

11244 6
24
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ"**

**"UN META ANALISIS SUGIERE QUE LA OSTEOARTROPA
HIPERTROFICA (OAH) Y EL SINDROME DE POEMS COMPARTEN
CARACTERISTICAS CLINICAS Y FISIOPATOLOGICAS."**

TRABAJO FINAL

PARA OBTENER EL TITULO DE:

**ESPECIALISTA EN:
REUMATOLOGIA**

P R E S E N T A :

DRA. ANNA SOFIA VARGAS AVILES



MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1997



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


DR. MANUEL MARTINEZ-LAVIN GARCIA LASCURAIN
TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGIA

Y

ASESOR DE TESIS



DR. EDUARDO SALAZAR DAVILA

JEFE DE ENSEÑANZA



SUBDIRECCION GENERAL
DE ENSEÑANZA



INTRODUCCION

El síndrome ahora conocido como POEMS fue descrito en forma inicial por Crow en 1956 y después por Fukase en 1968, recibió el nombre de síndrome de Crow Fukase por Nakanishi (1) y también se ha llamado síndrome Takatsuki.

El síndrome es caracterizado por la asociación de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía y cambios dérmicos. Todos los síntomas se consideran ser secundarios a una discrasia de células plasmáticas; con la producción en muchos de los pacientes de un componente monoclonal (M).

De las cinco características principales deriva el acrónimo de POEMS, acuñado por Bardwick et al. (2).

El síndrome de POEMS afecta más comúnmente a hombres, la edad de inicio es más frecuente en la edad media (Quinta década). Más del 80% de los casos reportados han ocurrido en pacientes de ascendencia japonesa. La patogénesis de este desorden es pobremente entendida y la terapia usualmente incluye glucocorticoides o agentes citotóxicos inmunosupresivos.

Polineuropatía: Se presenta como una alteración distal, bilateral, simétrica sensorial y también motora. Tiene un curso progresivo, acompañándose de disminución de los reflejos tendinosos profundos; principalmente en extremidades inferiores.

La electrofisiografía usualmente muestra signos de desmielinización y degeneración axonal.

Organomegalia: La hepatomegalia es frecuente, acompañada de leve colestásis, la biopsia puede ser normal o mostrar un infiltrado portal leve, no específico.

Puede existir esplenomegalia y linfadenopatías.

Endocrinopatía: La ginecomastia y la impotencia son presentes en dos tercios de los hombres y la amenorrea en una de cada 3 mujeres reportadas.

La intolerancia a la glucosa se presenta en más del 40% y el hipotiroidismo en sólo el 10%, en algunos pacientes los niveles estrogénicos urinarios y séricos están elevados, hay casos reportados de hiperprolactinemia y los niveles de testosterona bajos son frecuentemente detectados en hombres. El hipogonadismo es relacionado a disfunción central o primaria.

Otras alteraciones endocrinas incluyen: Hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal.

En general los pacientes se presentan con más de una deficiencia endocrina.

M Componente: En todos los casos existe un componente M. El cuál puede ser IgA K o IgG K, el componente IgA K se ha encontrado en el 50% de los casos publicados.

Hay reporte de la asociación con lesiones osteolíticas, osteoescleróticas o mixtas.

En 1983, Takatsuki y Sanada (3) encontraron lesiones osteoescleróticas y una proteína monoclonal en 73%, la mayoría fue del tipo IgG o IgA y más del 95% de las cadenas ligeras fueron del tipo K.

Bardwick et al. (2), han detectado múltiples anomalías esqueléticas en los pacientes con síndrome de POEMS. Estas incluyen áreas de lesión ósea focal o áreas de proliferación ósea. Lesiones únicas o múltiples pueden aparecer, particularmente en regiones apendiculares o axiales. Las lesiones son predominantemente escleróticas.

Skin (Piel): Las lesiones en piel incluyen: Hiperpigmentación local o generalizada, engrosamiento de la piel, hipertrichosis; la cuál es generalizada en forma ocasional, siendo más común su presentación en tórax, cara y extremidades.

Otras lesiones son: Hiperhidrosis, angiomas verrucosa, angiomas (más frecuentemente del tipo tuberoso), raramente existe queratosis seborreica múltiple, ictiosis, folliculitis o seborrea.

Otras manifestaciones: En la literatura se reportan otras manifestaciones asociadas al síndrome de POEMS, a nivel renal se han descrito: Glomerulonefritis mesangioproliferativas-like, glomerulonefritis mesangiolíticas o microangiopatía trombótica.

A nivel cardiovascular se ha reportado estrechamiento difuso coronario e infarto de miocardio (4), otros investigadores han documentado involucro vascular periférico.

Finalmente se pueden asociar: Edema periférico, ascitis, derrames pleurales, fiebre, sudoración o hipocratismo digital (5).

OSTEOARTROPATIA HIPERTRÓFICA

La osteoartropatía hipertrófica es un síndrome caracterizado por hipocratismo digital y periostosis de huesos tubulares.

El síndrome se puede clasificar en dos grupos: Primario y Secundario.

El secundario a su vez se puede dividir en generalizado (Pulmonar, cardíaco, hepático, intestinal, mediastinal o misceláneos) y el localizado (Hexámpleja, aneurisma y conducto arterioso persistente).

El hipocratismo y la osteoartropatía hipertrófica son diferentes estados del mismo proceso patológico.

La deformidad de los dedos es la primera manifestación, al progresar el síndrome hay periostosis.

Clínicamente se caracteriza por dolor óseo, profundo, más notorio en extremidades inferiores, deformidad globosa de los dedos y aumento de los tejidos blandos.

El síndrome completo presenta además hipertrofia de la piel, edema cilíndrico en tobillos (pies de elefante), engrosamiento de huesos tubulares, y periostosis (6).

De acuerdo al primer Workshop Internacional de Osteoartropatía Hipertrófica (7) para el diagnóstico se requieren: Hipocratismo digital y periostosis. Se han reconocido además tres formas incompletas: 1) Hipocratismo, 2) periostosis sin hipocratismo en el marco de cualquiera de las enfermedades conocidas que se asocian con osteoartropatía hipertrófica y 3) Paquidermia asociada con cualquiera de las manifestaciones menores.

Las manifestaciones menores del síndrome incluyen: Derrame articular, seborrea, foliculitis, hiperhidrosis, gastropatía hipertrófica y acroosteólisis.

OBJETIVO

Definir por medio de la revisión de la literatura (MEDLINE-Inglés). La prevalencia de las características de la osteoartropatía hipertrófica en los casos reportados de síndrome de POEMS.

METODO

Se realizó la búsqueda en la base de datos del MEDLINE con las palabras claves "POEMS" y "Síndrome Crow-Fukase, se analizaron todos los artículos con estos temas publicados en lenguaje Inglés.

La descripción de cada caso fue revisada buscando las características distintivas de la osteoartropatía hipertrófica. Los artículos en los cuáles no existía información clínica fueron eliminados de la revisión.

Los casos que se identificaron como previamente reportados fueron excluidos.

La estadística utilizada fue de tipo descriptivo.

RESULTADOS

Se encontraron 275 casos de síndrome de POEMS; reportados en Inglés (1-3,5,9,16-100). La edad media de los pacientes fue de 57 años (Rango: 26-73 años), 68% fueron del sexo masculino (186 casos) y el 32% correspondió al sexo femenino (89 casos).

La Tabla I muestra la frecuencia de las características de la osteoartropatía hipertrófica en el síndrome de POEMS.

Los resultados relevantes mostraron que el 53% de los pacientes con síndrome de POEMS presentaban cambios hipertróficos en piel (paquidermia), 32% tuvieron hipocratismo digital y el 27% presentó hiperhidrosis.

Otras de las manifestaciones características de la osteoartropatía hipertrófica también fueron detectadas: Periostosis en 6%, derrame articular en 4%, hipertricosis en 56%, acroosteólisis en 4% y edema en 74% de los casos.

TABLA I

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE 275 PACIENTES

Edad media	57 años.
Sexo masculino	68%
Sexo femenino	32%

CARACTERISTICAS DE OSTEOARTROPATIA HIPERTROFICA (%)

Hipocratismo digital	32
Periostosis de huesos tubulares	6
Paquidermia	53
Hiperhidrosis	27
Acroosteólisis	4
Seborrea	1
Foliculitis	1
Gastropatía hipertrófica	0
Derrame sinovial	4

DISCUSION

Un tercio de los casos reportados con síndrome de POEMS tuvieron la característica cardinal de la osteoartropatía hipertrófica: El hipocratismo digital. En favor de este hallazgo: es el hecho de que dos grandes series, una de Japón (1) y otra de Francia (5), muestran juntas la alta prevalencia del hipocratismo digital (50%) en síndrome de POEMS.

Desafortunadamente en otra de las grandes series, la Clínica Mayo en EU (8) la frecuencia de la deformidad en palillo de los dedos sólo es mencionada como parte de "Otros hallazgos" clínicos, incluyendo hipocratismo digital.

En nuestra revisión la prevalencia de hipocratismo digital fue de 33%, porcentaje más alto que el reportado para muchas de las enfermedades conocidas asociadas a la osteoartropatía hipertrófica (7). Otros de los elementos claves de la osteoartropatía hipertrófica: La proliferación perióstica de los huesos largos localizada al final de las extremidades (7) fue raramente reportada. Una explicación posible para la falta de reconocimiento puede ser la ausencia de búsqueda radiográfica intencionada de esta característica. De acuerdo con esto es el hecho de que la paquidermia, una de las anomalías mayores del síndrome de POEMS y también de la osteoartropatía hipertrófica, parece ser intencionadamente buscada y reportada, siendo detectada en una alta proporción de los casos (53%).

Es obvio entonces que estudios prospectivos investigando las características de la osteoartropatía hipertrófica en pacientes con síndrome de POEMS es necesaria para definir con exactitud la concurrencia de estas dos enfermedades.

Nosotros observamos que las características clínicas de POEMS se asemejan más a la forma primaria de la osteoartropatía hipertrófica (También conocida como paquidermoperiostosis); ya que como este subgrupo peculiar de la osteoartropatía; afecta predominantemente individuos masculinos que presentan cambios hipertróficos en piel, frecuentemente acompañados de hiperhidrosis (9).

De gran interés es el hecho de que los mecanismos fisiopatogénicos propuestos para ambas entidades son semejantes. Nuestro grupo ha encontrado que los pacientes con osteoartropatía hipertrófica cardiogénica tienen una población plaquetaria anormal, caracterizada por la presencia de megatrombocitos con curvas de distribución de volumen alterado (10), tales pacientes y los que tienen la forma primaria del síndrome tienen niveles plasmáticos elevados del factor antigénico Von Willebrand, lo cual sugiere la activación de células endoteliales y plaquetarias (11), estudios ultraestructurales de hipercontractilidad han mostrado signos de activación de las células endoteliales (12).

Sugiriendo que la osteoartropatía hipertrófica cardiogénica se desarrolla cuando los megacariocitos no son fragmentados en las subdivisiones de la circulación pulmonar y debido a los shunts de derecha-izquierda, la sangre entra directamente a la circulación sistémica, alcanzando los sitios más distales debido al flujo axial y así llevando a la activación de células endoteliales con la liberación de factor de crecimiento de fibroblastos, induciendo así la osteoartropatía hipertrófica. (10,13).

El factor (s) de crecimiento propuesto responsable de la proliferación anormal de fibroblastos no ha sido identificado. Nuestro grupo ha encontrado niveles plasmáticos normales de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) en pacientes con osteoartropatía hipertrófica (14).

En contraste Silveri et al. ha reportado recientemente altos niveles circulantes de esta citoquina (15).

En el síndrome de POEMS, la trombocitosis ha sido descrita frecuentemente (5), el daño endotelial con aumento de la permeabilidad vascular es una característica relevante a varios niveles en los nódulos linfáticos con alteraciones sugestivas del síndrome de Castleman (1), en la piel angiomatosis (16,17) y en estructuras glomerulares (1,18,19). Se ha sugerido que la anasarca en estos pacientes es debida a aumento de la permeabilidad vascular secundaria a daño endotelial. Se propone que el daño endotelial es secundario a un factor de crecimiento liberado de la médula ósea, ya que las características clínicas de estos pacientes revierten después de radiación o remoción de las lesiones óseas (5).

Aunque varias citoquinas incluyendo IL2, IL 6, factor de necrosis tumoral alfa y otras han sido candidatas como agentes causales de los signos y síntomas del síndrome de POEMS, datos concluyentes no son disponibles.

En una investigación de niveles plasmáticos de factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento de fibroblastos y el factor derivado de plaquetas se han encontrado normales.(20).

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) también conocido como factor de permeabilidad vascular (VPF), ha sido clonado y se ha reportado que tiene varios efectos fisiológicos que incluyen neovascularización y aumento de la permeabilidad (21). Basados en los efectos diversos del VEGF y de las características clínicas del síndrome de POEMS, dos grupos independientes (21) han encontrado niveles elevados del factor VEGF, postulando que dicho factor pudiera ser uno de los elementos humorales participantes en el síndrome de POEMS, el origen del VEGF permanece desconocido.

Watanabe et al. (21) sugiere que la organomegalia y la alteración en piel son inducidos por neovascularización y vasopermeabilidad. La osteosclerosis pudiera ser inducida por la diferenciación osteoblástica secundaria al VEGF y finalmente la eliminación del factor VEGF podría ser una terapéutica apropiada al síndrome de POEMS.

CONCLUSIONES

La revisión de la literatura muestra que al menos el 32% de los pacientes con síndrome de POEMS tienen hipocratismo digital.

Otras manifestaciones características de la osteoartropatía hipertrófica también son frecuentes como: Paquidermia (53%), hiperhidrosis (27%) y aumento del volumen de los tobillos (74%).

Se han propuesto mecanismo patogénicos similares para ambas entidades.

Proponemos que el síndrome de POEMS y la osteoartropatía hipertrófica pudieran ser variantes de un mismo síndrome.

ESTE TEXTO NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

REFERENCIAS

1. Nakanish T, Sobue I, Toyokura Y, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology*, 1984; 34: 712-20.
2. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, et al. Plasma cell dyscrasia with polineuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes: The POEMS syndrome. Report on two cases and review of the literature. *Medicine* 1980; 59: 311-18.
3. Takatsuki K, Sanada I: Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorder: Clinical and laboratory features of 109 reported cases. *Jpn J Clin Oncol*, 1983; 13: 543-56.
4. Manning W, Golberg A, Drews R, Goldstein B, Matheson J, Rabinowe S et al. POEMS syndrome with myocardial infarction: Observations concerning pathogenesis and review of the literature. *Sem Arthritis Rheum* 1992; 22 : 151-61.
5. Soubrier M, Dubost J, Sauvezie B. POEMS syndrome: A study of 25 cases and review of the literature. *N Engl J Med* 1991; 97: 544-53.
6. Martínez-Lavin M. Hypertrophic osteoarthropathy. In: Klippel J., Dieppe P, eds. *Rheumatology*, St Louis: Mosby 1994, 7 : 40.1-7.
7. Martínez-Lavin M, Matucci-Cerinic M, Jajic I, Pineda C. Hypertrophic osteoarthropathy; consensus on its definition, classification, assessment and diagnostic criteria. *J Rheumatol* 1993; 20 : 1386-7.
8. Miralles D, O'Fallon, Taller N. Plasma cell discrasia with polyneuropathy. The spectrum of POEMS syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327 : 1919-22.
9. Martínez-Lavin M, Pineda C, Naldez T, Cajigas J, Weisman M, Gerber N, Steigler D: primary hipertrophic osteoarthropathy. *Sem Arthritis Rheum* 1988; 17 : 156-62.

10. Vazquez-Abad D, Martínez-Lavín M. Macrothrombocytes in the peripheral circulation of patients with cardiogenic hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9 : 59-62.

11. Matucci-Cerinic M, Martínez-Lavín M, Rojo F, Fonseca C, Kahaleh B. VonWillebrand factor antigenic in hypertrophic osteoarthropathy. *J Rheumatol* 1992; 19 : 765-7.

12. Matucci-Carinic M, Cinti S, Morroni M, Lotti T, Nuzzaci G, Lucente E, et al. Pachydermoperiostosis (primary hypertrophic osteoarthropathy): report of a case with evidence of endothelial and connective tissue involvement. *Ann Rheum Dis* 1989; 48 : 240-6.

13. Dickinson C, Martin J. Megakaryocytes and platelet clumps as the cause of finger clubbing. *Lancet* 1987; ii: 1434-5.

14. Fonseca C, Martínez-Lavín M, Hernández-Rodríguez A, Osorio A. Circulating plasma levels of platelet-derived growth factor in patients with hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1992; S-7 : 72.

15. Silveiri D, De Angelis R, Argentati F, Brecciaroli D, Muti S, Cervini C. Hypertrophic osteoarthropathy: endothelium and platelet function. *Clin Rheumatol* 1996; 15 : 435-9.

16. Puig L, Moreno A, Domingo P, Llisosella, Moragas M. Cutaneous angiomas in POEMS syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12 : 961-4.

17. Rongioletti F, Gambini C, Lerza R. Glomeruloid hemangioma. A cutaneous marker of POEMS syndrome. *Am J Dermatopathol* 1994; 16 : 175-8.

18. Mizuiri S, Mitsuo K, Hayashi I, Suzuki T, Nagari Y, Ohara T et al. Renal involvement in POEMS syndrome. *Nephron* 1991; 59 : 153-56.

19. Fukatsu A, Tamahi H, Mishikawa W, Yoshida F, Matsuo S et al. The kidney disease of Crow-Fukase (POEMS) syndrome: a clinico-pathological study of four cases. *Clin Nephrol* 1991; 36 : 76-82.

20. Soubrier M, Dubost J, Authier F. Growth factors in POEMS syndrome: Evidence for a marked increase of circulating vascular endothelial growth factor. *Arthritis Rheum* 1996; 39 : S 131.

21. Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, Osame M, Murayama I. Greatly raised vascular endothelial growth factor in POEMS syndrome. *Lancet* 1996; 347: 702.

22. Moya MS, Barbadillo R, Martín T, Martín F, Cuevas V, Sánchez M. Plasma cell with polyneuritis and dermatο-endocrine alterations. Report of a new case out side Japan. *Post Med J* 1980; 56 : 427-30.

23. Drieger H, Waldemar P. Plasma cell neoplasia with peripheral polyneuropathy. *Medicine* 1980; 59 : 301-10.

24. Resnick D, Greenway G, Bardwick P, Zvaifler N, Gill G, Newman D. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes: The POEMS syndrome. *Radiology* 1981, 140: 17-22.

25. Solomons R. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes: the POEMS syndrome. *J R Soc Med* 1982; 75 : 553-5.

26. Morrow J, Schesfer E, Huston D, Rosen W. POEMS syndrome: studies in a patient with an IgG-Kappa M protein but no polyneuropathy. *Arch Intern Med* 1982; 142 : 1231-4.

27. Hineman V, Philyky, Banks P. Angiofollicular lymph node hiperplasia and peripheral neuropathy. *Mayo Clin proc* 1982; 57 : 379-52.

28. Tobin M, Fitzgerald M. The japanese plasma dyscrasia syndrome: case report and theory of pathogenesis. *Post Med J* 1982; 58 : 786-89.

29. Bourdette D, Rosenberg N. Infiltrative orbitopathy, optic disk edema and POEMS. *Neurology* 1984; 34 : 532-3.

30. Zea A, Alonso A, García A, Moreno A, Beltrán J. POEMS syndrome with neuroarthropathy and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Arthritis Rheum* 1984; 27 : 1053-7.

31. Bitter M, Komaiko W, Wilbur A. Giant lymph node hyperplasia with osteoblastic bone lesions and the POEMS (Takatsuki's syndrome). *Cancer* 1985; 56 : 188-94.

32. Areson A, Rubenstein J, Mckee J. Renal ultrasound in POEMS syndrome. *J Clin Ultrasound* 1985; 13 : 208-9.

33. Hyman B, Westrick M. Multiple myeloma with polyneuropathy and coagulopathy. A case report of the polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin change (POEMS syndrome). *Arch Intern Med* 1986; 146 : 993-4.

34. Sigler E., Modal D, Zaidenstein R, Goik A, Marcus E, Cohen N. An unusual case of POEMS syndrome. *Isr J Med Sci* 1986; 22 : 909-18.

35. Semble E, Challa V, Holt D, Pisjo E. Light and electron microscopic findings in POEMS or Japanese multisystemic syndrome. *Arthritis Rheum* 1986 : 29 : 233-41.

36. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 10-1987. *N Engl J Med* 1987; 316 : 606-18.

37. Ishikawa O, Nihei Y, Ishikawa H. The skin changes in the Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Br J Dermatol* 1987; 117 : 523-6.

38. Shelley W, Shelley D. The skin changes in the Crow-Fukase syndrome. *Arch Dermatol* 1987; 123 : 75-88.

39. Bergouignan F, Massonnat R, Vital C, Barat M, Henry P, Leng B, Effroy C. Uncompacted lamellae in three patients with POEMS syndrome. *Eur Neurol* 1987; 27 : 173-81.

40. Gherardi R, Baudrimont M, Kujas M. Pathological findings in three non-japanese patients with the POEMS syndrome. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1988; 413 : 357-65.

41. Witoonpanich R, Vejajiva A, Nitiyanant P, Jootar S, Chuahirum S. The POEMS (Crow-Fukase) syndrome: A case report. *J Med Assoc Thai* 1988; 71 : 407-11.

42. Viard J, Lesayre P, Boitard C, Noel I, Roth A, Said A, Bach J. POEMS syndrome presenting as systemic sclerosis. *Am J Med* 1988; 84 : 524-8.

43. Fishel B, Brenner S, Weiss S, Yaron M. POEMS syndrome associated with cryoglobulinemia, lymphoma, multiple seborrheic keratosis and ichthyosis. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19 : 979-82.

44. Kanitakis P, Roger H, Soubrier M, Dubos J. Cutaneous angiomas in POEMS syndrome. *Arch Dermatol* 1988; 124 : 695-8.

45. loeb J, Hauger P, Carney J, Cooper A. Refractory ascites due to POEMS syndrome. *Gastroenterology* 1989; 96 : 247-8.

46. Stewart P, McIntyre M, Edwards C. The endocrinopathy of POEMS syndrome. *Scot Med J* 1989; 34 : 520-2.

47. Thajeb P, Chee Y, Lo F, Lee N. The POEMS syndrome among Chinese, association with Castleman's disease and some immunological abnormalities. *Acta Neuro scand* 1989; 80 : 492-500.

48. Gherardi R, Amiel H, Martin M, Viard J, Salama J, Delaporte P. Solitary plasmacytoma of the skull revealed by a mononeuritis multiplex associated with immune complex vasculitis. *Arthritis Rheum* 1989; 32 : 1470-3.

49. Feddersen R, Burgdorf W, Foucar K, Elias L, Smith S. Plasma cell dyscrasia A case of POEMS syndrome with a unique dermatologic presentation. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21 : 1061-8.

50. Brandon C, Martel W, Watherbee, Capek P. Case report 572. *Skeletal Radiol* 1989; 18 : 542-46.

51. Barrier J, Le Noan H, Mussini, Brisseau J. Stabilisation of a severe case of POEMS syndrome after tamoxifen administration (letter). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52 : 286.

52. Bolling J, Brazis P. Optic disk swelling with peripheral neuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes (POEMS syndrome). *Am J Ophthalmol* 1990; 109 : 503-10.

53. Palferman T. POEMS syndrome or Shimpós disease. *Br J Hosp Med* 1990, 44 : 161.

54. Weinstein J, Baird I. POEMS syndrome a rarely diagnosed multisystemic disorder. *Br J Hosp Med* 1990; 43 : 382-3.

55. Aggarwal S, Kumar R, Sood A, Prasad K, Kumar G, Mitchell M, Kumar A. POEMS syndrome; a rare variety of plasma cell dyscrasia. *AJR* 1990; 155 : 339-41.

56. Bisail M, Cossu A, Massarelli G, Tanda F, Agnetti V, Traccis et al. POEMS syndrome: a case report. *Haematologica* 1990; 75 : 384-6.

57. Costa A, Barosi G, Picolo G, Noble Orazio E, Liberato N, Areal E. POEMS syndrome with lambda monoclonal gammopathy. *Haematologica* 1990; 75 : 170-2.

58. Bessler W, Antonucci A, Stamm B, Stuckman G, Vollrath T. Case report 646. *Skeletal Radiol* 1991; 20 : 211-5.

59. Fukatsu A, Tamai A, Nishikawa N, Matsukawa W, Yoshida F, et al. The kidney disease of Crow-Fukase (POEMS) syndrome: a clinicopathological study of four cases. *Clin Nephrol* 1991; 36 : 76-82.

60. Gherardi R, Malapert D, Degos J. Castleman disease-POEMS syndrome overlap. *Ann Intern Med* 1991; 114 : 520-21.

61. Leung N, Lam C, Pang J. Case report POEMS syndrome. *Pathology* 1991; 23 : 167-71.

62. Prasad K, Ahuja G, Goulatia R, Sood A, Dawwar R, Behari M. POEMS syndrome. *J Assoc Physcis India* 1991, 39 : 780-2.

63. Meding J, Stamboug J, Cheeks M. Osteosclerotic IgA myeloma: A case involving a rare variant (The POEMS syndrome). *Orthopedic* 1991; 14 : 898-901.

64. Jackson A, Burton I. Premature vascular calcification in a case of POEMS syndrome. *Eur J Radiol* 1991; 13 : 203-6.

65. Bosco J, Pathmanthan R. POEMS syndrome, osteosclerotic myeloma and Castleman disease, a case report. *Aust NZ J Med* 1991; 21 : 454-6.

66. Scully R, Mark E, Mcneely B. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 39-1992. *N. Engl J Med* 1992; 327 : 1014-21.

67. Grubelich F, Venditti F, Burlington M. Ventricular tachycardia in plasma cell dyscrasia syndrome. *Am Heart J* 1991; 123 : 800-3.

68. Hurth M, Gordon M, Verrier E, Otto C. Aortic valvular fibroma as a source of systemic emboli in POEMS syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 1991; 4 : 401-4.

69. Kato T, Oniki T, Kishi Y, Maezawa H, Furukawa T. Vasospntic angina in Crow-Fukase syndrome. *Am Heart J* 1992; 124 : 905-7.

70. Tanu T, Miller H. Case report. POEMS syndrome presenting with cardiomegaly and cardiomyopathy. *J intern Med* 1992; 231 : 445-48.

71. Sakemi H., Okada H. An autopsy case of Crow-Fukase syndrome with developed 18 years after the first manifestation of plasmacytoma. *Inter Med* 1991; 31 : 50-54.

72. Murphy M, Schumacher R. POEMS syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; 19 : 796-99.

73. Toyokuni S, Ebina Y, Okada S, Yamabe H, Ishikawa T, Uchiyama T et al. Report a of a patient with POEMS Takatsuki - Crow Fukase syndrome associated with focal spinal pachymeningeal amyloidosis. *Cancer* 1992; 70 : 882-86.

74. Kubota T, Yoshizawa A, Niva H, Niva H. Microangiopathic hypothesis of POEMS tissue lesion. *Clin Nephrol* 1992; 38 : 115-8.

75. Okumura R, Asato R, Shimada T, Kusaka H, Mizutani T, Miki Y, Konishi J. Degeneration of the posterior columns of the spinal cord in POEMS syndrome: postmortem MRI and histopathology. *J Comput Assit Tomogr* 1992; 16 : 865-7.

76. Crisci C, Barbieri F, Parente D, Pepone N, Caruso G. POEMS syndrome: follow-up study of a case. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94 : 65-8.

77. Sobue G, Doyu M, Watanabe M, Hayashi F, Mitsuma T. Extensive demyelinating changes in the peripheral nerves of Crow-Fukase syndrome: a pathological study of one autopsied case. *Acta Neuropathol* 1992; 84 : 171-77.

78. Sabharwal R, Nehru R. POEMS syndrome (letter) *J Assoc Phys India* 1992; 40 : 637.

79. Iwasaki H, Ogawa K, Yoshida H, Takashima F, Shimizu K, Lee J et al. Crow-Fukase syndrome associated with pulmonary hypertension. *Inter Med* 1993; 32 : 556-60.

80. Tal A, Jones R. POEMS syndrome in association with Sweet syndrome. A new variant. *J Tenn Med Ass* 1993; 86 : 145-6.

- 81.** Hitoshi S, Suzuki K, Sakuta M. Elevated serum interleukin - 6 in POEMS syndrome reflects the activity of the disease. *Intern Med* 1994; 33 : 583-87.
- 82.** Adelman H, Cacciatore M, Pascual J, Mike J, Alberts M, Wallach P. Case report Castleman disease in association with POEMS syndrome. *Am J Med Sci* 1994; 307 : 112-4.
- 83.** Simmons Z, Wald J, Albers J, Feldman E. The natural history of a "benign" rib lesion in a patient with a desmyelinating polyneuropathy and an unusual variant of POEMS syndrome. *Muscle Nerve* 1994; 17 : 1055-59.
- 84.** Gherardi R. Early weight loss and high serum tumor necrosis factor alfa levels in polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes syndrome. *Ann Neurol* 1994; 35 : 5011-5.
- 85.** Milanov I, Georgiev D. Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes (POEMS) syndrome. *Can J Neurol* 1994; 21 : 60-3.
- 86.** Amichai B, Giryes H, Ariad S, Gruwald M, Halevy S. Alopecia as a rare cutaneous manifestation of POEMS syndrome. *Br J Dermatol* 1994; 131 : 297-8.
- 87.** Yasuda K, Yatomi Y, Matsushuima T, Yoneyama A, Higashiharan M. A case report of POEMS syndrome with thrombocytopenia and biliverdinaemia. *Br J Haematol* 1994; 86 : 389-90.
- 88.** Gherardi R, Belec L, Fromont G, divine M, Malapert D, Degos J, Gaulaud P. Elevated levels of IL 1 B and IL-6 in serum, and increased production of IL 1B MRNS in lymph nodes of patients with POEMS syndrome. *Blood* 1994; 83 : 2587.
- 89.** Chazort C, Dijoud F, Triliet P, Charra B, Ruffet M, Terrat J, Vanel T, Calemard E, Laurent G. Crow Fukase disease / POEMS syndrome presenting with severe microangiopathic involvement of the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 : 1800-2.

90. Navis G, Dullart R, Vellenga E, Elema J, E de Jong P. Renal disease in POEMS syndrome: report on a case and review of the literature. Nephron Dial Transplant 1994; 9 : 1477-81.

91. Oreficic G, Brescia Morra V, De Michele G, Fusco C, Borgia G, Cerini R, Barbieri F. POEMS syndrome, clinical, pathological and immunological study of a case. Neurol Res 1994; 16 : 477-80.

92. Vital C, Gherardi R, Vital A. Uncompacted myelin lamellae in polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes syndrome. Acta Neuropathol 1994; 87 : 302-7.

93. Tartou E, Adams D, Besancenot J, Friedman W, Schlumberger M. POEMS syndrome with high interleukin (IL) 1 B serum levels in a patient with thyroid carcinoma and melanoma. European J Cancer 1994; 30 A,6 : 893-4.

94. Modesto-Segonds A, Rey J, Orfila C, Huchard G, Suc J. Renal involvement in POEMS syndrome variant. Clin Nephrol 1995; 43 : 342-5.

95. Gericke CA, Zschenderlein R, Ludolph A. Amyotrophic lateral sclerosis associated with multiple myeloma, endocrinopathy and skin changes suggestive of a POEMS syndrome variant. J Neurol Sci 1995; 129 (Suppl) : 58-60.

96. Ku A, Lachman E, Tunkel R, Nagler W. Severe polyneuropathy initial manifestation of Castleman's disease. Arch Phys Med Rehabil 1995; 75 : 692-4.

97. Autier F, Belec L, Levy Y, Lefaucheur J, Defer G, Degos J et al. All transretinoic acid in POEMS syndrome. Arthritis Rheum 1996; 39 : 1423-6.

98. Bonnani F, Rattenni S, Mela D, Goretti R, Ricciardi S, Marengo G. POEMS and Crow-Fukase syndrome. Two cases giving rise to more question about plasma cell dyscrasias. In Vivo 1995; 9 : 193-4.

99. Jonsson V, Sverdensen B, Vorstrup S, Krarup C, Schmalbruch H, Thomsen K, et al. Multiple autoimmune manifestations in monoclonal gammopathy of undetermined significance and chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1996; 10:327-32.

100. Gherardi R, Bélec L, Soubrier M, Malaperth D, Zuber D, Zuber M, Viard J, Intrator L, Degos J, Authier F. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. *Blood* 1996; 87: 1458-65.