

POEMS syndrom

Jiří Minařík, Vlastimil Ščudla, Jaroslav Bačovský, Tomáš Pika

III. interní klinika FN a LF UP Olomouc

POEMS syndrom je vzácnou klinickou jednotkou s velmi různorodým chováním a klinickou manifestací. Patří do skupiny onemocnění známých jako plazmocelulární dyskrázie a je pro něj typický současný výskyt monoklonální gamapatie spolu s periferní neuropatií a ložiskovým osteosklerotickým postižením skeletu.

Naše sdělení ukazuje na třech kazuistických případech odlišnou manifestaci této klinické jednotky společně s posouzením možných diagnostických a léčebných přístupů k jedincům s POEMS syndromem.

Cílem je jednak přiblížení tohoto méně známého onemocnění ze skupiny monoklonálních gamapatií a také zejména praktický přístup k diagnostice jedinců se současným výskytem paraproteinu a periferní neuropatie.

Klíčová slova: POEMS syndrom, monoklonální gamapatie, neuropatie, osteosklerotické léze.

POEMS syndrome

POEMS syndrome is a rare clinical entity with a very variable behaviour and clinical manifestation. It belongs to a group of diseases known as plasma cell dyscrasias and is characterised by a coincidence of monoclonal gammopathy with peripheral neuropathy and focal osteosclerotic bone lesions.

Using three case reports, our paper presents different manifestations of this clinical entity as well as an assessment of possible diagnostic and therapeutic approaches to individuals with POEMS syndrome.

The aim is to present this less known condition from the group of monoclonal gammopathies as well as the practical approach to diagnosing individuals with concurrent paraprotein and peripheral neuropathy.

Key words: POEMS syndrome, monoclonal gammopathies, neuropathy, osteosclerotic bone lesions.

Onkologie 2011; 5(3): 151–154

Úvod

POEMS syndrom (P = polyneuropatie, O = organomegalie, E = endokrinopatie, M = monoklonální gamapatie, S = „skin“ – kožní léze) je vzácnou klinickou jednotkou patřící do skupiny plazmocelulárních dyskrálií (1). Na rozdíl od mnohočetného myelomu se vyskytuje zejména u mladších jedinců a má poněkud méně agresivní průběh (2). Přesto je prognóza onemocnění nepříznivá, s udávaným mediánem celkového přežití 33–165 měsíců, a nemocní často zmráejí na projevy srdečního či renálního selhání, s refrakterními edémy, či na infekční komplikace (3).

Typickými příznaky POEMS syndromu jsou obligatorní chronická progresivní polyneuropatie spolu s přítomností monoklonálního imunoglobulinu (paraproteinu), který je téměř výlučně charakteru lehkého řetězce lambda. Ostatní charakteristické znaky akronymu (organomegalie, endokrinopatie a kožní změny) jsou zastoupeny s různou frekvencí a někdy je jejich odhalení obtížné. Častokrát jsou proto nemocní léčeni pod nesprávnou, zejména neurologickou diagnózou.

Dřívější diagnostická kritéria byla značně benevolentní a umožnila zahrnout pod diagnózu POEMS syndromu i řadu nepříbuzných jednotek pouze při náhodné koincidenci některých uvede-

ných příznaků (3). Současná doporučení vytvořila mnohem přísnější model, který odráží jednak přítomnost typických příznaků, jednak se opírá o etiopatogenezi onemocnění (tabulka 1) (4).

Naše práce předkládá tři kazuistická sdělení u nemocných s POEMS syndromem s poukázáním na odlišnou manifestaci i chování této klinické jednotky, možnosti její diagnostiky a léčebné přístupy.

Kazuistika 1

Jednaosmdesátiletý nemocný byl několik let veden pod neurologickou diagnózou chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie, CIDP (Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy). Po dobu sledování na neurologii sestávala léčba z malých dávek kortikosteroidů (prednison), pouze s minimálním efektem. Z důvodu záchytu monoklonálního imunoglobulinu (paraproteinu) byl odeslán k došetření na naši kliniku, kde v průběhu týdenního pobytu byla stanovena diagnóza POEMS syndromu s vyjádřením většiny typických příznaků.

Nejzávažnějším příznakem byla polyneuropatie s těžkým poškozením axonu i myelinu, nemocný nebyl schopen normální chůze. V rámci fyzikálního vyšetření zapadaly do zvažované diagnózy zvětšené axilární uzliny, u nichž histobiop- tické vyšetření prokázalo Castlemannovu chorobu

(benigní angiofolikulární hyperplazie s příměsí plazmocytů). Navíc byla zřejmá hyperpigmentace hrudníku a zad spolu s hypertrichózou, ztlustěním kůže a četnými hemangiomy na trupu i končetinách. Vyšetření endokrinního spektra zachytilo zvýšené hladiny prolaktinu, FSH, odpadů kortizolu, vyšší glykemii a hladinu C-peptidu. Doplněné vyšetření kostní dřeně prokázalo hraniční zastoupení lymfoplazmocytoidních buněk (5,2 %) a v séru byla potvrzena přítomnost monoklonálního imunoglobulinu IgG lambda.

Nemocný měl navíc přítomny i některé z dalších znaků patřících mezi diagnostická kritéria POEMS syndromu, jako je trombocytóza ($485 \times 10^9/l$), přítomnost osteosklerotických lézí (na obou pažních kostech) a váhový úbytek. Všechna uvedená vyšetření vedla po pečlivé rozvaze ke stanovení diagnózy POEMS syndromu.

Po rozpoznání diagnózy byl pacient léčen dle recentních doporučení, tedy ložiskovou aktinoterapií cílenou na osteosklerotické léze obou paží a axilární lymfadenopatii a následně konvenční chemoterapií (melfalan + prednison). Po terapii došlo ke zlepšení celkového stavu s posílením svalové síly s obnovením chůze a s výrazným zmenšením axilárních lymfatických uzlin. Znornalizovaly se hodnoty krevního obrazu a endokrinního spektra spolu s poklesem (nikoli však vymizením) monoklonálního imunoglobulinu.

Přes klinicky výraznou regresí projevů periferní senzomotorické neuropatie nedošlo k podstatnému zlepšení výsledků EMG vyšetření.

Další průběh byl typický s několika atakami progresu (obvykle v odstupu 6–24 měsíců), léčenými konvenční chemoterapií (kombinace alkylačního cytostatika a steroidů) s následným dosažením remise onemocnění. Po 11 letech trvání choroby nemocný zemřel na progresi refrakterní srdeční slabosti po kardiocirurgickém zákroku z důvodu hemodynamicky závažné aortální stenózy.

Kazuistika 2

Druhým kazuistickým pozorováním byla 43letá žena, asi 2 roky léčená azathioprinem s prednisonem pro neurologickou diagnózu CIDP. Na naší klinice byla vyšetřena pro nález paraproteinu IgG lambda (7,2 g/l). Kromě základního neurologického postižení měla řadu dalších komorbidit, přesto vstupní klinický obraz ani soubor laboratorních vyšetření vstupně nevedl k diagnóze, i když byl i POEMS syndrom jednou ze zvažovaných diferenciálně diagnostických možností.

Nemocná byla obézní s přítomností dlouhodobě špatně kompenzovaného diabetu mellitu 2. typu, proto také byla polyneuropatie zčásti přisuzována diabetu, zejména při zcela normálním histologickém nálezů z biopsie surálního nervu. Vstupní ultrazvukové vyšetření prokázalo mírně zvětšená játra v důsledku steatózy, slezina i dostupné lymfatické uzliny byly nezvětšené, zvyklé konfigurace. Jediná odchylka v endokrinním spektru odpovídala diabetu s vyššími sérovými hladinami inzulínu a C-peptidu. Fyzikální vyšetření neprokázalo, až na několik drobných hemangiomů, významnější odchylky a odpovídalo celkovému habitu. Krevní obraz i biochemické spektrum byly ve fyziologickém rozmezí. Vyšetření kostní dřeně (včetně trepanobiopsie a imunohistochemie) nezachytilo přítomnost klonálních plazmocytů a rtg snímek skeletu nepotvrdil zvažované osteolytické či osteosklerotické léze. Stav byl proto diagnosticky uzavírán jako monoklonální gamapatie nejistého významu (MGNV), bez nutnosti hematologické léčby, s ponecháním nemocné v dispenzární péči neurologické i hematologické ambulance.

Vzhledem k postupnému horšení celkových příznaků bez efektu imunomodulační terapie byla nemocná opětovně přešetřena na našem pracovišti v ročním odstupu. Klinicky byl zřejmý výsev vícečetných hemangiomů, v laboratorním spektru jsme nově zachytili anémii, v kostní dřeni pak byla prokázána fokální akumulace klonálních plazmatických buněk spolu s nálezem

několika osteolytických defektů v oblasti kalvy. Konvenčním 99mTc-scintigrafickým vyšetřením a následným cíleným CT pak byl zachycen drobný okresek osteoplastické/osteosklerotické remodelace v distální části sternu. Tyto nálezy podpořily diagnostický závěr osteosklerotické formy plazmocytomu a tím i kompletizaci diagnostických kritérií POEMS syndromu.

Následná léčba spočívala v cílené radioterapii sternu a vysokodávkované chemoterapii s podporou autologní transplantace periferních kmenových buněk s protrahovanou konsolidační terapií alkylačními působky a kortikosteroidy. Tato léčba vedla k parciální remisi onemocnění s normalizací hemogramu, k poklesu monoklonálního imunoglobulinu s vymizením patologických plazmocytů v kostní dřeni, nadále ale s perzistencí poměrně výrazné neuropatie dolních končetin.

Zajímavý trend ukázalo vyšetření VEGF, které bylo prováděno v rámci grantového projektu. Při retrospektivně pojatém rozboru bylo možné prokázat několikanásobně vyšší hladiny u aktivního onemocnění (tedy dokonce v době, kdy stav nesplňoval kritéria POEMS syndromu, ale byl hodnocen jako MGNV), spolu s dosažením léčebné odpovědi hodnoty klesaly až k normálnímu rozmezí. Po 3 letech stabilního průběhu došlo k pozvolnému nárůstu hladin VEGF, který byl asi po 6 měsících následován celkovým zhoršením stavu s erupcí nových hemangiomů a progresí onemocnění vyznačující se především zhoršením projevů senzomotorické periferní neuropatie (byť se stabilní hodnotou paraproteinu), navíc i s přítomností pleurálních výpotků a otoků dolních končetin. Vzhledem k celkově velmi závažnému stavu byla zahájena chemoterapie režimem RD (lenalidomid, dexametazon), při které se stav postupně velmi výrazně zlepšil. V současné době je nemocná v chemoterapii, celkově v dobré kondici s úpravou laboratorních parametrů i klinického stavu a s opětovnou schopností chůze.

Kazuistika 3

Pěťadvacetiletý mladý muž byl na naši kliniku přivezen ve velmi vážném stavu, 3 dny před Vánočními svátky pro výraznou dušnost, celkovou slabost, s těžkou paraparézou dolních končetin s upoutáním na lůžko, polyserositidou (pleurální výpotky, perikardiální výpotek, ascites, otoky dolních končetin) a váhovým úbytkem 25 kg v průběhu 8 měsíců. Anamnéza sestávala z jediného podstatného záznamu o prodělané polyradikuloneuritidě před necelým rokem, léčené azathioprinem a methylprednisolonem.

Po léčbě polyradikuloneuritidy na spádovém neurologickém pracovišti byl nemocný předán do lázeňské rehabilitační péče, kde po nějakou dobu prosperoval, následně v asi 3měsíčním odstupu od ukončení imunosupresivní terapie se však stav začal postupně horšit a dospěl do uvedeného dramatického vyústění.

Vstupní screening možného infekčního, maligního či systémového onemocnění byl negativní. V laboratorním spektru čněla výrazná trombocytóza ($1\,016 \times 10^9/l$) a přítomnost nevelkého monoklonálního gradientu IgG lambda. Ostatní laboratorní parametry však byly bez výraznější alterace včetně opakovaně normálních hladin CRP, celkové bílkoviny, urey, kreatininu, albuminu, onkomarkerů, imunologických a endokrinních testů. Zobrazovací metody (rtg srdce a plic, ultrazvuk břicha, ECHO) neprokázaly kromě výpotků v pleurální a perikardiální dutině významnější postižení parenchymatózních orgánů, aspirát pleurálního výpotku i ascitu vyzněl ve smyslu transsudátu bez přítomnosti aktivovaných či maligních buněk, s negativním kultivačním nálezem. Histobiopické vyšetření kostní dřeně stejně jako likvorologické vyšetření byly v mezích normy.

Podezření na diagnózu POEMS syndromu výrazně podepřely výsledky zobrazovacích vyšetření skeletu (rtg, MRI a zejména PET/CT), která prokázala rozsáhlé osteolyticko-osteosklerotické postižení levého femoru, posléze i obratlů, žeber a dlouhých kostí. Diagnóza POEMS syndromu byla potvrzena cíleným odběrem z osteolytické léze v oblasti pravého klíčku, který prokázal kompaktní infiltrát monoklonálních plazmatických buněk, k diagnóze přispěla rovněž i podstatně zvýšená hladina VEGF.

Nemocný byl léčen ložiskovou radioterapií osteolytických lézí a vysokodávkovanou chemoterapií v rámci přípravy na autologní transplantaci kostní dřeně. Vlastní sběr periferních kmenových buněk však byl nevytěžný a komplikován těžkou neutro a trombopenií, a to ve dvou následujících pokusech v 3měsíčním intervalu. V dalším průběhu byl proto nemocný léčen konvenční chemoterapeutickým režimem (melfalan, prednison) s výrazným efektem. Došlo k vymizení pleurálního i perikardiálního výpotku, ascitu i otoků dolních končetin, úpravě celkové kondice s nárůstem hmotnosti, normalizací krevního obrazu, poklesu M-proteinu a zejména k obnově normální chůze, byť zatím s podporou peroneálních třmenů.

V současnosti je nemocný bez chemoterapie, v remisi onemocnění. Celkově je ve velmi dobré kondici jak fyzické, tak i psychické. Opětovně studuje vysokou školu a v dílčím úvazku se vrátil i do zaměstnání.

Diskuze

POEMS syndrom je velmi heterogenní onemocnění s variabilní přítomností doprovodných příznaků. Kromě nezbytné přítomnosti polyneuropatie a monoklonální gamapatie nemusí být při diagnóze ostatní příznaky patrné, nebo mohou zůstat skryty za dalšími komorbiditami, jako tomu bylo v případě druhého kazuistického sdělení. Navíc současná přítomnost neuropatie a monoklonální gamapatie je poměrně častá, s udávanou frekvencí 29–71 % (5–8). Většina případů je v důsledku koincidence zvýšené frekvence obou stavů ve vyšším věku, přesto je ale přítomnost neuropatie u nemocných s monoklonálními gamapatiemi častějším jevem než v ostatní populaci (9).

Vlastní diferenciální diagnostika neuropatie spolu s přítomností monoklonálního gradientu je velmi široká (10, 11). Většina asociovaných gamapatií je typu IgM, neboť aktivní doména imunoglobulinu IgM má protilátkovou aktivitu proti oligosacharidům na povrchu lipidových molekul (glykolipidů) či bílkovin (glykoproteinů) v periferním nervstvu. Nejčastější takovou známou protilátkou je MAG protilátka (myelin associated glycoprotein), známé jsou ale například i GD1b a disialosylové gangliosidové protilátky, GM1 gangliosidové protilátky, GD1a gangliosidové protilátky, sulfatidové a GM2 gangliosidové protilátky (12). Asociace neuropatie s monoklonálním imunoglobulinem IgA či IgG je mnohem vzácnější a často je připisována souběžné systémové amyloidóze. Obdobně mohou působit i kryoglobuliny, které precipitují v chladu a poškozují drobné cévy vedoucí k nervům. V případě maligních monoklonálních gamapatií mohou vzácně poškodit nervy i přímo maligní buňky invadující do okolí periferních nervů.

Důležitým znakem, který podporuje diagnózu POEMS syndromu, je přítomnost osteosklerotického postižení. U POEMS syndromu existují dva typy kostní manifestace: proliferativní změny a fokální kostní léze (13, 14). V 95 % jsou udávány typické osteosklerotické léze, část lézí ale může být lytických s přítomností sklerotického lemu, nebo smíšených s různým zastoupením sklerotického a lytického postižení (1). Rozsah postižení skeletu nekorresponduje vždy se závažností onemocnění, na druhou stranu je záchyt osteosklerotických lézí pro POEMS syndrom patognomonický. Přínosná jsou proto zejména zobrazovací vyšetření. Jak je ale zřejmé z předložených pozorování, ne vždy si vystačíme pouze s rentgenovým zobrazením, mnohdy jsou k diagnostice třeba sofistikovanější zobrazovací metody. Suverénní se pak zdá ve světle současných poznatků vyšetření PET/CT, které kromě rozsahu celotělového postižení ozřejmí i aktivitu onemocnění a případné extraskeletální manifestace. Na druhou stranu je zřejmé, že toto vyšetření je dostupné pouze na několika pracovištích a jeho indikace by měla být podložena řádným zhodnocením klinickým a v neposlední řadě i farmakoekonomickým. Naopak velmi jednoduché a přínosné je zhodnocení fyzikálního nálezu, které může v případě průkazu kožních morfů značně ulehčit diagnostický algoritmus. Samozřejmě se odvíjí od pečlivosti každého vyšetřujícího lékaře a je zapotřebí i jisté míry zkušenosti k odlišení nefyziologických nálezu.

Hlavním patogenetickým faktorem zodpovědným za výskyt POEMS syndromu je dle současných poznatků nerovnováha mezi cytokinovou sítí mezi prozánětlivými cytokiny IL-1β, IL-6 a TNFα (15). Za vlastní impuls zodpovědný za vznik onemocnění a jeho projevy je považována molekula vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF, vascular endothelial growth factor). Zvýšení vaskulární permeability a angiogeneze vede k organomegalii, otokům i kožním hemangiomům (16). Proto se také VEGF stal jedním z klíčových parametrů a jedním z hlavních kritérií diagnostiky POEMS syndromu (17, 18). Bohužel však nepatří vyšetření sérových hladin VEGF k rutinním analytickým metodám a k jeho posouzení je proto třeba specializovaných laboratoří. Stejně jako vyšetření PET/CT tak patří indikace a zejména interpretace výsledku do rukou specializovaného a zkušeného pracovníka.

Ostatní příznaky onemocnění (tabulka 1) je většinou třeba cíleně posuzovat a jejich přítomnost spíše dokresluje celkový obraz onemocnění, než aby vedla k samostatné úvaze o této raritní jednotce. Zásadní je proto při současném záchytu paraproteinémie a periferní neuropatie na možnost POEMS syndromu pomyslet, případně pak nemocného směřovat na příslušné diagnostické pracoviště.

Léčba POEMS syndromu vychází ze skutečnosti, že se jedná o plazmocelulární dyskrázii a je tedy plně v kompetenci hematonekologa. Jistě je možné zmírnit přidružené příznaky symptomatickým ovlivněním, zásadní je ale stále celková chemoterapie s radioterapií osteosklerotických lézí. Jak dokladují četné případy ze světového písemnictví, nejúčinnějšími léčebnými režimy jsou standardní chemoterapeutické protokoly používané pro léčbu mnohočetného myelomu, u mladších jedinců je pak vhodné zařazení autologní transplantace kostní dřeně (1, 19–21). Efektivitu těchto režimů dokladují i léčebné odezvy dokumentované v našem souboru nemocných. Diskutabilní je zařazení nových preparátů, jako je thalidomid

Tabulka 1. Diagnostická kritéria POEMS syndromu – Mayo clinic criteria z roku 2003 (3) a 2007 (4)

"Mayo clinic criteria 2003"*		"Mayo clinic criteria 2007"***		
Velká kritéria	Malá kritéria	Velká kritéria	Malá kritéria	Přidružené příznaky
Polyneuropatie	Organomegalie: hepatomegalie, splenomegalie, lymphadenomegalie	Polyneuropatie	Organomegalie	Paličkovité prsty
Monoklonální gamapatie	Otoky (otoky končetin, plicní či perikardiální výpotek, ascites)	Monoklonální gamapatie	Otoky	Váhový úbytek
	Endokrinopatie (nadledviny, štítná žláza, hypofýza, pohlavní hormony, příštítná tělíska, slinivka břišní)	Osteoclerotické kostní léze	Endokrinopatie	Trombocytóza
	Kožní změny (hyperpigmentace, hypertrichóza, hemangiomy, plethora, akrocyanóza)	Castlemanova choroba	Kožní změny	Hyperhidróza
	Edém papily	Zvýšená hodnota VEGF	Edém papily	Plicní hypertenze/ restriktivní nemoc plic
	Castlemanova choroba			Průjem
	Osteoclerotické kostní léze			Nízké hladiny vitamínu B12

*Pro diagnózu jsou potřebná obě velká a alespoň jedno malé kritérium
**Polyneuropatie s monoklonální gamapatií nebo Castlemannovou chorobou musí být přítomny u všech nemocných. Pro diagnózu je pak třeba alespoň jedno další velké a jedno malé kritérium

či bortezomib, a to z důvodu jejich neurotoxického působení, které může ještě prohloubit přítomnou periferní neuropatii. Přesto jsou zaznamenány úspěšné pokusy v léčbě POEMS syndromu těmito preparáty (22–24). Nejnadějnějším z nové řady tzv. „léků s biologickým mechanismem účinku“ se tak zdá být lenalidomid, který na rozdíl od předešlých nemá neurotoxické účinky a současně dokáže postihnout patologickou plazmocytární populaci mnohem cíleněji než konvenční léčebné přístupy. Diskutabilní je použití přímých inhibitorů VEGF (bevacizumab) (25–27). Zatímco některá sdělení potvrzují příznivý účinek této léčby včetně ústupu neuropatické bolesti (25), v jiných pracích byl zaznamenán po krátké epizodě zlepšení vývoj refrakterního onemocnění s progresivními otoky a následným úmrtím (26, 27). Za příčinu této nepříznivé odpovědi je považován nejspíše vliv zvýšené apoptózy motorických neuronů a endoteliálních buněk z důvodu překotného poklesu VEGF.

Jak vyplývá z předložených kazuistických sdělení, POEMS syndrom je sice vzácnou klinickou jednotkou, může se však vyskytnout i u mladých jedinců a jeho následky v případě nerozpoznané diagnózy mohou být fatální.

Cílem našeho sdělení nebylo obsažení celé problematiky POEMS syndromu, ani rozbor diferenciální diagnostiky veškerých stavů s přítomností monoklonální gamapatie spolu s periferní neuropatií. Naopak, hlavním úkolem bylo zejména upozornit na tuto vzácnou jednotku ve snaze o co nejrychlejší a racionální diagnostický přístup, tedy aby byli nemocní s monoklonálními gamapatiemi v krátkém časovém úseku odesláni na příslušná pracoviště a předešlo se tak opožděné diagnóze s rozvojem ireverzibilního postižení.

Literatura

1. Dispenzieri A. Diagnosis and treatment of POEMS syndrome. In: Rajkumar SV, Kyle RA, Treatment of multiple myeloma and related disorders. Cambridge university press, New York, NY, USA, 2009: 182–195.
2. Rajkumar SV, Kyle RA, Suarez GA, et al. Neuropathy associated with plasma cell proliferative disorders. In: Gertz MA, Greipp PR. Multiple myeloma and related plasma cell disorders. Mayo Foundation for medical education and research, Rochester, MN, USA, 2004: 35–52.
3. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. Blood 2003; 101: 2496–2506.
4. Dispenzieri A. Mayo Clinic Criteria for the Diagnosis of Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Gammopathy, and Skin Changes Syndrome. Note. From "POEMS Syndrome," Blood Reviews 2007; 21: 287.
5. Osby E, Noring L, Hast T, et al. Benign monoclonal gammopathy and peripheral neuropathy. Br J Haematol 1982; 51: 531–539.
6. Nobile-Orazio E, Barbieri S, Baldini L, et al. Peripheral neuropathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance: prevalence and immunopathogenetic studies. Acta Neurol Scand 1992; 85: 383–390.
7. Suarez GA, Kelly JJ. Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Neurology 1993; 43: 1304–1308.
8. Vrethem M, Cruz M, We-In H, et al. Clinical neurophysiological and immunological evidence of polyneuropathy in patients with monoclonal gammopathies J Neurol Sci 1993; 113: 193–199.
9. Fisher MA, Wilson JR. Characterizing Neuropathies Associated With Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS): A Framework Consistent With Classifying Injuries According to Fiber Size. Neur Clin Neurophys 2002; 3: 2–6.
10. Ramchandren S, Lewis RA. Monoclonal gammopathy and neuropathy. Cur Opin Neurol 2009; 22: 480–485.
11. Adam Z. Diferenciální diagnostika monoklonálních gamapatií. Intern Med pro Praxi 2004; 6: 279–283.
12. Latov N. Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathies. Ann Neurol 1995; 37: 32–42.
13. Narvaez JA, Majos C, Narvaez J, et al. POEMS syndrome: unusual radiographic, scintigraphic and CT features. Eur Radiol 1998; 8: 134–136.
14. Ščudla V. Postižení pohybového systému u mnohočetného myelomu. In: Rovenský J. A kol. Reumatológia v teorii a praxi. Osveta 2004: 629–631.

15. Scarlato M, Previtali SC, Carpo M, et al. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. Brain 2005; 128: 1911–1920.
16. Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, et al. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. Lancet 1996; 347: 702.
17. Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. Muscle Nerve 1998; 21: 1390–1397.
18. Dispenzieri A. POEMS Syndrome. Blood Rev 2007; 21: 285–299.
19. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. Neurology 2006; 66: 105–107.
20. Giglia F, Chiapparini L, Fariselli L, et al. POEMS syndrome: relapse after autologous peripheral blood stem cell transplantation. Neuromuscular disorders 2007; 17: 980–982.
21. Imai N, Taguchi J, Nobuyasu Y, et al. Relapse of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes (POEMS syndrome) without increased level of vascular endothelial growth factor following successful autologous peripheral blood stem cell transplantation. Neuromuscular Disorders 2009; 19: 363–365.
22. Ohguchi H, Ohba R, Onishi Y, et al. Successful treatment with bortezomib and thalidomide for POEMS syndrome. Ann Hematol 2010, DOI 10.1007/s00277-010-1133-8.
23. Sinisalo M, Hietaharju A, Sauranen J, Wirta O. Thalidomide in POEMS syndrome: case report. Am J Hematol 2004; 76: 66–68.
24. Kaygusuz I, Tezcan H, Cetiner M, et al. Bortezomib: a new therapeutic option for POEMS syndrome. Eur J Hematol 2010; 84: 175–177.
25. Badros A, Porter N, Zimrin A. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. Blood 2005; 106: 1135.
26. Straume O, Bergheim J, Ernst P. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. Blood 2006; 107: 4972–4973.
27. Samaras P, Bauer S, Stenner-Liewen F, et al. Treatment of POEMS syndrome with bevacizumab. Haematologica 2007; 92: 1438–1439.

MUDr. Jiří Minařík

III. interní klinika FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
abretina@email.cz