

# POEMS-syndrom – säreget men inte uppdiktat

Sällsynt plasmacellssjukdom med dysfunktion i multipla organsystem



ROLF BILLSTRÖM, docent, överläkare, hematologisektionen, internmedicin 1, Kärnshuset i Skövde  
rolf.billstrom@vgregion.se

Fynd av paraprotein, alltså M-komponent (monoklonala immunoglobuliner) i serum/plasma och/eller Bence Jones' proteinuri, vid utredning av perifer neuropati (eller vice versa) är en kliniskt viktig situation. Här inryms ett flertal i sig tämligen sällsynta tillstånd där differentialdiagnostiken är avgörande för behandling/handläggning (Fakta 1).

Crow beskrev 1956 två brittiska fall av en egendomlig myelomvariant med sklerotiska i stället för lytiska skelettförändringar, förenat med dels en uttalad perifer neuropati, dels andra svårförklarade manifestationer såsom benödem, hudpigmentering, lymfkörtelförstoring och trumpindefingrar [1]. I takt med fortsatta fallbeskrivningar och publicerade patientmaterial, bl a av Fukase 1968 med ett antal japanska fall, utkristalliserades efter hand ett kliniskt mångfasetterat syndrom som 1980 erhöll den suggestiva akronymen POEMS (Fakta 2) [2].

POEMS-syndrom är alltså en sällsynt klonal plasmacellsjukdom som – av fortfarande ofullständigt kartlagda patofysiologiska skäl – ger upphov till dysfunktion i multipla organsystem.

Diagnosen kan vara svår att ställa, eftersom patienten presenterar symtom och kliniska fynd som hör hemma inom ett stort antal medicinska grenspecialiteter. Incidensen anges till omkring 1 procent av alla myelom [3], vilket skulle innebära omkring 6 fall per år i Sverige. Sjukdomen är vanligare i Japan.

Endast en fallstudie av osteosklerotiskt myelom med perifer neuropati, hudförändringar och endokrina störningar har publicerats från Sverige, passande nog med världsauktoriteten inom maligna plasmacellssjukdomar Jan Waldenström, Malmö, som förstananamn [4]. Fall har också rapporterats från våra skandinaviska grannländer [5, 6].

## POEMS – kliniska manifestationer och diagnoskriterier

Nyligen föreslagna kriterier för att fastslå diagnosen framgår av Fakta 3 [7]. Observera att påvisande av förhöjd, oftast kraftigt förhöjd, serum-/plasmahalt av vaskulär endotelial tillväxtfaktor (VEGF) anses vara en av de viktigaste diagnostiska hörnstenarna sedan några år. Mycket talar för att VEGF-produktion från de klonala plasmacellerna har stor patofysiologisk betydelse för flertalet av de vittomfattande kliniska manifestationerna, även om ett flertal andra cytokiner också visats vara över- eller underuttryckta [7-9].

Castlemans sjukdom, som nämns i diagnoskriterierna (Fakta 3), är en icke-neoplastisk sällsynt sjukdom av okänd genes med systemiska symtom, lever- och mjältförstoring samt lymfadenopati. Den har en karakteristisk histopatologisk bild i lymfoid vävnad. Exstirperade lymfkörtlar vid POEMS uppvisar i regel Castleman-bild, och dessa två sjukdomar överlappar delvis varandra.

## ■ fakta 1. Differentialdiagnostik

### Klonala plasmacellssjukdomar med polyneuropati

M-komponentassocierad polyneuropati

- Oftast IgM-M-komponent
- Påvisbara autoantikroppar mot myelin (MAG)

Polyneuropati vid Waldenströms makroglobulinemi (Bing-Neels syndrom)

- IgM, ofta hög nivå >20 g/l
- Andra mekanismer än autoantikroppar

AL-amyloidos (A=amyloid, L=lätt kedja)

- Nefrotiskt syndrom – njursvikt

- Hjärtengagemang
- Hudengagemang
- Blödningsbenägenhet
- Oftast Bence Jones' proteinuri
- Påvisbar amyloid i vävnadsprov

LCDD (light chain deposition disease)

- Som AL-amyloidos men oftast mer uttalad njurpåverkan

POEMS-syndrom

## ■ fakta 2. Akronymen POEMS

Akronymen POEMS står för Polyneuropati Organomegali

Endokrina störningar M-komponent Skin changes

Medianåldern vid diagnos av POEMS-syndrom är omkring 50 år [7, 10] och därmed 20 år lägre än för »vanlig« myelom-sjukdom. Fördelningen män/kvinnor är ungefär 1,5/1.

## Polyneuropati

Symtom av perifer neuropati dominerar i regel den kliniska bilden och yttrar sig som en långsamt progressiv sensorimotorisk polyneuropati. Sp-protein är nästan alltid förhöjt, medan cellökning i likvor är ovanligt. EMG och nervbiopsi visar i

## ■ sammanfattat

POEMS-syndrom är en ovanlig klonal plasmacellsdyskrasi med klinisk karaktär av multisystemsjukdom. Förutom polyneuropati, levermjält-lymfkörtelförstoring (organomegali), endokrina störningar, M-komponent och hudförändringar ses även sklerotiska skelettförändringar, ascites, benödem, trombocytos och andra manifestationer.

Sjukdomen uppfattas som en

myelomvariant och behandlas i huvudsak på samma sätt.

**Cytokinproduktion** från den maligna plasmacellsklonen orsakar sannolikt den mångfasetterade kliniska bilden. **VEGF** (vaskulär endotelial tillväxtfaktor) tycks spela en central patofysiologisk roll.

**Diagnosen** ska övervägas hos framför allt patienter med konstellationen polyneuropati och M-komponent.



Figur 1. Papillödem vid POEMS-syndrom (fall 2). (Foto: Gunnel Bynke, ögonkliniken, Universitetssjukhuset i Lund.)

regel tecken till såväl axonal degeneration som demyelinisering [10]. Bilateralt papillödem är ett vanligt fynd (Figur 1) och är inte kopplat till intrakraniell tryckstegring. Neuroradiologisk utredning visar normala fynd. Orsaken till polyneuropatin är okänd. Myelinantikroppar påvisas inte. Det finns obekräftade hypoteser om negativa effekter av VEGF och andra cytokiner på perifer nervvävnad [7].

### Organomegali

Lever- och/eller mjältförstoring samt lymfkörtelförstoring ses hos drygt hälften av patienter med POEMS.

### Endokrinopati

Påverkan på det endokrina systemet är ett av de mest gåtfulla och svårförklarade dragen vid POEMS-syndrom. I en stor andel av fallen ses endera – eller konstellationer – av gynekomasti, impotens, amenorré, diabetes, hyperprolaktinemi, hyperöstrogenemi eller hypotyreos [11]. Gonad- och tyreoida-funktionsrubbningarna kan vara antingen primära eller sekundära (hypofysära).

### M-komponent

Patienter med POEMS-syndrom har små M-komponenter jämfört med patienter med reguljär myelomsjukdom. I Mayo-klinikens material var medianhalten M-protein 11 g/l [3, 7]. I motsats till förhållandet vid myelom är IgA vanligare än IgG. En helt oförklarad egendomlighet är att typen av lätt kedja nästan alltid är lambda. Bence Jones' proteinuri är ovanligt. Liksom vid klassisk myelomsjukdom förekommer »icke-sekretoriska« fall där inget paraprotein kan påvisas i blodet [12].

### Hudförändringar

Vanliga fynd/symtom är oregelbunden hyperpigmentering, hyperkeratos, ökad behåring, blåroda upphöjda hudangiomer, akrocyanos/Raynauds fenomen, hudrodnad, sklerodermiliknande stramhet i fingrar och tår samt trumpindefingrar. Angiomen är PAD-mässigt av antingen kavernös eller glomeruloid typ. Sistnämnda bild anses mer eller mindre patogno-

mon för POEMS. Angiomen följer sjukdomsaktiviteten och kan uppträda respektive minska eller försvinna inom korta tidsrymder.

### Skelettförändringar

Totalt 70–95 procent av fallen har sklerotiska röntgenologiska skelettförändringar vid diagnos eller under sjukdomsförloppet (Figur 2). S-ALP-värdet tycks i flertalet fall vara normalt, vilket kan underlätta differentialdiagnostiken gentemot sklerotiska skelettmetastaser av cancer.

### Andra manifestationer

Trombocytos är karakteristiskt för POEMS-syndrom, och kan vara förenad med ökning av Hb/hematokrit och neutrofil leukocytos. Detta kan felaktigt föra tankarna till myeloproliferativ sjukdom, speciellt eftersom benmärgsbilden på icke-plasmacellsinfiltrerad lokal kan uppvisa viss fibros och megakaryocytökning.

Anasarka, alltså massiv ascites, pleuravätska och benödem, sågs någon gång under sjukdomsförloppet i alla tre här redovisade fall och har i större material observerats i ungefär hälften av fallen [7, 10]. Orsaken är oklar, men har tillskrivits VEGF-effekter på kärlpermeabilitet. Ascites orsakas inte av portahypertension, hypoalbuminemi eller malign serosainfiltration.

Pulmonell hypertension ses i 25 procent av fallen. Njurpåverkan är ovanligt.

### FALLBESKRIVNINGAR

Nedan följer tre fallbeskrivningar från medicin-/hematologiklinikerna vid Helsingborgs lasarett (Fall 1), Universitetssjukhuset i Lund (Fall 1 och 2) och Kärnssjukhuset i Skövde (Fall 3).

#### Fall 1

Det första fallet var en man som 1978 vid 30 års ålder konstaterades ha myelom med sklerotiska skelettförändringar, M-

### ■ fakta 3. Diagnoskriterier

#### Diagnoskriterier för POEMS-syndrom enligt Mayo-kliniken 2007 [7]

För säker POEMS-diagnos ska tre »major« och minst ett »minor« kriterium uppfyllas

- Major**
- Polyneuropati
  - Monoklonal plasmacellsproliferation (nästan alltid lambda)
  - Sklerotiska skelettförändringar
  - Castlemans sjukdom (se text)
  - Förhöjt värde av serum-VEGF (vaskulär endotelial tillväxtfaktor)
- Minor**
- Organomegali (lever- och mjältförstoring, lymfadenopati)
  - Extravaskulär vätskeretention (perifera ödem, pleuravätska, ascites)
  - Endokrinopati (binjurehor-

- moner, tyreidea, gonader, paratyroidea, pankreas)
- Hudförändringar (hyperpigmentering, ökad behåring, glomeruloida hemangiomer, rodnad, akrocyanos/Raynauds fenomen, flushing, vita naglar)
- Ögon: papillödem utan intrakraniell tryckstegring
- Trombocytos/högt Hb/högt EVF (erythrocytvolymfraction)

Andra symtom och tecken  
Trumpindefingrar, viktning, gång, abnorma svettningar, pulmonell hypertension, restriktiv lungsjukdom, venös och arteriell tromboembolism, diarré, hypokobalaminemi  
Möjliga associerade symtom  
Artralgi, kardiomyopati (systolisk dysfunktion) och feber

komponent IgG-lambda 11 g/l samt polyneuropati med förhöjt Sp-protein 1180 mg/l. Lokal radioterapi samt MP-kurer (peroralt melfalan och prednison) ledde till förbättring av de neurologiska symtomen. Vid uppföljning noterades bilateral gynekomasti och nytillkomna besvär med Raynauds fenomen. S-prolaktin var normalt, och S-testosteron var i det låga normalområdet.

**Under en följd av år** var patientens tillstånd stabilt om än med kvarstående diskreta neuropatiska symtom. År 1988 debuterade diabetes typ 2. Under 1992 inträffade en uttalad försämring med muskelatrofier, gångoförmåga, miliär utsädd av blåroda hudangiomer, ascites, benödem och diskret lymfadenopati samt lever- och mjältoförstoring. Röntgenologiskt sågs utbredda sklerotiska förändringar i revben, kotor, överarmar och bäcken. M-komponentstorleken var oförändrad 10–12 g/l. Man fann ett mycket lågt S-testosteron och tecken till subklinisk hypotyreos med TSH (tyreoidastimulerande hormon) 6,2 mU/l och S-T4 (tyroxin) 14 pmol/l. Trombocytos 400–600 × 10<sup>9</sup>/l förelåg, men inga andra avvikelser i blodstatus.

Bilden tolkades som POEMS-syndrom, och behandling gavs med rehabiliteringsinsatser, buktappningar, MP-kurer med kontinuerlig prednisolonbehandling samt alfa-interferon. Förloppet var dock progressivt, och patienten avled 15 år efter primär diagnos i bilden av tetrapares, anasarka och cirkulationssvikt.

## Fall 2

Det andra fallet gällde en man som 1996 vid 24 års ålder insjuknade med svaghet och domningskänsla i båda benen samt bilateral gynekomasti. Neurologisk utredning påvisade kraftigt förhöjt Sp-protein, 2 690 mg/l, utan cellökning samt status och EMG-fynd som vid sensorimotorisk polyneuropati. Enda avvikande fynd från kemiskt laboratorium var en IgA-ökning på P-elektrofores, uppfattad som polyklonal. Tillståndet bedömdes som kronisk inflammatorisk polyneuropati av IgA-typ.

Behandling med peroralt prednisolon och högdos immunoglobulin intravenöst ledde till viss förbättring. Försämring av gångförmåga och tillkomst av viktneidgång samt nattliga svettningar 1998 föranledde ny utredning, varvid påvisades trombocytos 726 × 10<sup>9</sup>/l, lätt neutrofil leukocytos, blåroda upphöjda hudtumörer (enligt PAD angiomer av glomeruloid typ), rödbrun missfärgning av huden kring och nedom fotlederna, diskret lymfkörtelförstoring i axiller och på halsen samt diskret lever- och mjältoförstoring vid datortomografi av buk.

**Onkologkonsult föreslog** POEMS som diagnos baserat på förekomsten av gynekomasti, hudangiomer, polyneuropati och lever-mjälto-lymfkörtelförstoring. Myelomskelettröntgen gav dock normala fynd, och P-elektrofores visade liksom tidigare bara IgA-stegring. Vid förnyad P-proteinanalys i obruten värmekedja framkom dock en M-komponent IgA-lambda 5 g/l, som alltså bedömdes vara kryoprecipiterbar och därför inte framträtt vid tidigare undersökningar. Ingen Bence Jones' proteinuri kunde påvisas. Ögonkonsult fann uttalat bilateralt papillödem (Figur 1).

Benmärgsutstryk från crista iliaca visade snarast bild som

»... den kliniska bilden är mångskiftande, komplex och svårförståelig.«



Figur 2. Omfattande sklerotiska oregelbundna skelettförändringar i båda humeri (fall 3).

vid myeloproliferativt tillstånd typ essentiell trombocytomi med starkt ökat antal megakaryocyter och stora trombocyt-aggregat. Plasmaceller utgjorde 3 procent och uppvisade bara lätta atypier. I biopsi från crista iliaca sågs måttlig plasmacellsökning, speciellt perivaskulärt som vid reaktiv plasmocytos, dock med lambdaövertikt immunhistokemiskt.

Endokrinologisk värdering utmynnade i lätt förhöjt S-prolaktin och tecken på obalans i gonadhormoner med förhöjt S-östradiol och sänkt S-testosteron. Tyroideaprov var normala.

Patienten genomgick 1999 behandling med högdosmelfalan intravenöst och autolog stamcellsåtergivning (HDM-ASCT) efter stamcellsmobiliserande behandling med cyklofosamid + filgrastim. Detta ledde till förbättring av samtliga symtom inklusive polyneuropati, och patienten kunde återgå i till viss del anpassat heltidsarbete som yrkesofficer. M-komponenten var dock kvar på oförändrad nivå.

**Från 2001 progredierade** sjukdomsbilden med ökande polyneuropatisymtom, ascites med svåra buksmärter, benödem och smärtsam kalottsvullnad samt feberperioder. Dessutom utvecklades uttalat Raynauds fenomen, sklerodermilignande kontrakturer i fingrarna och omfattande hyperkeratoser i handflatorna. Behandling med cyklofosamid, alfa-interferon, prednisolon i varierande doser, NSAID mm gav ingen övertygande effekt.

Efter upprepade svåra bakteriella infektioner avled patienten hösten 2004, drygt 8 år efter symtomdebut och 5 år efter

## »Diagnosen är viktig att ställa, eftersom effektiv om än ej botande behandling finns.«

högdosbehandling. Under det sista levnadsåret noterades röntgenologiskt tillkomst av utbredda sklerotiska förändringar i överarmsben, lårben och bäcken.

### Fall 3

Det tredje fallet gällde en 65-årig kvinna som 2004 blev inlagd på kirurgisk klinik för massiv ascites, viktnedgång och nattliga svettningar med fynd av lever- och mjältförstoring och sklerotiskt förändrade kotor vid datortomografi av buk. Sjukhistorien innefattade en polyneuropatidiagnos 6 år tidigare. Patienten hade då utretts av neurolog utan att man hittade någon bakomliggande orsak. Patienten hade gångsvårigheter som mycket långsamt ökat i omfattning, men hon hade kunnat gå utan hjälpmedel och klara arbete som bibliotekarie.

I status noterades nu ojämn fläckig hyperpigmentering i hudkostymen samt ett par blåroda upphöjda knappt centimeterstora hudförändringar i halsgropen och på ryggen med angiomutseende (enligt PAD kavernöst hemangiom). Smärre lymfkörtlar kunde palperas i vänster axill. Myelomskelett-röntgen visade utbredda sklerotiska förändringar i långa rörben (Figur 2) och kotpelaren samt bäckenet. S-ALP-värdet var helt normalt. Initial punktion och biopsi av crista iliaca visade snarast bild som vid ospecificerad myeloproliferativ sjukdom med ökad mängd megakaryocyter, som ibland bildade grupper, och viss grad av retikulinfibros.

Först vid förnyad crista iliaca-biopsi riktad mot sklerotiskt område i os ilium kunde lambda-monoklonal abnorm plasmacellsproliferation påvisas (Figur 3). Varken M-komponent i plasma eller Bence Jones' proteinuri kunde någonsin identifieras hos denna patient. Endokrinologisk utredning visade lätt sänkt S-IGF-1, kraftigt förhöjt S-prolaktin 62 µg/l och något svårvärderat tyroideastatus med uttalad sänkning av P-T4 och P-T3 (trijodtyronin) men normalt TSH-värde. Ögonkonsult fann bilaterala papillödem med små blödningar.

Behandling med spironolakton, peroralt prednisolon och intermittenta cyklofosamidinfusioner initierades under diagnos POEMS-syndrom. Någon vecka efter den andra cyklofosamid-dosen insjuknade patienten med buksmärter, och Hb visade sig ha sjunkit från 120 till 100 g/l. Feces-Hb var positivt. Gastroskopi och koloskopi utfördes utan fynd av blödningsskälla. Efter koloskopin uppkom mekanisk ileus, som visade sig bero på en operationskrävande kolonvolvulus. Patienten avled i sviterna efter detta ingrepp.

Hos denna patient analyserades S-VEGF i samband med diagnos, med utfallet 645 pg/l (frisk kontroll 13 pg/l), alltså ca 50 gånger ökad nivå [R Merzoug, klinisk kemi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, pers medd].

### DISKUSSION

POEMS-syndrom innefattar flera särdrag ägnade att fascinera den internmedicinskt orienterade läkaren. Sjukdomen är mycket ovanlig, och den kliniska bilden är mångskiftande, komplex och svårförståelig. Diagnosen är viktig att ställa, eftersom effektiv om än ej botande behandling finns. Det vore förmåtet att använda termer som »mörkertal« för en så sällsynt åkomma, men författarens intryck är ändå att tillståndet är lätt att missa eller missuppfatta. Även om patienten när hematolog kan myeloproliferativ sjukdom ligga närmare till hands att misstänka än en plasmacellsdyskrasi, detta på

grundval av trombocytos, lever- och mjältförstoring och hårdformig förekomst av plasmaceller, vilket gör att benmärgsbilden kan bli okarakteristisk eller till och med suggestiv för essentiell trombocytemi eller annan myeloproliferativ åkomma.

I två av de här beskrivna fallen var det svårt respektive omöjligt att fastställa att patienten hade en M-komponent, vilket säkert har bidragit till en fördröjning av diagnosen på flera år efter symtomdebut. Analys av FLC (free light chains), en högkänslig metod för bestämning av monoklonala lätta kedjor i serum, är ett viktigt nytillskott i laboratoriearsenalen för utredning av icke-sekretoriskt eller lågsecernerande myelom [13]. Denna metod var dock ännu inte i kliniskt rutinbruk när fall 3 var aktuellt.

Fynd av lokaliserade eller utbredda sklerotiska skelettförändringar hos patient med avtackling, muskelatrofier (av polyneuropati) och eventuellt med organförstoring/ascites associerar naturligtvis i första hand till cancermetastasering eller möjligen osteomyeloskleros vid myeloproliferativ sjukdom. I båda dessa fall är dock ALP-värdet som regel förhöjt, vilket inte tycks vara fallet vid POEMS-syndrom.

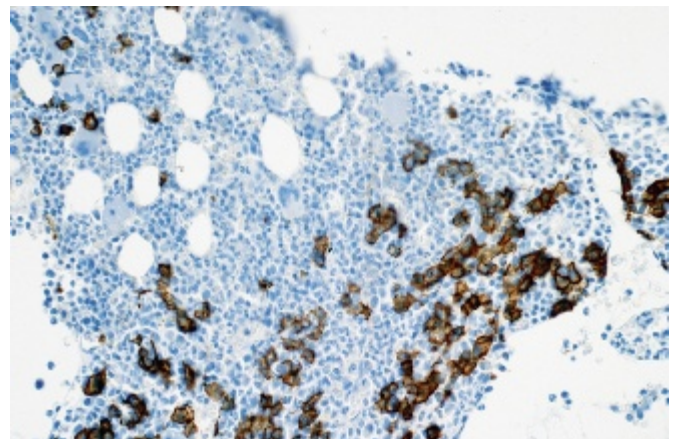
Det kan anmärkas att sklerotiska i stället för lytiska förändringar i sällsynta fall ses även vid reguljär myelomsjukdom [14], detta utan kliniska drag av POEMS, med lika stor andel kappa- som lambdafall. Åldersfördelningen liknar då mer klassiskt myelom och med motsvarande sjukdomsförlopp och överlevnad som vid myelom. ALP-värdet har i dessa fall, om det angivits, varit förhöjt.

### Handläggs huvudsakligen som myelom

Prognosen vid POEMS-syndrom är bättre än vid reguljärt myelom. Medianöverlevnad på över 10 år har rapporterats [7]. Grundregeln för behandlingsstrategin är att sjukdomen ska handläggas som myelom. Detta innebär att man ska sikta på att genomföra behandling med HDM-ASCT, som regelmässigt ger utmärkt respons med långvariga remissioner (se fall 2) [7, 15].

Liksom vid AL-amyloidos (A=amyloid, L=lätt kedja) är dock transplantationsrelaterad morbiditet och mortalitet större än vid myelom, rimligen på grund av den multiorganpåverkan sjukdomen medför.

Fall där HDM-ASCT bedöms olämplig eller omöjlig att genomföra ska primärt behandlas med MP eller cyklofosamid + kortison. Viss dokumentation finns för positiva effekter av alfa-interferon [7]. Förbättring/remission kan ses efter en-



Figur 3. Plasmacellsinfiltrat i biopsi från crista iliaca. Immunohistokemi med plasmacellsmarkören CD 138 (fall 3). (Preparat: Pawel Burian, patologavdelningen, Unilabs Skaraborg AB.)

bart lokal strålbehandling av lokaliserat sklerotiskt plasmocytom.

Vid recidiv/progredierande sjukdom är talidomidbehandling ur vissa aspekter ett mycket attraktivt alternativ, eftersom denna substans har uttalade anti-VEGF-effekter och har visat effekt vid myelombehandling. Gynnsamma resultat har också rapporterats i enstaka fall [7], men entusiasmen dämpas av att perifer neuropati är en av de vanligaste svåra biverkningarna av talidomid. Erfarenhet tycks ännu i stort sett saknas av behandling med den mindre neurotoxiska vidareutvecklingen av talidomid, lenalinomid.

Ett annat logiskt behandlingsalternativ vid POEMS skulle kunna vara bevacizumab, en monoklonal antikropp mot VEGF registrerad för användning vid kolorektal cancer och mot makuladegeneration av »våt« typ. Erfarenheterna är dock blandade i anekdotiska fall. Vi övervägde bevacizumabbehandling i fall 3, men den hann aldrig påbörjas på grund av tillstötande komplikationer.

Specifik behandling av de endokrina störningarna vid POEMS-syndrom har inte fått något större utrymme i tillgänglig litteratur [11]. Fall 2 behandlades med bromokriptin på grund av måttlig hyperprolaktinemi, utan skönjbara positiva effekter.

### Sannolikt underdiagnostiserad

Sammanfattningsvis är POEMS-syndrom en sällsynt, komplex och fångslande sjukdomsentitet. Om de patofysiologiska mekanismerna kan kartläggas i detalj, kommer detta med all säkerhet att få stor betydelse för ökad förståelse även av en mängd andra sjukdomstillstånd. Sjukdomen är sannolikt underdiagnostiserad i Sverige.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

**Kommentera** denna artikel på [Lakartidningen.se](http://Lakartidningen.se)

### REFERENSER

1. Crow RS. Peripheral neuritis in myelomatosis. *BMJ*. 1956;2:802-4.
2. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, Resnick DL. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes: The P.O.E.M.S. syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1980;59:311-8.
3. Miralles GD, O'Fallon JR, Talley NJ. Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy: the spectrum of POEMS syndrome. *N Engl J Med*. 1992;327:1919-23.
4. Waldenström JG, Adner A, Gydell K, Zetterwall O. Osteosclerotic »plasmocytoma« with polyneuropathy, hypertrichosis and diabetes. *Acta Med Scand*. 1978;203:297-303.
5. Storstein A, Gjerde IO, Vedeler C, Nesthus I. POEMS-syndromet – en sjelden multiorgansjukdom. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1998;118:3274-7.
6. Sadauskienė L, Lindholm J. POEMS syndrome. *Ugeskr Læger*. 2004;166(38):3305.
7. Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Rev*. 2007;21:285-99.
8. Watanabe O, Arimura K, Kitajama I, Osame M, Maruyama I. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome (letter). *Lancet*. 1996;347:702.
9. Gherardi RK, Belec L, Soubrier M, Malapert D, Zuber M, Viard JP, et al. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. *Blood*. 1996;87:1458-65.
10. Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJM. POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. *Am J Med*. 1994;97:543-53.
11. Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A, Basu A, Montori VM, Brennan MD. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:836-42.
12. Lopez AA, Caballero IR, Masa Vazquez LA, Antela Carrera C, Barrio Gómez E. A diffuse nonsecreting osteosclerotic myeloma with polyneuropathy, organomegalies, endocrinopathies and skin changes. *An Med Interna*. 1989;6:424-7.
13. Harding SJ, Mead GP, Bradwell AR, Berard AM. Serum free light chain immunoassay as an adjunct to serum protein electrophoresis and immunofixation electrophoresis in the detection of multiple myeloma and other B-cell malignancies. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47:302-4.
14. Lacy MQ, Gertz MA, Hanson CA. Multiple myeloma associated with diffuse osteosclerotic bone lesions: a clinical entity distinct from osteosclerotic myeloma (POEMS syndrome). *Am J Hematol*. 1997;56:288-93.
15. Laurenti L, De Matteis S, Sabatelli M. Early diagnosis followed by front-line autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients affected by POEMS syndrome. *Leuk Res*. 2008;32:1309-12.