

Poems Sendromu

Gülseren SEVEN¹, Naciye ÖZBEK¹, Selçuk ÖZTÜRK¹, Zeygam SÜLEYMANOV²,
Ozan YAZICI¹, Ali ÖZDEN¹

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Ankara

Azerbaycan Tıp Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı², Azerbaycan

POEMS sendromu monoklonal plazma hücre diskrazisi ile ilişkili nadir bir paraneoplastik hastalıktır. Osteosklerotik myeloma, Crow-Fukase Sendromu ve Takatsuki Sendromu olarak da adlandırılır. Polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gamapati ve deri değişiklikleri ile karakterizedir. Bu özelliklerden birkaçı sendromun dominant özelliği iken sklerotik kemik lezyonları, Castleman hastalığı, trombositoz, papil ödem, periferik ödem, asit, efüzyonlar, vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) düzeylerindeki artış, yorgunluk ve çomak parmak tanımlamada yer almayan ancak göze çarpan önemli özelliklerdir. Sendromun major klinik özelliği motor bozukluğun baskın olduğu kronik progresif sensorimotor polinöropatidir. Patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Sitokinler özellikle de bu hastalarda yüksek oranda bulunan ve tedavi ile düzeyleri azalan VEGF üzerinde durulmaktadır. Kesin tanı koyduracak bir bulgu yoktur. Tanı birkaç klinik özelliğin bir arada olması ile konur. Standardize edilmiş bir tedavisi yoktur. Radyoterapi, kortikosteroidler, kemoterapi ya da yüksek doz kemoterapiyi takiben olog periferik kan kök hücre transplantasyonu tedavi seçenekleri arasındadır.

TARİHÇE

İlk olarak 1956'da Crow, daha sonra 1968'de Fukase tarafından periferik nöropati ve plazma hücre diskrazisi arasındaki ilişki tanımlanmış, 1980'de Bardswick tarafından sendrom POEMS olarak

tanımlanmış ve Japonya'da 102 vakalık bir çalışmada Nakanishi tarafından Crow-Fukase Sendromu olarak adlandırılmıştır (1, 17, 26).

PATOGENEZ

Patogenezi tam anlaşılamamıştır. Lambda hafif zincirleri hastaların %95'inden fazlasında yüksek oranda bulunduğu için patogeneizde suçlanmış ancak etkilenen organ ve sinirlerde histolojik olarak gösterilememiştir. Bildirilen vakaların çoğu IgA ya da IgG lambda hafif zincirdir. IgM sadece bir hastada bulunmuştur. Bir Fransız çalışmasında IgM ağır zincir ya da kappa hafif zincir hiçbir olguda bulunmamıştır (8). Waldenström makroglobulinemisi ile ilişkili iki vaka bildirilmiştir (7). Östrojen yüksekliği ve POEMS sendromunun Castleman hastalığı ve angioma formasyonu ile ilişkisinden dolayı HHV-8 suçlanmış ancak kanıtlanmamıştır (8, 28, 29). Son yıllarda sitokinlerin özellikle de VEGF aşırı üretiminin patogeneizde önemi artmakta, karakteristik semptomlardan ve hastalığın aktivitesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (8). IL-1 beta ve IL-6'nın VEGF üretimini arttırdığı gösterilmiş, IL-1 beta, IL-6 ve TNF-alfa yüksekliği kaydedilmiş, bazı hastalarda IL-6 düzeyleri hastalık aktiviteleri ile korele olduğu ve serebrospinal sıvı, perikard ve asitte yüksek olduğu gösterilmiştir (2, 3). Matriks metalloproteinaz ve metalloproteinaz doku inhibitörü seviyeleri artmıştır. Büyüme faktörleri patogeneizde suçlanmış ancak endotelyal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve

platelet büyüme faktörü seviyelerinin arttığı gösterilememiştir. POEMS'li hastalarda plazma hücre klonlarında anöploidi ve kromozom 3 delesyonu tanımlanmıştır (4).

KLİNİK

Nadir bir sendromdur. Literatürde birkaç yüz vaka tanımlanmıştır. Japon literatürlerinde rapor edilmiş vakaların baskınlığına rağmen spesifik ırksal ilişki saptanmamıştır. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (2.5/1). Sıklıkla 5. ya da 6. dekatlarda başlar, erkekler için ortalama başlangıç yaşı 48, kadınlar için 59'dur.

Genellikle baskın klinik görüntü tüm hastalarda görülen periferik nöropatidir. Semptomlar ayaklarda sızlama ve uyuşma olarak başlar, bunu motor tutulum izler. Hem duyuşsal hem de motor, distalden başlayıp proksimale doğru yayılan, simetrik ve ilerleyicidir. Bazı hastalarda ağrı olabilir. Şiddetli kas zayıflığı hastaların yarısından fazlasında görülür ve sandalyeden kalkmada, tırmanmada ve objeleri sıkıca tutmada yetersizlikle sonuçlanır. Seyir ilerler ve hastayı yatağa bağımlı kılar. Papilödem ve impotans dışında kranial ve otonom sinirler tutulmaz. Kaslar atrofiye olur ve kilo kaybederler. Zamanla kas güçsüzlüğü duyu kaybından daha baskın olur.

Hastaların yarısında karaciğer büyüklüğü, daha az oranda dalak büyüklüğü ve lenf bezlerinde büyüme görülür. Lenf nodu ve dalak büyümesi çoğu hastada Castleman hastalığına sekonderdir. Hepatomegalide ise herhangi bir histolojik ya da patolojik değişiklik tanımlanmamıştır. POEMS'li hastaların %11-30'unda Castleman hastalığı görülür.

Endokrinopatinin nedeni tam anlaşılmamıştır. Sık gözlenen anormallikler hipogonadizm, diyabetes mellitus, glukoz tolerans bozukluğu ve hipotiroididir. Diğer anormallikler hiperprolaktinemi, hipoparatiroidizm, sürrenal yetersizliktir. Erkeklerde testiküler atrofi ve jinekomasti, kadınlarda amenore yaygın görülür.

Bütün hastalarda monoklonal plazmaproliferatif hastalık vardır. Genellikle M proteini IgG ya da IgA'dır

ve genellikle lambda tipinde ve küçüktür (1.1 gr/dl). Serum protein elektroforezi monoklonal gamapatinin derecesini ve naturünü belirlemek için kullanılır. Monoklonal protein küçük olduğundan immunifikasyon da yapılmalıdır. Klonal plazma hücreleri sklerotik lezyon biyopsilerinde saptanabilmesine rağmen kemik iliği biyopsisinde saptanmayabilir. Kemik iliği sıklıkla hipersellülerdir, hastaların çoğunda osteosklerotik myeloma olmasına rağmen plazma hücre sayısı %5'den daha azdır.

Deri değişiklikleri hastaların yaklaşık %50-90'ında görülürken, en sık hiperpigmentasyon görülür. Diğer bulgular hipertrikozis, hiperhidrozis, tırnaklarda beyazlaşma, parmaklarda çomaklaşma, Raynaud fenomeni, ciltte kalınlaşma ve anjiomadır.

Trombositozis en az %50 hastada, eritrositoz %20 hastada görülür. Castleman hastalığı olmadıkça anemi ve trombositopeni nadirdir. Kalsiyum yüksekliği nadir görülür.

Osteosklerotik lezyonlar hastaların en az %95'inde görülür. Bunların %50'sinden fazlası multipldir. Lezyonlar hem osteosklerotik hem de osteolitik olabilir.

Papilödem %50 vakada vardır.

Alt ekstremitte ödemi yaygındır, yaklaşık üçte birinde asit ve plevral efüzyon görülür.

Pulmoner hipertansiyon, restriktif akciğer hastalığı ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde bozulma olabilir (31, 32). Hastaların %90'ından fazlasında anormal pulmoner fonksiyon testleri görülür. Bunun en yaygın nedenleri nöromusküler zayıflık ve bozulmuş karbonmonoksit difüzyon kapasitesidir (22, 31).

Hastalığın seyri boyunca arteriyel ve venöz trombozlar görülebilir. Dispenzleri ve arkadaşları 99 hastalık çalışmalarında 18 hastada strok, miyokard infarktüsü ve Budd-Chiari gibi ciddi tromboz, Lesprit ve arkadaşları 20 hastanın 4'ünde arteriyel oklüzyon tespit etmiştir (22, 31). Trombozların tedaviye mi, artmış proinflatuvar sitokinlere mi, yoksa artmış VEGF düzeyine mi bağlı olduğu bilinmemektedir. VEGF trombosit ve megakaryositlerde bulunduğundan arteriyel oklüzyonlardan VEGF ve trombositlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu baskın olmayıp, hafif bir proteinüri sık bir bulgudur. Bir çalışmada vakaların %9'unda 0.5 gr/24 saat proteinüri, serum kreatininin 1.5 mg/dl'ye eşit ya da daha fazla olduğu gösterilmiştir. Renal disfonksiyonu olan hastaların yaklaşık yarısında aynı zamanda Castleman hastalığı gösterilmiştir. Hafif zincir birikimi yoktur, membranoproliferatif özellikler ve endotelial hasar karakteristiktir.

Serum eritropoetin düzeyleri düşüktür. BOS incelemesinde protein düzeyleri hemen hemen bütün hastalarda artmıştır. Bence Jones proteinürisi nadirdir. BOS'ta plazma hücreleri yoktur ancak IL-6 reseptör ve VEGF düzeyleri artmıştır, sitoalbuminolojik disosiyasyon görülebilir. TNF alfa, IL-6 ve IL-1 beta düzeyleri sıklıkla, VEGF seviyeleri hemen daima artmıştır ve hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Endodermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve platelet büyüme faktörü seviyeleri normal sınırlar içindedir.

Elektromyelografi aksonal dejenerasyon özellikleri yanı sıra demyelinizasyonun baskın olduğu bir polinöropati görülür. Sinir biyopsileri genellikle hem aksonal dejenerasyon hem de demyelinizasyon gösterir.

TANI

Dizpenzleri ve arkadaşlarının 99 hastalık serisinde tanı kriterleri oluşturulmuş ve daha sonra yeniden düzenlenmiştir (22). Bu hastalıkta sitokinlerin rolü hakkında bilgilerin artmasıyla Arimura ve arkadaşları yüksek VEGF düzeylerini tanı kriteri olarak önermiştir (27).

Majör kriterler

Polinöropati

Monoklonal plazma hücreli-proliferatif bozukluk

Sklerotik kemik lezyonları

Castleman hastalığı

Vasküler endotelial growth faktör yüksekliği

Minor kriterler

Deri değişiklikleri (hiperpigmentasyon, hipertrikozis, pletore, hemangiomata, beyaz tırnak)

Endokrinopati (adrenal, tiroid, pituiter, gonadal, paratiroid, pankreas)

Organomegali (hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati)

Ekstravasküler sıvı fazlalığı (periferik ödem, plevral efüzyon, asit)

Papilödem

Trombositoz/Polisitemi

İlişkili Durumlar

Çomak parmak

Kilo kaybı

Hiperhidroz

Pulmoner hipertansiyon

Restriktif akciğer hastalığı

Vitamin B12 eksikliği

Diyare

Trombotik hastalıklar

Muhtemel ilişkili durumlar

Artralji

Kardiyomiyopati

Ateş

Polinöropati ve monoklonal plazma hücreli bozukluk bütün hastalarda vardır, teşhis için diğer major kriterlerden en az biri ve bir minör kriter gerekmektedir (35).

Ayrıncı tanı

Nöropati ile ilişkili önemi bilinmeyen monoklonal gamapati (MGUS)

Kronik inflamatuvar demyelinizan nöropati

Primer sistemik amiloidoz

Kriyoglobulinemi

PROGNOZ

Kronik seyirli bir hastalıktır. Ortalama yaşam bir de-kattan fazladır. POEMS kriterlerinin sayısı sağkalım-

da etkili değildir (34, 35). Ototog periferik kan kök hücre nakli ile tedavi edilen hastalarda yaşam süresi daha uzun bulunmuştur (8, 22, 31). Ekstravasküler volum artışı (efüzyon, ödem, asit) ve çomak parmak daha kısa sağkalım ile ilişkili iken yaş, alkilleyici ilaç kullanımı, kemik lezyonlarının sayısı, endokrin tutulum, kilo kaybı, organomegali, Castleman Hastalığı, papilödem, serum ve idrar M proteini, trombositöz sağkalımda belirleyici bulunmamıştır (22). Respiratuvar semptomların komplikasyonlara yol açtığı saptanmıştır (34). Dispne, göğüs ağrısı, ortopne, pulmoner hipertansiyon, göğüs radyografisindeki anormal bulgular, pulmoner fonksiyon test anormallikleri sağkalımda etkili bulunmazken öksürük ve solunum kasları zayıflığı kısa sağkalımla ilişkili bulunmuştur (34). İlk semptomdan sonra kısa bir sürede teşhise ulaşmak, plazma hücreli bozukluğun büyüklüğü ve tedaviye yanıtı prognozda önemlidir. Tedaviye yanıt tek litik kemik lezyonu olanlarda en iyi, kemik iliği tutulumu olanlarda en kötüdür. Multipl litik kemik lezyonu olan hastalar intermediate bir prognoza sahiptir. Plazma hücreli bozukluk tedaviye cevap verdiği zaman diğer semptomların tümü genellikle iyileşir.

TEDAVİ

POEMS sendromunun standardize edilmiş bir tedavisi yoktur. Tedavi ile ilgili bilgilerin çoğu retrospektif olarak elde edilmiştir. Bunlar radyoterapi (22-24), alkilleyici tedavi (10-12, 22, 26), kortikosteroidler (2), yüksek doz kemoterapiyi izleyen otolog periferik kan kök hücre nakli (13-15, 25) ve destek tedavidir. Osteosklerotik lezyonlar bir alanda sınırlı ise radyoterapi, osteosklerotik lezyonlar yaygınsa ya da diffüz kemik iliği plazma hücre hastalığı varsa kortikosteroidler, kemoterapi ya da yüksek doz kemoterapiyi izleyen otolog periferik kan kök hücre nakli tedavi seçenekleridir. Standart tedaviye yanıt oranları radyoterapide %50, standart doz alkilleyici tedavide %40, kortikosteroidlerde %15 ve yüksek doz kemoterapiyi izleyen otolog periferik kan kök hücre naklinde %90 üzerindedir (35).

Cerrahi eksizyon

İzole plazmositomların cerrahi eksizyonu sendromun komplet tedavisiyle sonuçlanabilir

Radyoterapi

Tek ya da sınırlı bir alanda multipl sayıda lezyonu olan hastalarda uygulanabilir. İzole plazmositomlu bir hasta için ilk seçilecek tedavidir. Sınırlı alanlara 40-50 cGy dozlarında radyoterapi hastaların yarısından fazlasında osteosklerotik lezyonları düzeltebilir ve yine yarısından fazlasında nöropatide önemli iyileşmeler sağlar.

Kortikosteroidler

Hastaların yaklaşık dörtte birinde yanıt alınır ancak altta yatan plazma hücreli bozukluğun ilave tedavisi olmaksızın relaps yaygındır.

Alkilleyici ajanlar

Melphalan

Plazmaproliferatif hastalıklara karşı en etkili ajanlar arasındadır. Prednisone ve prednisone-melphalan kombinasyonuna klinik yanıtlar hastaların yaklaşık % 22-56'sında görülmüştür. Optimal tedavi süresi bilinmemektedir fakat multipl myelomadan kaynaklanan deneyimlerden yola çıkarak 12-24 ay kabul edilebilir. Miyelodisplastik sendrom ve akut lösemiye yol açabilmesi otolog periferik kan kök hücre nakline aday hastalarda kullanımını kısıtlamaktadır ve bu aday hastalarda kök hücreler toplanıncaya kadar kullanımından kaçınılmalıdır.

Siklofosamid

Sınırlı sayıda hastada hastalığı kontrol edebilir, otolog periferik kan kök hücre nakli planlanan hastalarda melfalan yerine düşünülebilir.

Yüksek doz kemoterapiyi takiben periferik kan kök hücre nakli

İlk rapor edilen hasta transplantasyondan 63 gün sonra multiorgan yetersizliğinden ölen 23 yaşında bir bayandı (13). Daha sonra periferik kan kök hücre nakli ile tedavi edilen 38 hastada başta nöropati olmak üzere tüm bulgulara iyileşme kaydedilmiştir (15, 30, 35). 16 hastalık olan çalışmada yüksek doz kemoterapiyi izleyen periferik kan kök hücre nakli sonrası periferik nöropatide dramatik iyileşme görülmüştür. Organomegali ve lenfadenomegalisi olan hastaların en az %82'sinde, ekstravasküler vo-

lüm fazlalığı olanların en az %79'unda, dermatolojik anormallikleri olanların en az %54'ünde, endokrinolojik anormallikleri olan hastaların en az %23'ünde iyileşme bildirilmiştir (30). Prosedürle ilişkili morbiditenin en önemli nedeni zayıf pulmoner rezervdir. Periferik kan kök hücre naklinin kullanımını kısıtladığı belirtilmiştir. Bir başka çalışmada düşük pulmoner fonksiyonlu yüksek riskli hastalarda dahi yöntemin kolaylıkla uygulanabileceği gösterilmiştir (32).

Bevacizumab (anti-VEGF monoklonal antikor)

VEGF seviyelerinin POEMS sendromlu hastalarda yüksek bulunması onu tedavide bir hedef haline getirmiştir. Son yıllarda bu tedaviyi alan 3 hasta rapor edilmiştir (26, 30, 31). Elde edilen sonuçlar çelişkilidir, ikisi bevacizumab ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiş (30, 31) halbuki kalan hastada serum VEGF düzeylerinde dramatik bir azalmaya rağmen klinik iyileşme olmamış, 6 hafta sonra respiratuar yetersizlikten kaybedilmiştir (26). Tedaviye yanıt veren hastalardan birinde ödem, ağrı ve kas zayıflığında iyileşme olmuş, VEGF düzeyleri azalmıştır. Bevacizu-

mab tedavisine iyi yanıt veren hastalardan birinde hastalık süresinin daha kısa olduğu (2 yıl) (30), yanıt vermeyenlerden birinin 7 yıllık hastalık süresi olduğu biliniyordu (26), diğeri ise bilinmiyordu (31). Sonuçlar muhtemelen bevacizumabın sistemik olarak strüktürel anormal damar gelişiminden önce, hastalığın erken dönemlerinde verildiğinde etkili olduğunu ve kısa süreli POEMS sendromlu seçilmiş hastalarda kullanılması gerektiğini düşündürmektedir. Bir biyopsi materyalinde damarın bazal membranının mikrostrüktürünün incelenmesi bevacizumab tedavisinin endikasyonunu belirlemede yardımcı olabilir (16).

Yüksek doz immunglobulin

Yararı gösterilmemiştir (33).

Plazmaferez

Yararı gösterilmemiştir.

Diğerleri

Tiklopidin, tamoksifen, argatroban, interferon, transretinoik asit, strontium-89, thalidomid, lenalidomide.

KAYNAKLAR

1. Driedger H, Pruzanski W. Plasma cell neoplasia with peripheral polyneuropathy. A study of five cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59: 301-10.
2. Orefice G, Morra VB, De Michele G, et al. POEMS syndrome: clinical, pathological and immunological study of a case. *Neurol Res* 1994; 16: 477-80.
3. Reitan JB, Pape E, Fossa SD, et al. Osteosclerotic myeloma with polyneuropathy *Acta Med Scand* 1980; 208: 137-44.
4. 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: 1390-97.
5. Scarlato M, Previtali SC, Carpo M, et al. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. *Brain* 2005; 128: 1911-20.
6. Ghandi GY, Basu R, Dispenzieri A, et al. Endocrinopathy in POEMS Syndrome: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 836-42.
7. Fujii H, Yashige H, Kanoh T, Urata Y. Progression from Crow-Fukas syndrome with double gammopathy primary macroglobulinaemia. *Rinsho Ketsueki* 1991; 32 : 890-6.
8. Soubrier MJ, Duobst JJ, Sauveze BJ and the French Study Group of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome. *Am J Med* 1994; 97: 543-53.
9. Laurenti L, De Matteis S, Sabatelli M, et al. Early diagnosis followed by front-line autolog peripheral blood stem cell transplantation for patients affected by POEMS syndrome. *Leuk Res* 2008; 32: 1309-12. Epub 2008 Jan 22.
10. Reitan JB, Pape E, Fossa SD, et al. Osteosclerotic myeloma with polyneuropathy. *Acta Med Scand* 1980; 208: 137-44.
11. Ku A, Lachmann E, Tunkel R, Nagler W. Severe polyneuropathy: initial manifestation of Castleman's disease associated with POEMS syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 692-4.
12. Cabezas-Agricola JM, Lado-Abeal JJ, Otero-Anton E, et al. Hypoparathyroidism in POEMS syndrome. *Lancet* 1996; 347: 701-2.
13. Wong VA, Wade NK. POEMS syndrome: an unusual cause of bilateral optic disk swelling. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 452-4.
14. Ganti AK, Pipinos I, Culcea E, et al. Successful hematopoietic stem-cell transplantation in multicentric Castleman disease complicated by POEMS syndrome. *Am J Hematol* 2005; 79: 206-10.
15. Imai N, Kitamura E, Tachibana T, et al. Efficacy of autologous peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome with polyneuropathy. *Intern Med* 2007; 46: 135-8.
16. Kanai K, Kuwabara S, Misawa S, and Hattori T. Failure of Treatment with Anti-VEGF Antibody for Long-standing POEMS Syndrome. *Intern Med* 2007; 46: 311-3.

17. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, et al. Plazma cell discrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes: the POEMS syndrome. Report of two cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59: 311-22.
18. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology* 2006; 66: 105-7.
19. Badros A, Porter N, Zimrin A. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood* 2005; 106: 1135.
20. Straume O, Bergheim J, Ernst P, et al. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood* 2006; 107: 4972-3.
21. Authier FJ, Belec L, Levy Y, et al. Therapeutic effect associated with decreased circulating levels of proinflammatory cytokines. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1423-6.
22. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003; 101: 2496-506.
23. Iwashita H, Ohnishi A, Asada M, et al. Polyneuropathy, skin hyperpigmentation, edema, and hypertrichosis in localized osteosclerotic myeloma. *Neurology* 1977; 27: 675-81.
24. Morley JB, Schwieger AC. The relation between chronic polyneuropathy and osteosclerotic myeloma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967; 30: 432-42.
25. Sonada S, Ookawara S, Karube H, et al. Marked recovery of severe renal lesions in POEMS syndrome with high-dose melphalan therapy supported by autologous blood stem cell transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 672-9.
26. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984; 34(6): 712-20.
27. Arimura K. [Increased vascular endothelial growth factor (VEGF) is causative in Crow-Fukase syndrome]. *Rinsho Shinkeigaku* 1999; 39: 84-5.
28. Belec L, Mohamed AS, Authier FJ, et al. Human herpesvirus 8 infection in patients with POEMS syndrome-associated multicentric Castleman's disease. *Blood* 1999; 93: 3643-53.
29. Bosch EP, Smith BE. Peripheral neuropathies associated with monoclonal proteins. *Med Clin North Am* 1993; 77: 125-39.
30. Dispenzieri A, Moreno-Aspitia A, Suarez GA, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and review of the literature. *Blood* 2004; 104: 3400-7.
31. Lesprit P, Godeau B, Authier FJ, et al. Pulmoner hypertension in POEMS: a new feature mediated by cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 907-11.
32. Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005: 360-7.
33. Allam JS, Kennedy CC, Aksamit TR, Dispenzieri A. Pulmonary manifestations are common and associated with shortened survival in POEMS syndrome: A retrospective review of 141 patients. Submitted.
34. Allam JS, Kennedy CC, Aksamit TR, Dispenzieri A. Pulmoner manifestations in patients with POEMS Syndrome: A retrospective review of 137 patients. *Chest* 2008 ; 133: 969-74.
35. Angela Dispenzieri. POEMS Syndrome. *Blood Rev* 2007; 21: 285-99.
36. Martinez-Lavin M, Vargas AS, Cabre J, et al. Features of hypertrophic osteoarthropathy in patients with POEMS syndrome: a meta-analysis [letter]. *J Rheumatol* 1997; 24: 2267-8.



YUNAN MİTOLOJİSİ VE ASKLEPİOS

Yunan su içme kabındaki ayrıntılarda Circe'nin Odysseia'ya onun adamlarını domuzla çevirmekte kullandığı iksiri ikram ederken görülüyor. Ancak Odysseia Hermes'in verdiği koruyucu bir şifalı bitki sayesinde Circe'yi safdışı bırakabilmişti. Ashmolean Museum, Oxford.