando M. Cosacov, Oscar Diaz Moyano  
Mercedes Cassina

Servicios de Neurología y UTI  
Hospital Provincial Misericordia. Córdoba. Argentina.

### Resumen

El síndrome de P.O.E.M.S. es un raro trastorno multisistémico. Se manifiesta como Polinueropatía, Organomegalía, Endocrinopatía y/o Edemas, proteína Monoclonal y cambios en la piel. (Skin changes). P.O.E.M.S.

Aunque alguna bibliografía lo equipara al mieloma osteoesclerótico se trata de un verdadero síndrome.

La polinueropatía es habitualmente severa.

Pese al hallazgo de inmunoglobulinas elevadas en el poems, no se ha aislado un anticuerpo específico que explique la polineuritis si bien es fuertemente sospechado.

La organomegalia, endocrinopatía, cambios en la piel y otros sistemas y órganos involucrados podrían estar en relación a productos secretados por las células plasmáticas.

Se revisó la patofisiología y la bibliografía del Poems especialmente en su expresión neurológica y su ubicación nosológica diferente del mieloma osteoesclerótico y una posible relación con el Herpes Virus 8.

Se cruzó en Medline los términos Poems y síndrome y se obtuvieron 271 abstracts que fueron todos examinados y finalmente seleccionados los que se consideraron significativos para los objetivos. Se presenta brevemente un caso.

El P.O.E.M.S. es un síndrome que está asociado a las discracias de células plasmáticas, incluido el mieloma osteoesclerótico.

El pronóstico y el tratamiento varían con la enfermedad subyacente.

Se insinúa como fisiopatología de este síndrome la acción de las interleukinas 1- $\beta$  (IL-1 beta) y 6 (IL-6), el factor de crecimiento endotelial, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y los anticuerpos anti-nervio.

**Palabras claves:** Síndrome de POEMS asociado con mieloma múltiple.

### Abstract

Poems syndrome is a rare multisystemic disorder. Its manifestations are Polynuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, and / or Edema, Monoclonal protein and changes in the Skin. (P.O.E.M.S.)

Though some bibliography make no difference with osteosclerotic mieloma it is considered a real syndrome.

The polynuropathy is customarily severe.

Although high levels of immunoglobulins has been found in the poems, it has not been isolated a specific antibody that explain the polynuropathy even though it is strongly suspected.

The organomegaly, endocrinopathy, changes in the skin and other systems and involved organs could be in relationship to products secreted by plasmatic cells.

We review the physiopathology and bibliography of the Poems, especially its neurological expression its nosologic location different from osteosclerotic myeloma and a possible relationship to the Herpes Virus 8.

It was crossed in Medline the terms P.O.E.M.S. and syndrome and were obtained 271 abstracts that were all examined and finally selected the bibliography considerate meaningful for the objectives. It is presented briefly a case.

P.O.E.M.S. is a syndrome that is associated to multiple plasma cell dyscracia, included the osteoesclerotic myeloma.

Prognosis and the treatment vary with the underlying disease.

As physiopathology of this syndrome is insinuated the action of the interleukines 1- $\beta$  (IL-1 beta) and 6 (IL-6), the vascular growth endothelial factor (VGEF), the tumoral necrosis factor alpha (TNF-alpha) and antibodies anti-nerve.

The P.O.E.M.S. is a syndrome with own identity.

The Herpes Virus 8 may plays a key rol to uncover the Poems physiopathology.

**Key words:** POEMS' Syndrome in association with multiple myeloma.

### Introducción

El síndrome de P.O.E.M.S. (Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía y/ o Edemas, proteína Monoclonal y cambios en la piel. (Skin changes.) puede ser enfocado desde todas las especialidades médicas ya que puede tocar todos los sistemas directa o indirectamente.

El poems es un síndrome raro pero es de interés ya que puede dejar algunas enseñanzas.

Uno de los perfiles más notables es el neurológico, donde se manifiesta por una polineuropatía que afecta los cuatro miembros asociada a una proteína monoclonal.

Tal asociación no es única del poems y en ello se emparenta con otras neuropatías con paraproteínas.

Hay cierta confusión en la bibliografía en cuanto es considerado el poems por algunos autores como equivalente al mieloma osteosclerótico.

Nuestro paciente no presentaba tal variedad, sino un mieloma múltiple con lesiones líticas. Ello nos llevó a examinar más profundamente la bibliografía.

Así pudimos verificar que en verdad es un síndrome entendiendo por ello al conjunto de signos y síntomas que responden a distintas etiologías.

Más abajo se mencionan muy brevemente esas otras etiologías que pueden subyacer al poems siendo ello así en razón de que nos interesa principalmente la fisiopatología por medio de la cual puede afectar a tantos sistemas y en especial el mecanismo de la lesión nerviosa.

### Material y Métodos

Se cruzó en Medline los términos P.O.E.M.S. y síndrome y se obtuvieron 271 abstracts que fueron todos examinados y finalmente seleccionada la bibliografía considerada significativa para los objetivos.

Se presenta un caso considerado representativo del síndrome ya que posee todos los signos y síntomas propios del síndrome.

Paciente masculino de 52 años de edad fue derivado por agravamiento de una cuadriparesia en el marco de un cuadro diarreico.

La cuadriparesia comenzó progresiva y solapadamente hace un año con trastornos sensitivos en miembros inferiores.

Fue internado en otra institución donde fue extraído un nódulo inguinal que en la biopsia mostró ser un nódulo de Castleman.

Dado que había una moderada ingesta de alcohol que no fue precisada, se hizo el diagnóstico de polineuritis alcohólica.

Meses después ante el agravamiento de la cuadriparesia pese a haber suspendido el alcohol es re-internado practicándose un E.M.G. que mostró una polineuritis con un patrón de desmielinización y axonopático.

En dos ecografías practicadas se menciona hepato-esplenomegalia.

A su ingreso en nuestra institución, se verifica la cuadriparesia sensitivo motora, arrefléxica con mayor afectación de miembros inferiores y con leve predominio distal en las cuatro extremidades.

Refiere disestesias en especial de noche.

La piel tiene un tinte oscuro que tomó en el último año.

Presenta una hepatomegalia no constatándose esplenomegalia.

No había edemas al momento de la internación pero sí los refirió antes y luego en el seguimiento.

La Rx. de cráneo mostró múltiples lesiones líticas típicas del mieloma múltiple, no habiendo lesiones óseas en el resto de las Rx. Tampoco se observaron lesiones osteoescleróticas.

No había anemia ni trombocitosis. La proteína de Bence-Jones fue reiteradamente negativa.

La inmunoelectroforesis mostró una IgG elevada de 3560 ng/dl (V.N. 900-1700) con un pico monoclonal, en tanto que la IgA 191 mg/dl (v.n. 100-470) y la Ig M, 148 mg/dl (30-220) fueron normales.

La testosterona disminuida, 40 ng/dl (V.N. 180-770) con Prolactina algo elevada y Estradiol  $17\beta$  normal, 30, 3 pg/ml (V.N. 10-60)

La T.S.H. elevada, 9,8 mU/ml (V.N. 0,3-5) con T3 de 45 ng (v.n. 90-190) y T4 3,8 (v.n. 4,5-12) bajo los valores normales.

Tuvo ocasionales hiperglucemias moderadas (inferiores a 1,50 gr./l)

La anatomía patológica de médula ósea de cresta ilíaca mostró un plasmocitoma, y el extendido solo una hiperplasia.

La asociación de plasmocitoma, proteína monoclonal y lesiones líticas es diagnóstico de mieloma múltiple.(19)

Sus disestesias y dolores fueron tratados con amitriptilina 75 mg/y con gabapentin 1.500 mg /d sin mayores resultados. Fue derivado a oncología para quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea.

## Discusión

Con el nombre de Poems, se identifica el acrónimo de un síndrome constituido por Polineuritis, Organomegalia, Endocrinopatía y/o Edema, M proteína (proteína monoclonal) y Skin Changes (cambios en la piel), también conocido como síndrome de Crow-Fukase o Takastuki o síndrome PEP (pigmentación, edema, plasma cell dyscrasia). (1-15)

El mismo es raro ya que en la bibliografía mundial se reportan aproximadamente unos 200 casos, siendo este el segundo en nuestro país. (13-14)

El poems es un síndrome, que se presenta secundario a discrasias plasmáticas de varios tipos y casi siempre asociado a un componente monoclonal y muy rara vez policlonal (10-11-15): mieloma múltiple, principalmente

en su variante osteosclerótica, enfermedad de Castleman, Macroglobulinemia de Walstrom y gamapatía de significación indeterminada, crioglobulinemias, linfoma inmunoblástico y aun sin trastorno hematológico demostrado. (1-2-3-4-10-15-30)

No hay un criterio preciso en cuanto a la definición del Poems.

Tampoco lo hay en cuanto a considerar o no dentro del mismo a las formas incompletas (con menos de 5 síntomas). La mayoría de los autores aceptan hasta 3 síntomas como formas incompletas. (3)

En dos importantes revisiones el pronóstico de formas completas vs incompletas, fue semejante careciendo de significación esa diferencia.(2-3). Predomina sobre el sexo masculino en una proporción de casi 2 a 1 y con una edad media de 51 años. (1-2-3-15)

El mayor número de casos fue reportado en Japón (15) y sus formas clínicas y curso son semejantes a los casos europeos. (3)

## La neuropatía y la proteína M

La polineuritis del poems es habitualmente de comienzo sensitiva, simétrica y luego motora con lenta progresión proximal. La sensibilidad termoalgésica suele estar más respetada. Afecta los cuatro miembros. Los nervios craneales y autonómicos rara vez se afectan. (1-2-15)

En el L. C. R. Suele ser común la disociación albúmino citológica con cifras en el rango de 0.82 a 2.9 g/l.(2)

Desde el punto de vista electrofisiológico la lesión en el Poems es de tipo mixto, desmielinizante y axonopático pero a veces sólo muestra uno solo de esos aspectos. (3-6)

La mitad de los afectados quedan confinados a silla de ruedas. (1)

La postración a que conduce tal neuropatía es la causa de muerte y no la enfermedad de base cuando el Poems está asociado al mieloma osteosclerótico (2-3)

Hay una estrecha asociación entre las polineuropatías y gammopatías (9-6-16)

Entre el 6 al 20% de los pacientes con neuropatía periférica tienen paraproteína

monoclonal, en tanto que 1 % del conjunto de la población tiene gamapatias asintomáticas (12-40)

El 1,4 % de los pacientes con polineuritis y gamapatia monoclonal tienen síndrome de poems. (2)

En la neuropatia mielomatosa, se encuentra una gamaglobulina anormal, generalmente Ig G o Ig A con una cadena ligera habitualmente  $\lambda$  (lambda) en el suero de 80 % de los pacientes. (12)

Sin embargo el síndrome de poems puede ocurrir con cadena  $\kappa$  (kapa). (36-7-15)

La importancia de las inmunoglobulinas monoclonales, es que poseen propiedades de anticuerpos dirigidas contra la mielina o el axolema y/o un rol en los trastornos linfoproliferativos y pueden preceder a la aparición de numerosos trastornos: gamapatia no neoplásica, mieloma múltiple, macroglobulinemia, crioglobulinemia, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Castleman y leucemias crónicas. (6-16)

Desde el punto de vista fisiopatológico, la forma en que las patologías portadoras de gamapatias monoclonales y/o la misma proteína produce su acción sobre el nervio, es diversa. 4-5-6

Así en una serie de 66 pacientes con neuropatia periférica y gamapatias, 53 % de ellos con Gamapatia M de causa indeterminada (MGUS) la mayor parte con Ig M; 28% con linfoma no Hodgkin; 6,1 % con poems y el resto con Walstrom y mieloma múltiple el mecanismo de tal asociación resultó complejo y variado: presencia anormal de inmunoglobulinas, proceso disimmune, depósitos amiloideos, infiltración del nervio por células anormales, quimioterapia, lesión mecánica de nervio o por atrapamiento o fractura o combinación de varios de los procesos mencionados. (16-11)

En el Poems, el mecanismo de la neuropatia esta ligado a la acción probablemente inmune de la proteína monoclonal. (7)

Las paraproteinemias IgM suelen asociarse a un anticuerpo MAG (mielin asociated glicoprotein) en 50 % de las veces y sus mecanismos están más o menos bien establecidos, a diferencia del caso de las IgG e IgA, que suelen ser las asociadas a poems. (6-9-16)

La principal confirmación de que los anticuerpos anti-nervios están vinculados a neuropatias proviene de: a) detección de los mismos y de complemento por inmunofluorescencia directa en depósitos endoneuriales; b) inducción de neuropatia desmielinizante en animales inmunizados con tales antígenos; c) transferencia pasiva de suero de pacientes por inyección intra neural. (6-16)

Sin embargo en el Poems aun no se ha detectado o medido un anticuerpo específico.

La lesión anatomopatológica en cuatro casos de Poems fue importante pérdida axonal en asociación con procesos desmielinizantes con depósitos de inmunoglobulinas endoneuriales en todos los casos. En los pacientes más severamente afectados en su neuropatia había depósitos endoneuriales difusos en tanto que en los otros eran esporádicos. No hubo depósitos axonales.

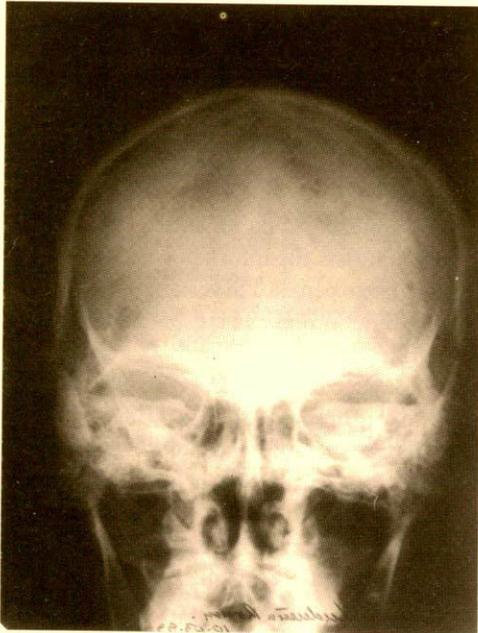
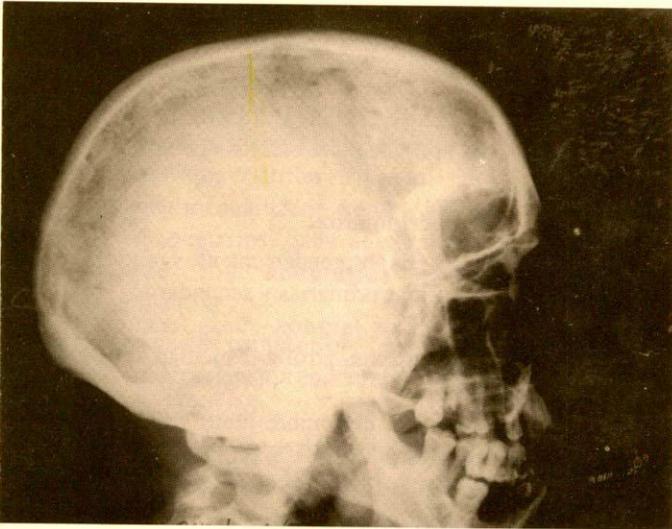
No se hallaron procesos inflamatorios. La técnica aplicada fue de inmunomarcación indirecta y la proteína hallada fue en 3 casos la misma que la que había en suero.(7)

La descompactación de la vaina de mielina, o uncompacted myelin lamellae (UML) esta presente en la polirradiculoneuritis inflamatoria desmielinizante y en la parálisis sensible a la presión pero parece ser bastante específica para poems.

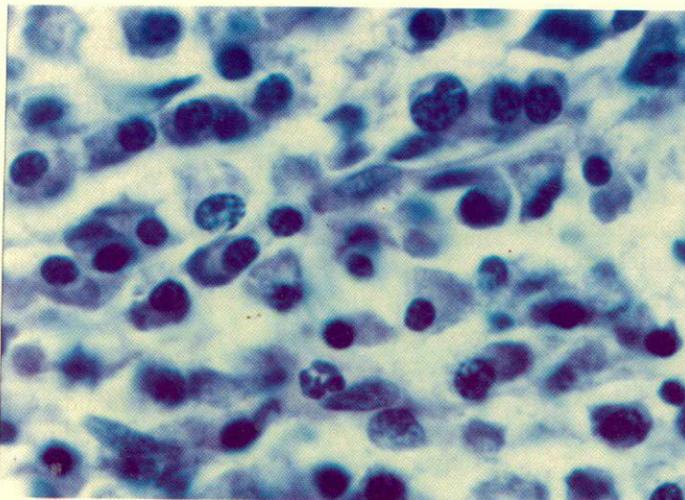
En una serie de 22 pacientes con poems esa fue la lesión ultraestructural, no detectándose por otra parte, con inmunofluorescencia directa, inmunofijación de anticuerpos, probablemente por la diferencia de métodos respecto al grupo anterior. (8)

En otro grupo de 4 poems la ultraestructura no mostró la UML. Pero al igual que en varias neuropatias en asociación con anticuerpos antiglicolípidos, (principalmente IG M de significación desconocida o MGUS) se observó un espaciamiento de las vainas de mielina que los autores consideran diferente de la UML.(4)

En otra serie la ULM estuvo presente en 3 casos de 25 en tanto que la inmunofluorescencia fue negativa, pero si hubo depósito ocasional de proteína M endoneurial, subperineurial o en las hojas de mielina. (3)



**Fig. 1 y 2:** Rx Cráneo. Muestra múltiples lesiones líticas.



**Microfotografía:**  
Histología de las lesiones óseas.  
Plasmocitoma 100 x  
Técnica H.E.

### Organomegalia

La misma está presente en aproximadamente 50% de los pacientes como hiperplasia ganglionar, hepato o esplenomegalia solas, o todas ellas en combinación. (2-3)

En los casos con anatomía patológica, la biopsia de hígado no suele mostrar anomalías, en tanto que el bazo y ganglios muestran hiperplasias del tipo de Castleman. (2-3-10-24)

El aumento de un órgano sin otra anomalía probablemente solo se dé en otra condición biológica: la acromegalia.

Tanto la organomegalia como la endocrinopatía, edemas y otras manifestaciones sistémicas, podrían estar con relación al factor de crecimiento vascular endotelial o (VEGF) también conocido como factor de permeabilidad vascular (VPF), entre cuyos efectos fisiológicos esta la neovascularización y aceleración de la vasopermeabilidad. (17-38)

El mismo es 15 a 30 veces más elevado en suero de los pacientes con Poems que en controles o en el síndrome de Guillain-Barre o en la Polineuropatía Inflamatoria Desmielinizante Crónica.

Tal diferencia no es encontrada en el líquido cefalorraquídeo entre los mismos grupos. (17)

La interleukina 6 es esencial para la sobrevida y crecimiento de las células del mieloma quienes tienen receptores para tal citoquina. Pertenecen a una familia con otras 5 citoquinas.

Además de las funciones anteriores, últimamente se demostró que previenen la apoptosis celular espontánea o inducida por dexametasona y participan de la activación de los osteoclastos provocando resorción ósea. (19-32)

La elevación de las interleukinas 1-beta (IL-1 beta) y 6 (IL-6) se halla presente y elevadas crónicamente en el Poems y probablemente sean producidas en los nódulos linfáticos y darían cuenta de algunas manifestaciones sistémicas del síndrome. (18)

Así mismo el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alpha) fue sugerido como mediador de efectos sistémicos no inmunológicos ya que fue encontrado elevado en el Poems. (20)

La marcada activación de la red de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, y TNF  $\alpha$ ) no podría ser modulada por una débil reacción de TGF b-1 (transforming growth factor) provocando efectos nocivos. (33)

### Endocrinopatía:

Es sorprendentemente variada incluyendo formas primarias y secundarias. (1)

Los signos más frecuentes son ginecomastia, atrofia testicular, impotencia y amenorrea. (3-2)

En el hombre junto a una caída en la testosterona suele apreciarse aumento de la hormona luteinizante, folículo estimulante, prolactina y estrógenos.

El hipotiroidismo es frecuente y la diabetes o la intolerancia a la glucosa esta presente en el 50 % de los casos. (1-2-3). Se ha informado de mejorías paradójales de diabetes con el uso de corticoide.

También puede sobrevenir la insuficiencia suprarrenal y el hipoparatiroidismo. (37)

La presencia de un anticuerpo depositado en hipófisis fue informado en un caso de hipotiroidismo pero la TSH estaba elevada. (21)

No hubo réplicas a este hallazgo en la bibliografía examinada.

Piel: los cambios en la misma incluyen la hiperpigmentación, la más común, hipertriosis, hiperhidrosis, engrosamiento de la piel tipo esclerodermia y angiomas papilares. (1-3)

Otros: anasarca, incluidos edemas periféricos, ascitis, efusiones pleurales en ausencia de fallo renal, cardíaco o hepático, son frecuentes y pueden aparecer aun antes de la neuropatía periférica. (1-3)

Se describe además insuficiencia renal progresiva con una lesión anatomopatológica tipo glomerulonefritis membranoproliferativa. (31)

No se hallaron en microscopía por inmunofluorescencia depósitos de inmunoglobulinas renales ni complemento. La presencia de lesiones mesangiolticas hizo acuñar el término "glomerulonefritis mesangioltica". (39)

Se han descrito obliteraciones arteriales en el marco de Poems, atribuidas a la IL 1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ . En esos casos la anatomo-

mía patológica reveló aterosclerosis, no hallándose nunca vasculitis. (22-23)

Hay descripción de gangrena de miembros inferiores y resistencia a la heparina en donde se sugiere que contribuirían además de los factores antes mencionados, trombotosis, activadores plaquetarios, daño anatómico y funcional de los endotelios y la paraproteinemia. (34)

Hay edema de papila en el 37 a 80 % de casos con o sin hipertensión endocraneana. La T.A.C es normal. (2-3-35)

Hay un caso al menos de poems con presentación oftalmológica (escotomas, edema de papila y diplopía). (35)

### Terapéutica

La terapéutica del síndrome de poems es la terapéutica de la enfermedad de base.

En general puede decirse que es curativa cuando la enfermedad subyacente lo es. Así suele suceder con el plasmocitoma solitario o el extramedular o con la enfermedad de Castleman localizados (1-3-24)

Cuando se trata de mieloma múltiple u otras discracias que responden parcialmente a corticoides y citostáticos, el resultado es variable con raras ocasiones habitualmente en los signos del poems aunque nada o menos en la neuropatía. (15-3)

La vincristina utilizada a menudo como quimioterapia puede empeorar notablemente la neuropatía. (25)

Los cambios plasmáticos son poco eficaces. (1-3-6)

En el único caso de trasplante autólogo de médula relatado con relación al poems, la muerte sobrevino a los 63 días de transplantado por fallo multiorgánico. (35)

Comparando el pronóstico de Poems vs. Mieloma múltiple se encontró una supervivencia del 60 y 20 % a los 5 años respectivamente. (2) aunque el valor de tal comparación es dudosa ya que se realiza entre un síndrome y una enfermedad.

Recientemente se ha informado de una mejoría espectacular de las neuropatías de 4 pacientes con Ig M (1 Walstrom y 3 con aumento de los espacios de mielina y anticuerpos

antiglicolipídicos), con el uso de la Fludarabina, un análogo de la purina. (26)

Ello podría ser de utilidad en el poems a fin de evitar la vincristina.

Sin embargo, la fludarabina no sería eficaz frente al mieloma.

### La conexión con el Herpes 8

Los herpes virus humanos 6, 7 y 8 (HHV-6, 7 y 8) infectan linfocitos: células T en el caso de los dos primeros y células B en el caso HHV-8. (28)

Recientemente quedó demostrado que el herpes virus humano tipo 8 es el agente etiológico de la enfermedad o linfoma de Castleman del raro linfoma de cavidades o de efusión y del sarcoma de Kaposi (con o sin SIDA) (27).

Conviene recordar que el mieloma múltiple es en verdad un linfoma de células B.

El HHV-8 codifica varias proteínas que pueden jugar un rol en la promoción del crecimiento celular: proteínas antiapoptóticas incluyendo la Interleukina-6, Bcl-2 y FLIP (proteína inhibidora de Flice), proteínas con potencia angiogénica, y receptores homólogos para proteína G, entre otras. (29)

Como se mencionó más arriba varias de esas proteínas y sus efectos están presentes en el Poems al igual que la asociación entre éste y la enfermedad de Castleman (con o sin otras discracias).

### Conclusión

El Poems es un síndrome con identidad propia cuyo mecanismo aun es desconocido. El pronóstico y el tratamiento dependen de la enfermedad subyacente.

Hay una presunción de que algunas de sus acciones sean mediadas por anticuerpos, Interleuquinas y VEGF.

El Herpes Virus 8, agente etiológico de la enfermedad de Castleman, asociada frecuentemente al Poems, podría jugar un rol importante en algunos casos por lo que una investigación mayor se justifica.

**Bibliografía:**

1. Masson C; Krespi POEMS syndrome. *Presse Med* 1994 Apr 9;23(14):646-8
2. Miralles GD; O'Fallon JR; Talley NJ Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy. The spectrum of POEMS syndrome. *N Engl J Med* 1992 Dec 31;327(27):1919-23.
3. Soubrier MJ; Dubost JJ; Sauvezie BJ .POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome. *Am J Med* 1994 Dec;97(6):543-53
4. Vallat JM; Link between peripheral neuropathy and monoclonal dysglobulinemia: a study of 66 cases. *J Neurol Sci* 1996 May;137(2):124-30
5. Miescher GC; Steck AJ Paraproteinaemic neuropathies. *Baillieres Clin Neurol* 1996 Mar;5(1):219-32
6. Allan H. Ropper, M.D., and Kenneth C. Gorson, M.D. Current Concepts. Neuropathies associated with paraproteinemia *NEJM* May 28, Volume 338 Number 22. 1998 1601 -1607.
7. Adams D; Said G .Ultrastructural characterization of the M protein in nerve biopsy of patients with POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 Jun; 64(6): 809-12.
8. Vital C; Gherardi R; Vital A; Kopp N; Pellissier JF; Soubrier M; Clavelou P; Bellance R; Delisle MB; Ruchoux MM; et al. .Uncompacted myelin lamellae in polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes syndrome. Ultrastructural study of peripheral nerve biopsy from 22 patients.: *Acta Neuropathol (Berl)* 1994;87(3):302-7
9. Kyle RA .Monoclonal proteins in neuropathy. *Neurol Clin* 1992 Aug;10(3):713-34 .
10. Adelman H.M et al .Case report: Castleman Disease in Association with Poems. *The American Journal of the Medical Sciences*.Feb. 1994. Vol 307 N 2 112-114
11. Gherardi R; Zuber M; Viard JP. Dysglobulinemic neuropathies *Rev Neurol (Paris) Abstract*. 1988;144(6-7): 391-40
12. Adams R.,Victor M and Ropper A, Principios de Neurologia . 6ta. Ed.1997.1152-1153
13. Castro Rios MA; Kniznik DO. [POEMS syndrome: report of a case and review of the literature] *Medicina (B Aires)* 1990;50(2):149-52
14. Anatomoclinical meeting: polyneuritis, hepato-splenomegaly, hypothyroidism and Raynaud's disease (clinical conference)]; POEMS Syndrome: Case Report *Medicina (B Aires)* 1996;56(5 Pt 1):499-508:
15. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y. et al. The Crow-Fukase syndrome : a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984;34:712-20
16. Steck AJ Neurological manifestations of malignant and non-malignant dysglobulinaemias *J Neurol* 1998 Oct;245(10):634-9
17. Watanabe O; Maruyama I; Arimura K; Kitajima I; Arimura H; Hanatani M; Matsuo K; Arisato T; Osame Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome.M: *Muscle Nerve* 1998 Nov;21(11):1390-7
18. Gherardi RK; Belec L; Fromont G; Divine M; Malapert D; Gaulard P; Degos JD Elevated levels of interleukin-1 beta (IL-1 beta) and IL-6 in 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 May 1;83(9):2587-93
19. Bataille Regis, M.D., Ph.D and Jean-Luc Harousseau, M.D., Multiple myeloma. *NEJM* June 5, 1997 Volume 336 Number 23 165 7-1664
20. Gherardi RK; Chouaib S; Malapert D; Belec L; Intrator L; Degos JD. Early weight loss and high serum tumor necrosis factor-alpha levels in polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes syndrome. *Ann Neurol* 1994 Apr;35(4):501-5

21. Reulecke M et al : Specific antibody activity against neuro endocrine tissue in a case of poems syndrome with IgG gammopathy. *Neurology* 38 : 614-616, 1988
22. Lesprit Ph. et al. Acute Arterial Obliteration: A new feature of Poems syndrome?. *Medicine*. 1996 .Vol.75 N4. 226-232
23. Soubrier M; Guillon R; Dubost JJ; Serre AF; Ristori JM; Boyer L; Sauvezie B Arterial obliteration in POEMS syndrome: possible role of vascular endothelial growth factor. *J Rheumatol* 1998 Apr;25(4):813-5
24. Papo T; Amoura I; Boddaert A Confrontation anatomo-clinique. *Hopital de la Pitie-Salpetriere*. Cas no 1-1997. Neuropathie peripherique et adenopathie cervicale chez un homme diabetique de 58 ans. AUTHORS: *Ann Med Interne (Paris)* 1997;148(5):390-7
25. Treves R et al Aggravation brutale d'un neuropathie d'un Poems syndrome après traitement à la vincristine. (abstract) *Therapie*. 1987; 42: 63-68
26. Wilson H. C. et al Successful treatment of IgM paraproteinaemic neuropathy with fludarabine . *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 575-580 (may)
27. Gillison ML, Ambinder RF *Curr Opin Oncol* 1997 Sep;9(5):440-9 Human herpesvirus-8.
28. Agut H, Calvez V, Fillet AM, Huraux JM. *Bull Acad Natl Med* 1997 Jun-Jul;181(6):1009-22 The discovery of three novel human viruses, human herpesviruses 6, 7, and 8].
29. Weiss RA, Whitby D, Talbot S, Kellam P, Boshoff C Human herpesvirus type 8 and Kaposi's sarcoma. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1998;(23):51-4
30. Schey S Osteosclerotic myeloma and 'POEMS' syndrome. *Blood Rev* 1996 Jun;10(2):75-80
31. Yoshitomi Y. Et al .Progressive renal failure in Poems Syndrome .*Nephron* 1998; Letter-79: 377-378.
32. Croucher P. Bone disease in multiple myeloma. Review. *British Journal of Haematology*. 1998, 103, 902-910
33. Gherardi R. et al. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in poems syndrome. *Blood*, Vol 87, N°4 (feb 15) 1996; p 1458-1465
34. Bova G et al. Poems syndrome with vascular lesions: A role for interleukin-1 beta and interleukin-6 increase. *A case Report. Angiology*. Vol. 49. Nov. 1998; 937-939
35. Wong V. et al. Poems syndrome: An unusual cause of bilateral optic disk swelling. *American Journal of Ophthalmology*. Vol. 126 N°3. Sep. 1998.
36. Romas E. Et al.. Poems syndrome with IgG k paraproteina. *Pathology* (1992), 24, pp.217-220.
37. Cabezas J.M. et al. Hypoparathyroidism in poems syndrome. *The Lancet*. Vol. 247. March 9, 1996. 701-702
38. Watanabe O. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in poems syndrome. *The Lancet*. Vol 247. March 9, 1996; 702
39. Modesto-Segonds A. et al. Renal involvement in Poems syndrome. *Clinical Nephrology*. Vol. 43 N° 5- 1995 (342-345)
40. Rowland L. Editor. *Merritt's Textbook of Neurology* 9th Edition. Section XII. Peripheral Neuropathies-p-662.